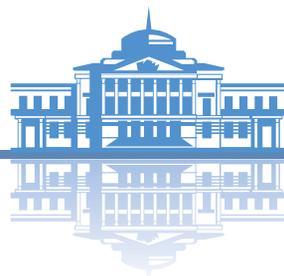


ВЕСТНИК  
РОССИЙСКОЙ  
АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ  
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



3

---

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

---

*Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.*

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.  
Индексируется в базах данных Scopus, Embase, EBSCO,  
РИНЦ (Russian Science Citation Index на платформе Web of Science).

**Учредители:**

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская академия наук»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**РИНЦ:**

- Impact Factor (5 лет) — 1,531
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 1

**SCOPUS:**

- CiteScore 2018 — 0,48 (Q3)
- SJR 2018 — 0,17 (Q3)

**Главный редактор:** В.И. Стародубов

**Заместитель главного редактора:** В.В. Береговых

**Научные редакторы:** А.А. Кубанов, И.В. Маев

**Ответственный секретарь:** Л.С. Коков

**Редакционная коллегия:**

В.Г. Акимкин, А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, В.М. Говорун, Е.З. Голухова, А.М. Дыгай, А.М. Егоров, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, А.В. Караулов, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, А.А. Кубатиев, С.И. Куцев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, А.И. Мартынов, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Л. Насонов, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, В.И. Сергиенко, Г.Т. Сухих, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

**Зарубежные члены редакционной коллегии:**

Д. Видера, В-Д. Гримм, М. Мюллер, Д. Риццо, Н.С. Сердюченко, В.Л. Фейгин, А. Хаверих, К. Шен, И. Шенфельд

---

## 2020/том 75/№3

---

Печатное периодическое издание «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16 сентября 1992 г. (Свидетельство о регистрации № 01574), перерегистрировано 27 марта 2020 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-78060).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве «Почта России» — П4838, в агентстве «Роспечать» — 71488. Свободная цена.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8,

Тел.: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»: 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел.: +7 (499) 737-78-04.

---

# ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

*Published bimonthly since 1946.*

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,  
Russian Science Citation Index (Web of Science).

**Founders:**

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

**SCOPUS:**

- CiteScore 2018 — 0,48 (Q3)
- SJR 2018 — 0,17 (Q3)

**Editor-in-chief:** V.I. Starodubov

**Deputy editor-in-chief:** V.V. Beregovykh

**Science editors:** A.A. Kubanov, I.V. Maev

**Editorial secretary:** L.S. Kokov

**Editorial board:**

V.G. Akimkin, A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, S.A. Boytsov, N.I. Briko, A.M. Dygai, A.M. Egorov, V.L. Feigin, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, V.M. Govorun, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, A.V. Karaulov, S.I. Kolesnikov, R.S. Kozlov, A.A. Kubatiev, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, A.I. Martynov, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, E.L. Nasonov, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, G.T. Sukhikh, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, D. Widera

---

## 2020/ 75 (3)

---

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИИ № ФС77-78060. Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Russian Post P4838, in the catalogue Rospechat 71488. Free price.

Editorial Office: 11, Dobrolubov street, Moscow, 127254

Publisher «Paediatrician»: Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1 Vavilova Street, 2nd floor, 117335, Moscow, Russian Federation,

Phone: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: [vramn@spr-journal.ru](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd: 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel.: +7 (499) 737-78-04.

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

- В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева,  
К.В. Краснопольская, Ю.Н. Башанкаева,  
В.С. Кузьмичева*  
Папилломавирусная инфекция и репродукция

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
БИОХИМИИ**

- М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников*  
Свободнорадикальные реакции при социально  
значимых инфекционных заболеваниях:  
ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ИММУНОЛОГИИ**

- В.А. Рябкова, Л.П. Чурилов, И. Шенфельд*  
Гиперстимуляция иммунной системы  
как причина аутоиммунных заболеваний

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

- В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, А.Д. Макацария,  
Е.В. Слуханчук, М.В. Третьякова, Д. Риццо,  
Ж.-К. Грис, И. Элалами, В.Н. Серов, А.С. Шкода,  
Н.В. Самбурова*  
COVID-19, септический шок и синдром  
диссеминированного внутрисосудистого  
свертывания крови. Часть 2

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ**

- С.П. Сергеева, А.В. Люндуп, В.В. Береговых, П.Ф.  
Литвицкий, А.А. Савин, Л.Р. Горбачева, Е.В. Киселева,  
И.Д. Бреславич, К.И. Куценко, Л.В. Шишкина*  
Экспрессия белков c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1  
в нейронах коры головного мозга человека после  
ишемического инсульта

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

- А.В. Важенин, Н.В. Ворошина, А.С. Доможирова*  
Организационные аспекты совершенствования  
первичной диагностики злокачественных  
новообразований визуальных локализаций  
в сельском муниципальном районе

**OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY:  
CURRENT ISSUES**

- V.I. Krasnopolsky, N.V. Zarochentseva,  
189 K.V. Krasnopolkaya, Y.N. Bashankaeva,  
V.S. Kuzmicheva*  
Papillomavirus Infection and Reproduction

**BIOCHEMISTRY:  
CURRENT ISSUES**

- 196 M.A. Darenskaya, L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov*  
Free Radical Reactions in Socially  
Significant Infectious Diseases:  
HIV Infection, Hepatitis, Tuberculosis

**IMMUNOLOGY:  
CURRENT ISSUES**

- 204 V.A. Ryabkova, L.P. Churilov, Y. Shoenfeld*  
Hyperstimulation of the Immune System  
as a Cause of Autoimmune Diseases

**INFECTIOUS DISEASES:  
CURRENT ISSUES**

- 214 V.O. Bitsadze, J.Kh. Khizroeva, A.D. Makatsariya,  
E.V. Slukhanchuk, M.V. Tret'yakova,  
G. Rizzo, J.-C. Gris, I. Elalami, V.N. Serov,  
A.S. Shkoda, N.V. Samburova*  
COVID-19, Septic Shock and Syndrome  
of Disseminated Intravascular Coagulation  
Syndrome. Part 2

**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY:  
CURRENT ISSUES**

- 226 S.P. Sergeeva, A.V. Lyundup, V.V. Beregovykh, P.F. Litvitsky,  
A.A. Savin, L.R. Gorbacheva, E.V. Kiseleva, I.D. Breslavich,  
K.I. Kucenko, L.V. Shishkina*  
C-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 Proteins Expression  
Patterns in Human Cerebral Cortex Neurons after  
Ischemic Stroke

**HEALTH CARE MANAGEMENT:  
CURRENT ISSUES**

- 234 A.V. Vazhenin, N.V. Voroshina, A.S. Domozhirova*  
Organizational Aspects of Improving  
Primary Diagnostic malignant Neoplasms  
of Visual Localizations in the Rural  
Municipal Area

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

*Т.А. Гребенникова, Т.Т. Цориев, Ю.Р. Воробьёва,  
Ж.Е. Белая*

Остеосаркопения: патогенез, диагностика и  
возможности терапии

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

*О.С. Торопова, А.Ф. Бровкина, Д.А. Сычёв*

Эндокринная офтальмопатия:  
фармакогенетические маркеры эффективности  
глюкокортикостероидной терапии

### СОСТОЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

*М.Ю. Егорова, И.А. Шувалова, О.И. Звонарева,  
И.Д. Пименов, О.С. Кобякова, И.А. Деев, Е.С. Куликов*

Клинические исследования —  
личная перспектива врача-исследователя?

### PATHOPHYSIOLOGY: CURRENT ISSUES

**240** *T.A. Grebennikova, T.T. Tsoriev, Yu.R. Vorobyova,  
Zh.E. Belaya*

Osteosarcopenia: Pathogenesis, Diagnosis and  
Therapeutic Approaches

### ENDOCRINOLOGY: CURRENT ISSUES

**250** *O.S. Toropova, A.F. Brovkina, D.A. Sychev*

Endocrine Ophthalmopathy:  
Pharmacogenetic Markers of Efficiency  
of Glucocorticoid Therapy

### CURRENT MEDICINE

**256** *M.Yu. Egorova, I.A. Shuvalova, O.I. Zvonareva, I.D. Pimenov,  
Kobyakova O.S., I.A. Deev, E.S. Kulikov*

Clinical Trials — the Personal Perspective of the  
Research Physician?

В.И. Краснополяский, Н.В. Зароченцева,  
К.В. Краснополяская, Ю.Н. Башанкаева, В.С. Кузьмичева

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии  
Минздрава Московской области, Москва, Российская Федерация

## Папилломавирусная инфекция и репродукция

**Цель обзора** — обобщение научных данных о роли папилломавирусной инфекции в репродуктивном здоровье мужчин и женщин. **Основные положения.** Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных вирусов, передаваемых половым путем, во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ВПЧ выступает основной причиной развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний как среди женщин, так и среди мужчин. Вирусы подразделяются на ВПЧ низкого канцерогенного риска, которые вызывают доброкачественные бородавки, и ВПЧ высококанцерогенного риска, которые способны вызывать раковые заболевания. Различные типы вирусов папилломы человека проявляют характерный тропизм, подразделяются на кожные и слизистые типы. Вирусная инфекция у мужчин приводит к снижению качества сперматозоидов (главным образом астенозооспермии) в связи с апоптозом в клетках спермы и увеличению частоты появления антиспермальных антител. Отрицательное вирусное влияние на фертильность женщин проявляется в увеличении частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременного разрыва околоплодных оболочек во время беременности. Есть данные, указывающие на то, что при ВПЧ уменьшается количество трофобластических клеток и наблюдается аномальная трофобластическо-эндометриальная адгезия. В трофобластических клетках, трансфицированных ВПЧ высококанцерогенного риска, повышается уровень апоптоза. Вакцинация против ВПЧ безопасна, результаты демонстрируют не только защиту от ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин и мужчин, но и снижение гестационных осложнений, частоты преждевременных родов, а также гарантирует защиту новорожденных от инфицирования.

**Ключевые слова:** ВПЧ, ЭКО, фертильность, вспомогательные репродуктивные технологии, криоконсервация, вакцинация

**Для цитирования:** Краснополяский В.И., Зароченцева Н.В., Краснополяская К.В., Башанкаева Ю.Н., Кузьмичева В.С. Папилломавирусная инфекция и репродукция. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):189–195. doi: 10.15690/vramn1332.

189

### Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных вирусов, передаваемых половым путем, во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ВПЧ — основная причина развития ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний как среди женщин, так и среди мужчин [1]. Глобальная распространенность ВПЧ составляет около 40% [2]. По оценкам ВОЗ, ежегодно фиксируется 30 млн новых случаев ВПЧ [3]. При этом, по оценкам, в 2018 г. число новых случаев рака шейки матки составило 570 тыс., а смертельных исходов в связи с этим заболеванием — 311 тыс. [4].

ВПЧ связан с развитием предраковых и раковых новообразований половых органов, включая цервикальную интраэпителиальную (СИН), вульварную (ВИН), влагалищную (ВАИН), пениальную (ПИН) и анальную интраэпителиальную (АИН) неоплазию, а также инвазивный плоскоклеточный рак, а также рак в таких анатомических местах, как голова и шея, ротоглотка, легкие и мочевого пузыря [5]. Инфицирование может произойти в любом возрасте. Первый пик ВПЧ-инфекции встречается у женщин в возрасте до 30 лет, а второй — в возрасте 55–64 лет. В целом риск инфицирования ВПЧ увеличивается с количеством половых партнеров [6].

В последние годы опубликованы работы, свидетельствующие о негативном влиянии ВПЧ-инфекции на ре-

V.I. Krasnopolsky, N.V. Zarochentseva, K.V. Krasnopolokaya, Y.N. Bashankaeva, V.S. Kuzmicheva

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region,  
Moscow, Russian Federation

### Papillomavirus Infection and Reproduction

**The purpose of the review** — a synthesis of research data on the role of human papillomavirus infection in the reproductive health of women and men. **Key Points.** Human papillomavirus (HPV) is one of the most common sexually transmitted viruses worldwide. According to the World Health Organization, HPV is the main cause of the development of HPV-associated diseases among both women and men. Viruses are subdivided into HPV with low carcinogenic risk, which cause benign warts, and HPV with high carcinogenic risk, which cause cancer. Different types of human papillomaviruses depending on their characteristic tropism, are divided into skin and mucous types. Viral infection in men leads to a decrease in the quality of sperm (for example, asthenozoospermia) due to apoptosis in sperm cells and due to the development of antisperm immunity. A negative viral effect on the fertility of women is manifested in an increase in the frequency of spontaneous miscarriages and a premature rupture of the amniotic membranes during pregnancy. There is evidence that HPV decreases the number of trophoblastic cells and abnormal trophoblastic-endometrial adhesion is also observed. In trophoblastic cells transfected with high-risk HPV, the level of apoptosis increases. HPV vaccination is safe, and the results show not only protection against HPV-associated diseases in women and men, but also a reduction of gestational complications, reduced preterm birth rates and the protection of newborns from infection.

**Keywords:** HPV, fertility, assisted reproductive technology, cryopreservation, vaccination

**For citation:** Krasnopolsky VI, Zarochentseva NV, Krasnopolokaya KV, Bashankaeva YN, Kuzmicheva VS. Papillomavirus Infection and Reproduction. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):189–195. doi: 10.15690/vramn1332.

продуктивное здоровье женщин и мужчин, а также снижении эффективности вспомогательных репродуктивных технологий [5, 7, 36, 37, 40, 43, 44].

### Биология ВПЧ

ВПЧ представляет собой мелкий ДНК-содержащий вирус без капсида, который принадлежит к большому семейству Papoviridae (подгруппа А), включающему более 200 генотипов [8]. Особенностью этого вируса является пролиферативное влияние на эпителиоциты кожи, слизистых оболочек гениталий и других органов. Геном вируса можно разделить на три основных домена: не кодирующая восходящая регуляторная область размером 1 кб; ранняя область с шестью генами — E6, E7, E1, E2, E4 и E5; поздняя область с двумя генами — L1 (большой белок капсида) и L2 (малый белок капсида). Вирусы подразделяются на ВПЧ низкого канцерогенного риска, которые вызывают доброкачественные новообразования, и ВПЧ высокканцерогенного риска, которые способны вызывать раковые заболевания. Различные типы вирусов папилломы человека проявляют характерный тропизм: кожные (ВПЧ 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 и 65) и слизистые (ВПЧ 6, 11, 13, 18, 39, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67 и т.д.) типы. ВПЧ является патогеном, который может вызвать хронические инфекции без системной симптоматики, что позволяет хозяину периодически выделять большое количество вируса и заражать реципиентов. Эффективность системы защиты вируса от иммунной системы обусловлена несколькими факторами. В первую очередь его тропностью — он является абсолютным внутри-эпителиальным вирусом. Проникновение в цитоплазму клетки происходит без повреждения оболочки, и, оказавшись внутри, вирус осуществляет регуляцию продукции противовирусных цитокинов (тканевой фактор некроза и интерферон). Формирование гуморального иммунитета не происходит в связи с запоздалой экспрессией антигенных белков. В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах — эписомальной (в цитоплазме) и интегрированной в клеточный геном [5, 9].

Инкубационный период ВПЧ колеблется от 3 нед до 8 мес. Приблизительно у 10–30% женщин наблюдается спонтанная регрессия инфекции ВПЧ в течение 3 мес; 90% женщин способны излечиться от ВПЧ-инфекции в течение 2 лет. Элиминация инфекции происходит посредством развития клеточного иммунитета, сопровождаемого сероконверсией и выработкой антител к главному капсидному белку L1. Часть женщин (10–15%) не способны выработать клеточный иммунный ответ и остаются зараженными. Эти женщины подвержены риску прогрессирования заболевания, вплоть до развития рака [9].

### ВПЧ и мужская фертильность

ВПЧ-инфекция ассоциируется с онкогенными заболеваниями — анальным и тестикулярным раком, раком ротовой полости и глотки, полового члена, а также может влиять на параметры спермы, приводя к снижению фертильности. Распространенность инфицированных ВПЧ сперматозоидов составляет примерно 2–31% в общей популяции, тогда как соответствующий показатель у мужчин с идиопатическим бесплодием колеблется от 10 до 35,7% [10]. Некоторые исследования показывают, что идиопатическая астенозооспермия не имеет каких-либо факторов риска,

за исключением присутствия ДНК ВПЧ [11, 12]. Экспериментальные исследования в лабораторных условиях свидетельствуют, что воздействие ДНК ВПЧ вызывает фрагментацию ДНК сперматозоидов [6]. Как и в соматических клетках, фрагментация ДНК в сперматозоидах приводит к апоптозу [6]. Следует отметить, что влияние ДНК ВПЧ на сперму может зависеть от генотипа вируса. Так, воздействие ВПЧ типов 16 и 31 приводит к фрагментации ДНК в сперматозоидах, а когда эти клетки подвергаются воздействию ВПЧ типов 18, 33 или 6, 11, фрагментация ДНК не обнаруживается [6]. В тех же исследованиях было также показано, что ВПЧ типов 16 или 6, 11 приводит к терато-зооспермии, в отличие от ВПЧ типов 18, 31 и 33 [6]. Считается, что ВПЧ подобно другим вирусам, поражающим сперматозоиды, прикрепляется вдоль экваториальной области головки сперматозоида [12, 13]. Присутствие гликозаминогликана синдекан-1 и других растворимых веществ на поверхности сперматозоидов, по-видимому, опосредует взаимодействие и связывание ВПЧ со сперматозоидами [11, 12, 19]. Согласно последним данным, связывание происходит посредством капсидного белка L1 ВПЧ. Более того, экваториальный сегмент сперматозоида связывается и впоследствии сливается с плазматической мембраной ооцита [13]. Несколько эпидемиологических исследований продемонстрировали, что ВПЧ чаще встречается у мужчин, страдающих бесплодием или имеющих лейкоцитоспермию, по сравнению с фертильными пациентами [10–12, 14, 20]. Во многих перекрестных и контрольных исследованиях было показано, что ВПЧ-инфекция связана с низким качеством спермы [14]. Заражение спермы ВПЧ было в значительной степени связано со снижением жизнеспособности и уменьшением подвижности клеток, уменьшением амплитуды бокового смещения головки, уменьшением количества клеток с нормальной морфологией и повышенным уровнем антиспермальных антител [15]. При проведении когортного исследования на 308 пациентах [16] обнаружен низкий уровень инфицированности ВПЧ (7,8%) с преобладанием ВПЧ типа 52. Авторы высказали предположение, что взаимосвязь между ВПЧ и изменениями параметров спермограммы может быть характерна для определенных генотипов вируса. В недавнем ретроспективном исследовании 590 женщин, проходящих 1529 циклов внутриматочной инсеминации [17], авторы сообщили что распространенность ВПЧ составляет 11% на цикл. Кроме того, женщины с ВПЧ-инфекцией имели в 6 раз меньшую вероятность беременности (1,87%) по сравнению с женщинами без инфекции ВПЧ (11,4%). В недавнем исследовании Garolla et al., в котором изучалось 226 бесплодных пар, были сформированы две группы в зависимости от присутствия ВПЧ в сперматозоидах, выявленных с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Среди пар, подвергшихся внутриматочному осеменению, клиническая беременность произошла в 12 из 60 (20%) пар, принадлежащих к неинфицированной группе, и в 2 из 21 (9,5%) пар ВПЧ-положительной группы [18].

### ВПЧ и эмбриогенез

Нет сомнений, что сперматозоиды могут передавать вирусную ДНК эмбриону в процессе оплодотворения [19]. Исследования на грызунах показали успешное оплодотворение яйцеклетки сперматозоидами, инфицированными ВПЧ [20]. Была замечена экспрессия вирусных генов во внутренней клеточной массе и трофобластической оболочке развивающихся бластоцист. Работы с использованием

яйцеклетки хомяков, оплодотворенной сперматозоидами человека (тест НЕРТ), показали, что экспрессия генов E6, E7 и L1 и последующая продукция белков приводят к повышенной фрагментации ДНК бластоцист и гибели трофобластов. Ранее Gomez et al. обнаружили, что частота апоптоза у инфицированных ВПЧ в 3–6 раз выше, чем у трофобластов, неинфицированных ВПЧ, что впоследствии приводит к дисфункции плаценты и самопроизвольным преждевременным родам [21]. Это также было показано в другом исследовании, проведенном Hong et al. Апоптоз является причиной дисфункций в плаценте, снижения способности эмбриона пенетрировать в стенку матки и в конечном итоге приводит к выкидышам на ранних стадиях беременности или преждевременному разрыву околоплодных оболочек [22].

В научных исследованиях доказано, что синцитиотрофобласт ворсин также является клеточной мишенью для папилломавируса. В лабораторном эксперименте получен рост клеток трофобласта под действием ВПЧ высокой онкогенной активности, что доказывает наличие рецепторов для вируса на клетках трофобласта. Это связано с тем, что в ранние сроки гестации бластоциста при ее имплантации в матку не обладает существенными механизмами защиты и ее судьба зависит от функционального состояния и инфицированности эндометрия [23]. Скорость ВПЧ-связанного трофобластического апоптоза также связана с ростом зародыша, т.е. частота апоптоза в 3 и 12 раз выше в 3-й и 12-й дни после оплодотворения соответственно [24]. Важно отметить, что вышеупомянутые результаты основаны на экспериментах *in vitro* на моделях грызунов и не обязательно отражают условия *in vivo* у человека.

Морфологическими маркерами трансплацентарного инфицирования вирусом папилломы человека являются гигантоклеточный метаморфоз и внутриядерные включения [25]. Указанные изменения встречаются с частотой 36% у пациенток с субклинической формой ВПЧ-инфекции. В работе белорусских исследователей показано, что ВПЧ выявляется в плаценте у 24,5% пациенток, у 10% женщин вирус одновременно обнаруживается в плаценте, у новорожденного и в плодовой поверхности плаценты. Доминирующими субтипами папилломавирусов при персистенции в плаценте являются типы 16 и 56 [26]. Исследование в Нидерландах показывает значительную связь ( $p < 0,02$ ) между ВПЧ-индуцированными поражениями шейки матки и снижением фертильности, частота поражений шейки матки высокой степени тяжести в 2 раза выше у женщин с низким уровнем фертильности, планирующих экстракорпоральное оплодотворение, по сравнению с общей популяцией [27]. В то же время исследование 1044 китайских женщин не смогло найти связь между результатами экстракорпорального оплодотворения и цитологическими аномалиями [28]. Исследования Henneberg et al., изучавших воздействие ВПЧ высококанцерогенного риска на 2- и 4–8-клеточные эмбрионы (на 239, 45 и 142 бластоцистах соответственно), также показали, что вирус негативно влияет на ранние этапы эмбриогенеза и приводит к увеличению фрагментации ДНК и трофобластической гибели бластоцист [29].

### ВПЧ и невынашивание

В некоторых исследованиях [6, 21] предполагалось наличие связи между вирусной инфекцией, неразвива-

ющейся беременностью, самопроизвольными выкидышами или преждевременным разрывом околоплодных оболочек, что, однако, не было подтверждено другими исследованиями [30, 31, 35]. Кроме того, в недавнем исследовании с участием 226 бесплодных пар, посвященном влиянию ВПЧ-инфицированных сперматозоидов на самопроизвольную беременность, беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий и невынашивание беременности, обнаружено снижение частоты наступления любой беременности и увеличение частоты выкидышей у пациентов с ВПЧ-положительными сперматозоидами [18].

В исследовании с участием 108 пациентов с выкидышами в 7,4% всех протестированных абортусов выявлена ДНК ВПЧ типов 16 и 18 [22]. В другом исследовании сравнивали 25 случаев ранних выкидышей с 15 случаями медицинских прерываний беременности, при этом последовательности ВПЧ E6/E7 были обнаружены у 60 и 20% соответственно. Обнаружение того, что ДНК ВПЧ чаще встречалась в самопроизвольных выкидышах по сравнению с медицинскими абортами, привело к предположению, что вирус может быть вовлечен в патофизиологию раннего прерывания беременности [23]. Вопреки этим выводам, по крайней мере два ретроспективных исследования — Skoczynski et al. в Польше и Conde-Ferrarez et al. в Мексике — с большими когортами пациентов (129 и 281 соответственно) показали, что инфекция ВПЧ во время беременности может не приводить к более высокому риску выкидыша [30, 31]. Однако в работах оценены лишь генотипы высокого риска типов 16 и 18, оценка других типов не проводилась.

Некоторые исследования также указали, что воздействие ВПЧ типов 6, 11, 16 или 18 во время беременности может быть связано с 2,2% основных врожденных дефектов развития и риском смерти плода в 1,5% [32]. Однако эти выводы следует интерпретировать с осторожностью, так как они сделаны в результате ретроспективных или перекрестных исследований с малым размером выборки. Связь между ВПЧ и выкидышами или преждевременным разрывом околоплодных оболочек была доказана в исследованиях, проведенных в США. Они сравнили распространенность ВПЧ в плацентах у женщин после родов с самопроизвольными абортами и в случаях преждевременного разрыва околоплодных оболочек [21].

Было показано, что частота абортусов в значительной степени связана с высокой распространенностью ВПЧ [33]. Напротив, итальянское исследование «случай–контроль», изучавшее возможную связь между вирусом ВПЧ и невынашиванием беременности, показало, что распространенность ВПЧ была выше в группе женщин без повторных выкидышей в анамнезе (ВПЧ-позитивные — с невынашиванием беременности 13 (26,53%), а в группе контроля — 294 (61,89%); ВПЧ-негативные — с невынашиванием беременности 36 (73,47%), а в группе контроля — 181 (38,11%)) [34].

### ВПЧ и преждевременные роды

По данным Zuo et al., частота преждевременных родов среди ВПЧ-инфицированных женщин (было исследовано 2480 женщин) составила 27,8%. Обнаружение ВПЧ в плацентарной ткани предполагает вертикальный путь передачи [23]. В исследовании Park et al., в котором приняла участие 291 беременная женщина со сроком бе-

ременности более 36 нед, частота вертикальной передачи составила 18,2% [36]. Сообщения об обнаружении ВПЧ в амниотической жидкости беременных настораживают. Канадские исследователи под руководством Grottier обнаружили, что новорожденные у ВПЧ-позитивных матерей имели вирусное поражение в области конъюнктивы (4,8%), ротовой полости (8,1%), глотке (1,6%) и в области гениталий (4,8%). В целом семь (11,2% [95% ДИ: 4,7–21,9]) детей были ВПЧ-положительными по крайней мере в одной области, некоторые из них дали положительный результат в нескольких областях (рот, глотка, поверхность гениталий) [37]. Иммуногистохимическим методом с помощью поликлональных антител против ВПЧ исследователи подтвердили гематогенное инфицирование ВПЧ через поврежденный эндометрий либо восходящий путь — через маточный покровный эпителий [36].

### ВПЧ и экстракорпоральное оплодотворение

В одном из самых ранних исследований, оценивающих влияние ВПЧ на результаты ЭКО [38], ученые обнаружили ВПЧ в 16% своей когорты из 106 пациентов. Хотя никакой разницы в количестве извлеченных ооцитов, числе и качестве перенесенных эмбрионов или частоте самопроизвольных выкидышей не выявлено, у женщин с ВПЧ-инфекцией была более низкая частота беременности (23,5%) по сравнению с женщинами без инфекции ВПЧ (57,0%). В другом исследовании 199 бесплодных пар (9,5; 17,5 и 4,5% мужчин, женщин и обоих партнеров соответственно) было обнаружено ВПЧ [39]. Авторы сообщили о более высоких рисках самопроизвольного выкидыша среди женщин с ВПЧ-инфекцией (57 против 23%), а также у женщин, чьи партнеры-мужчины были ВПЧ-положительными (66,7 против 15%). Другая группа исследователей отметила более низкую рождаемость у женщин, инфицированных ВПЧ, по сравнению с группой контроля, хотя эти различия статистически не отличаются из-за небольшого размера выборки [40]. Однако последующие исследования дают противоречивые результаты: по крайней мере два исследования показали отсутствие влияния ВПЧ на частоту клинической беременности и самопроизвольных выкидышей после ЭКО [41, 42]. Два исследования выявили значительную связь между инфекцией ВПЧ и неудачами ЭКО. В итальянском исследовании [39] частота неудачи ЭКО у женщин, инфицированных ВПЧ, составила 40 против 13,5% у неинфицированных женщин ( $p < 0,05$ ). Аналогичным образом в США Spandorfer et al. выявили более высокий уровень неудачных ЭКО у женщин, инфицированных ВПЧ (76,5 против 57%;  $p < 0,02$ ) [38]. Эти исследования представляют эпидемиологические доказательства того, что ВПЧ связан с неудачными попытками ЭКО. На данный момент неизвестно о специфическом действии определенного генотипа ВПЧ на результаты ЭКО. Этот вопрос был исследован в Японии Такака et al., где изучалась связь между результатами ВПЧ типа 16 и ЭКО [43]. Исследовали 192 женщины, перенесших ЭКО, и было выявлено, что 5,5% имели ВПЧ типа 16. Исследование пришло к выводу, что ВПЧ типа 16 не влияет на неудачи в ЭКО. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для изучения влияния других типов вируса и объяснения механизмов, лежащих в основе неудач ЭКО, связанных с ВПЧ.

### ВПЧ и криоконсервация

Значительно более высокая доля ВПЧ-инфицированных сперматозоидов по сравнению с контрольной группой была обнаружена в исследовании, в котором сравнивалась доля присутствия ВПЧ в сперматозоидах из криопробирок между группами пациентов с онкологическими заболеваниями и здоровыми. В исследовании Foresta et al. было высказано предположение, что, возможно, инфицированные сперматозоиды способны перекрестно заражать здоровые криопробирки и ухудшать результат методов вспомогательной репродукции, при этом подразумевается, что ВПЧ может сохранять свою целостность ДНК в условиях ультраохлаждения [44]. Было рекомендовано проводить исследование на ВПЧ во всех образцах спермы до взятия сперматозоидов, поскольку ВПЧ очень распространена в мире и фактическая частота заражения неизвестна. Кроме того, предполагается, что образцы сперматозоидов, зараженных ВПЧ, должны быть криоконсервированы в резервуарах, отличных от проб здоровых образцов, поскольку существует вероятность перекрестного заражения [44].

### ВПЧ и вакцинация

В настоящее время существуют три ВПЧ-вакцины, направленные на типы ВПЧ высокого риска, которые имеются на рынке во многих странах мира для профилактики заболеваний, обусловленных ВПЧ: четырехвалентная вакцина была впервые зарегистрирована в 2006 г., бивалентная вакцина — в 2007 г. и девятивалентная — в 2014 г. Все эти вакцины желательно применять, если возможно, до начала сексуальной активности, т.е. до того, когда реципиенты могут подвергнуться воздействию ВПЧ. Все три вакцины получены с использованием рекомбинантной ДНК-технологии из очищенного L1 структурного белка, который самостоятельно формирует типоспецифические пустые оболочки ВПЧ, называемые вирусоподобными частицами. Ни одна из вакцин не содержит живого биологического продукта или вирусной ДНК и поэтому не является контагиозной, вакцины не содержат ни антибиотиков, ни консервантов [45]. Вакцинация проводится в мире очень широко. По данным Совещания Global Advisory Committee по вопросам безопасности вакцин от 14 июля 2017 г. [47], в мире было назначено более 270 млн доз квадριвалентной вакцины. Более 90 стран уже включили ВПЧ-вакцину в свои национальные программы иммунизации для девочек, из них 20 стран — также и для мальчиков [46]. ВПЧ-вакцины обладают исключительным профилем безопасности. Риск анафилактического составляет  $< 1,7$  случая на 1 млн доз вакцины. Исключен риск развития  $> 1$  случая синдрома Гийена-Барре на 1 млн доз вакцины. Не было зарегистрировано никаких нежелательных явлений при непреднамеренном назначении ВПЧ-вакцин во время беременности. Беременности протекали при отсутствии акушерских нежелательных явлений, врожденных и структурных аномалий у плода [47]. Никакой связи вакцинации против ВПЧ с влиянием на фертильность, развитием аутоиммунных заболеваний или смерти не установлено [45]. Результаты масштабных исследований воздействия вакцин против ВПЧ показали почти 100%-ю защиту от предшествующих раку состояний шейки матки, связанных с данными генотипами вируса. В случае квадριвалентной вакцины защита от остроконечных кондилом составляла 95–99%

[46]. ВПЧ-вакцины обеспечивают некоторый перекрестный иммунитет в отношении типов ВПЧ, не включенных в вакцины [45]. Учитывая взаимосвязь ВПЧ-инфекции со злокачественными новообразованиями, а также изменениями фертильности, такая вакцина могла бы не только помочь уменьшить частоту заболеваемости, связанной с ВПЧ, но и послужить обоснованием использования вакцин против любых ВПЧ-связанных нарушений в сперме в парах с идиопатическим бесплодием [24]. Кроме того, с теоретической точки зрения вакцинация против ВПЧ может предотвратить трофобластический апоптоз, вызванный ВПЧ, и самопроизвольные выкидыши, улучшая тем самым репродуктивные результаты при помощи вспомогательных технологий [24]. ВПЧ-инфекция спермы также является большой проблемой для банков — доноров спермы [48]. При отсутствии эффективных процедур промывки спермы, которые способны устранить инфекцию ВПЧ, вакцинацию мужчин можно считать возможной стратегией предотвращения ВПЧ-ассоциированных нарушений спермы у доноров [24].

Исследование Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, включившее 440 пациенток в возрасте от 18 до 36 лет, установило, что в группе женщин, которым была проведена вакцинопрофилактика от ВПЧ, гестационные и послеродовые осложнения встречались значительно реже, чем у ВПЧ-положительных пациенток [49]. Анализ осложнений течения беременности во всех триместрах показал статистически значимые различия в группах сравнения. Угроза прерывания беременности в I триместре у ВПЧ-положительных пациенток наблюдалась на 11,5% чаще, кольпит встречался у 40%, в отличие от вакцинированной группы (13,1%). Угроза преждевременных родов у ВПЧ-положительных беременных наблюдалась на 15,2% чаще, чем в группе вакцинированных, преэклампсия — в 2 раза чаще, также как и обострение экстрагенитальной патологии. При оценке состояния новорожденных в группе вакцинированных женщин частота внутриутробной инфекции, перинатальное поражение ЦНС, геморрагический синдром и врожденные пороки развития встречались значительно реже, чем у ВПЧ-положительной группы.

По данным ретроспективного исследования Lawton и соавт. в Новой Зеландии, в котором было проанализировано 35 646 женщин, выявлено, что риск преждевре-

менных родов значимо ниже в группе вакцинированных женщин. При этом каждая дополнительная вакцина (из трех возможных) снижала риск развития преждевременных родов. Таким образом, назначение квадριвалентной вакцины против ВПЧ до первой беременности на 13% снижало риск преждевременных родов [50].

## Заключение

ВПЧ-инфекция оказывает значительное негативное воздействие как на женскую, так и мужскую репродуктивную систему и, следовательно, на нормальное функционирование репродуктивной функции в целом. Негативное влияние ВПЧ на фертильность определяется увеличением частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременного разрыва околоплодных оболочек во время беременности. Более того, уменьшается количество трофобластических клеток и наблюдается аномальная трофобластическо-эндометриальная адгезия. В трофобластических клетках, трансфицированных ВПЧ ВКР, повышается уровень апоптоза. Вакцинация против ВПЧ безопасна, результаты демонстрируют не только защиту от ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин и мужчин, но и снижение гестационных осложнений, частоты преждевременных родов, а также защиту новорожденных от инфицирования. Учитывая широкое влияние вируса на здоровье человека, вакцинация женщин и мужчин будет иметь жизненно важное значение для снижения заболеваемости у будущих пациентов.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** В.И. Краснополяский, Н.В. Зароченцева, К.В. Краснополяская, Ю.Н. Башанкаева, В.С. Кузьмичева — обзор публикаций, анализ полученных данных, написание текста статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine*. 2014;32(23):2670–2674. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.12.037.
- Bosch FX, Broker TR, Formen D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(7): H1–H31. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003.
- Laprise C, Trrottier H, Monnier P, Coutlee F, Mayrand MH. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(4):640–665. doi: 10.1093/humrep/det453.
- WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. 24.01.2019. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
- Pereira N, Kucharczyk KM, Estes JL, Gerber RS, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Human papillomavirus infection, infertility, and assisted reproductive outcomes. *Journal of Pathogens*. 2015;(4):1–8. doi: 10.1155/2015/578423.
- Souho T, Benlemlih M, Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126936. doi: 10.1371/journal.pone.0126936.
- Jeršovičienė V, Gudlevičienė Ž, Rimienė J, Butkauskas D. Human papillomavirus and infertility. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):377. doi: 10.3390/medicina55070377. PMID: 31311196; PMCID: PMC6681313.
- Альтери Р., Калидас М., Ядао Л., Огоро С. *Рекомендации Американского онкологического общества по профилактике и раннему выявлению рака шейки матки*. 2019. [Alteri R, Kalidas M, Yadao L, Ogoro S. *American Cancer Society guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer*. 2019.] URL: <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/detailedguide/cervical-cancer-key-statistics>.
- Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology*. 2010;117(2): S5–S10. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.024.
- Foresta C, Noventa M, De Toni L, Gizzo S, Garolla A. HPV–DNA sperm infection and infertility: from a systematic literature review to

- a possible clinical management proposal. *Andrology*. 2014;3(2):163–173. doi: 10.1111/andr.284.
11. Foresta C, Garolla A, Zuccarello D, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G. Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility. *Fertility and Sterility*. 2010;93(3):802–806. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.050.
  12. Garolla A, Pizzol D, Foresta C. The role of human papillomavirus on sperm function. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2011;23(4):232–237. doi: 10.1097/gco.0b013e328348a3a4.
  13. Zacharis K, Messina C, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human papilloma virus (HPV) and fertilization: a mini review. *Medicina*. 2018;54(4):50. doi: 10.3390/medicina54040050.
  14. Yang Y, Jia C-W, Ma Y-M, Zhou L-Y, Wang S-Y. Correlation between HPV sperm infection and male infertility. *Asian Journal of Andrology*. 2013;15(4):529–532. doi: 10.1038/aja.2013.36.
  15. Foresta C, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G, Garolla A. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertility and Sterility*. 2010;94(5):1723–1727. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.012.
  16. Schillaci R, Capra G, Bellavia C, Ruvolo G, Scazzone C, Venezia R, Perino A. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. *Fertility and Sterility*. 2013;100(5):1236–1240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.042.
  17. Depuydt CE, Verstraete L, Berth M., et al. Human papillomavirus positivity in women undergoing intrauterine insemination has a negative effect on pregnancy rates. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2016;81(1):41–46. doi: 10.1159/000434749.
  18. Garolla A, Engl B, Pizzol D, Ghezzi M, Bertoldo A, Bottacin A, et al. Spontaneous fertility and in vitro fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil. Steril.* 2016;105:65–72 doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.018>.
  19. Perez-Andino J, Buck CB, Ribbeck K. Absorption of human papillomavirus 16 to live human sperm. *PLoS One*. 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0005847.
  20. Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, Barzon L, Foresta C. Association, prevalence, and clearance of human papilloma virus and anti spermantibodies in infected semen samples from infertile patients. *Fertil. Steril.* 2013;99:125–131. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.006. PMID:23043686.
  21. Gomez LM, Ma Y, Ho C, McGrath CM, Nelson DB, Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum. Reprod.* 2008. doi: 10.1093/humrep/dem404.
  22. Hong LJ, Oshiro BT, Chan PJ. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;287(6):1093–1097. doi: 10.1007/s00404-013-2711-5.
  23. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am J Clin Pathol*. 2011. doi: 10.1309/AJCP93JMIUEKRP1W.
  24. Noventa MA, Andrisani S, Gizzo GB, Nardelli G, Ambrosini G. Is it time to shift the attention on early stages embryo development to avoid inconclusive evidence on HPV-related infertility: debate and proposal. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(48). doi: 10.1186/1477-7827-12-48.
  25. Каткова Н.Ю., Кабатин Н.А., Чернов М.В., Качалина О.В. Морфологические изменения плацентарной ткани у женщины с папилломавирусной инфекцией // *Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии: межвузовский сборник научных работ*. Нижний Новгород, 2013. [Katkova NYu, Kabatin NA, Chernov MV, Kachalina OV. Morfologicheskie izmeneniya placentarnoy tkani u zhenshchin s papillomavirusnoj infekciej. *Aktual'nye voprosy pediatrii, perinatologii i reproduktologii: mezhvuzovskij sbornik nauchnyh работ*. Nizhnij Novgorod; 2013. (In Russ.)]
  26. Кустова М.А., Барановская Е.И., Теслова О.А. Персистенция вируса папилломы человека в шейке матки и в плаценте // *Материалы ежегодной научно-практической конференции*. Гомель, 7 октября 2011 г. Гомель, 2011. [Kustova MA, Baranovskaya EI, Teslova OA. Persistenciya virusa papillomy cheloveka v shejke matki i v placentе. *Materialy ezhegodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Gomel', 7 oktyabrya 2011 g. Gomel; 2011. (In Russ.)]
  27. Hamont D, Nissen LHC, Siebersetal AG, Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. *Human Reproduction*. 2006;21(9):2359–2363. doi: 10.1093/humrep/del132.
  28. Wang Y, Wang C, Qiao J, Wang L, Liang S. Relationship of cytopathology and cervical infection to outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;101(1):21–26. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.09.035.
  29. Henneberg AA, Patton WC, Jacobson JD, Chan PJ. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2006;23(6):255–259. doi: 10.1007/s10815-006-9030-8.
  30. Skoczynski M, Gozdzicka-Jozefiak A, Kwasniewska A. Prevalence of human papilloma virus in spontaneously aborted products of conception. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011;90(12):1402–1405. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01189.x.
  31. Conde-Ferraz L, Chan May ADA, Carrillo-Martinez JR, Ayora-Talavera G, Gonzalez-Losa MDR. Human papilloma virus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(2):468–473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.002>.
  32. Matovina M, Husnjak K, Milutin N, Ciglar S, Grce M. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages. *Fertil. Steril.* 2004;81(3):662–669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.020>.
  33. Bennani B, Bennis S, Nejari C, Ouafik L, Melhouf MA, Rhazi KEI, et al. Correlates of HPV: across etional study in women with normal cytology in north-central Morocco. *J Infect Dev Ctries*. 2011;6:543–550. doi: <https://doi.org/10.3855/jidc.1675>.
  34. Ticconi C, Pietropolli A, Fabbri G, Capogna MV, Perno CF, Piccione E. Recurrent miscarriage and cervical human papillomavirus infection. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(5):343–346. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12156>.
  35. Cho G, Min K-J, Hong H-R, Kim S, Hong J-H, Lee J-K, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013;13:173. doi: 10.1186/1471-2393-13-173.
  36. Park H, Lee SW, Lee IH, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology Journal*. 2012;9(80). doi: 10.1186/1743-422X-9-80.
  37. Trottier H, Mayrand M-H, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, Audibert F. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: design, methods and preliminary results of the heritage study. *Papillomavirus Research*. 2016;2:145–152. doi: 10.1016/j.pvr.2016.07.001.
  38. Spandorfer SD, Bongiovanni AM, Fasioulotis S, Rosenwaks Z, Ledger WJ, Witkin SS. Prevalence of cervical humanpapillomavirus in women undergoing *in vitro* fertilization and association with outcome. *Fertility and Sterility*. 2006;86(3):765–767. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.051.
  39. Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, et al. Human papilloma-virus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*. 2011;95(5):1845–1848. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.047.
  40. Comar M, Monasta L, Zanotta N, Vecchi Brumatti L, Ricci G, Zauli G. Human papillomavirus infection is associated with decreased levels of GM–CSF in cervico-vaginal fluid of infected women. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(2):479–481. doi: 10.1016/j.jcv.2013.07.001.

41. Schillaci R, Capra G, Bellaviaetal C. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. *Fertility and Sterility*. 2013;100(5):1236–1240. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.042.
42. Yang R, Wang Y, Qiao J, Liu P, Geng L, Guo Y-L. Does human papillomavirus infection do harm to in-vitro fertilization outcomes and subsequent pregnancy outcomes? *Chinese Medical Journal*. 2013;126(4):683–687. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20121625.
43. Tanaka H, Karube A, Kodama H, Fukuda J, Tanaka T. Mass screening for human papillomavirus type 16 infection in infertile couples. *The Journal of Reproductive Medicine*. 2000;45(11):907–911. PMID: 11127102.
44. Foresta C, Ferlin A, Bertoldo A, Patassini C, Zuccarello D, Garolla A. Human papilloma virus in the sperm cryobank: an emerging problem? *Int. J. Androl*. 2011;34:242–246. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01075.x
45. ВОЗ. Weekly epidemiological record, № 19, 12 May, 2017/ URL: [https://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/PP\\_hpv\\_2017\\_RU.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_hpv_2017_RU.pdf?ua=1).
46. WHO. Preparing for the introduction of human papillomavirus vaccines: a policy and program guide for countries. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69384/WHO\\_RHR\\_06.11\\_rus.pdf;jsessionid=23238B4DAE246800C0A1645A614EDD62?sequence=4](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69384/WHO_RHR_06.11_rus.pdf;jsessionid=23238B4DAE246800C0A1645A614EDD62?sequence=4).
47. ВОЗ. Weekly epidemiological record, No. 28, 14 July, 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255870/WER9228.pdf;jsessionid=E9A209121898EE490C61652EA45A40B0?sequence=1>.
48. Foresta C, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Garolla A. Semen washing procedures do not eliminate human papilloma virus sperm infection in infertile patients. *Fertility and Sterility*. 2011;96(5):1077–1082. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.009>.
49. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., и др. Особенности течения беременности и ее исходов у женщин, вакцинированных против папилломавирусной инфекции // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 1. — С. 146–154. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.146154>. [Krasnopolsky VI, Petrukhin VA, Zarochentseva NV, Belaya YuM, et al. The features of the course of pregnancy and its outcomes in women vaccinated against papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;(1):146–154. (In Russ.)]
50. Lawton B, Howe AS, Turner N, Filoche S, Slatter T, Devenish C, Hung NA. Association of prior HPV vaccination with reduced preterm birth: a population based study. *Vaccine*. 2018;36(1):134–140. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.020.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Зароченцева Нина Викторовна**, д.м.н., профессор РАН [*Nina V. Zarochentseva*, MD, PhD, Professor];  
адрес: 101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а [address: 22a Pokrovka str., 101000, Moscow, Russia];  
e-mail: ninazar11@mail.ru, SPIN-код: 4737-5826, ORCID: [orcid.org/0000-0001-6155-788X](https://orcid.org/0000-0001-6155-788X)

**Краснопольский Владислав Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladislav I. Krasnopolsky*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [it@moniiag.ru](mailto:it@moniiag.ru), SPIN-код: 9537-1147, ORCID: [orcid.org/0000-0002-6857-9130](https://orcid.org/0000-0002-6857-9130)

**Краснопольская Ксения Владиславовна**, д.м.н., чл.-корр. РАН [*Ksenia V. Krasnopolskaya*, MD, PhD, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [deti222@mail.ru](mailto:deti222@mail.ru), SPIN-код: 1252-3811, ORCID: [orcid.org/0000-0002-1275-9220](https://orcid.org/0000-0002-1275-9220)

**Башанкаева Юлия Николаевна**, аспирант поликлинического отделения Московского областного НИИ акушерства и гинекологии [*Yulia N. Bashankaeva*, MD]; e-mail: [julia.bashankaeva@gmail.com](mailto:julia.bashankaeva@gmail.com), SPIN-код: 1328-2868, ORCID: [orcid.org/0000-0002-7844-9364](https://orcid.org/0000-0002-7844-9364)

**Кузьмичева Варвара Сергеевна**, аспирант отделения репродуктологии Московского областного НИИ акушерства и гинекологии [*Varvara S. Kuzmicheva*, MD]; e-mail: [barbarakuzmicheva@gmail.com](mailto:barbarakuzmicheva@gmail.com), SPIN-код: 1635-4913, ORCID: [orcid.org/0000-0002-3797-6360](https://orcid.org/0000-0002-3797-6360)

М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников

Научный центр проблем здоровья семьи  
и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

# Свободнорадикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе

Проведен анализ текущих литературных данных, посвященных изучению особенностей течения свободнорадикальных реакций, а также состояния системы антиоксидантной защиты при социально значимых инфекционных заболеваниях — ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе. Роль данного рода реакций в генезе и прогрессировании социально значимых инфекций изучается достаточно давно. Зарубежные исследования последних лет акцентированы на выявлении специфических маркеров окислительного и карбонильного стрессов, позволяющих выявить редокс-дисбаланс клетки в условиях инфекции и таргетно на него воздействовать с целью модулирования активности основных факторов транскрипции вирусных белков и патогенности бактерий. Многочисленные источники свидетельствуют о вовлечении активных кислородных метаболитов в широкий спектр событий в инфицированных клетках и тканях, в том числе процессы неопластической трансформации. Данные биохимические маркеры могут быть использованы в качестве дополнительных критериев при мониторинге прогрессирования инфекции. В то же время в этой области имеются заметные пробелы, которые могут стать целью будущих исследований. Так, остаются практически не изученными вопросы изменения свободнорадикальных реакций в зависимости от пола, возраста, места проживания пациентов. Мало данных об интенсивности окислительного стресса у пациенток репродуктивного возраста с наличием ВИЧ, гепатитов В и С и туберкулеза легких, а также взаимосвязях антиоксидантной недостаточности с репродуктивными нарушениями в условиях развития инфекции. Эти данные могли бы послужить основой для разработки патогенетически обоснованных способов коррекции социально значимых инфекционных заболеваний. Модуляция продукции реактивных кислородных метаболитов и окислительного стресса представляет собой потенциально новый фармакологический подход с целью уменьшения последствий вирусного и бактериального воздействия.

**Ключевые слова:** свободнорадикальные реакции, окислительный стресс, социально значимые инфекции, ВИЧ-инфекция, гепатит, туберкулез  
**Для цитирования:** Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Свободнорадикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):196–203. doi: 10.15690/vramn1328.

196

M.A. Darenskaya, L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

## Free Radical Reactions in Socially Significant Infectious Diseases: HIV Infection, Hepatitis, Tuberculosis

The analysis of current literature data on the study of the features of the course of free-radical reactions, as well as the state of the anti-oxidant defense system at socially significant infectious diseases — HIV infection, hepatitis, tuberculosis was carried out. The role of this kind of reaction in the genesis and progression of socially significant infections a long time has been studied. Foreign studies of recent years have been focused on the identification of specific markers of oxidative and carbonyl stress, which make it possible to identify the redox imbalance of the cell under conditions of infection and target affect it to modulate the activity of the main transcription factors of viral proteins and the bacteria pathogenicity. Numerous sources indicate the involvement of active oxygen metabolites in a wide range of events in infected cells and tissues, including neoplastic transformation processes. These biochemical markers can be used as additional criteria for monitoring the progression of infection. At the same time, noticeable gaps in this area there are that may become the goal of future research. The issues of changing free radical reactions depending on gender, age, place of residence of patients remain practically unstudied. There is little data about intensity of oxidative stress in patients of reproductive age with HIV, hepatitis B and C, and pulmonary tuberculosis, as well as the relationship of antioxidant deficiency with reproductive disorders in conditions of infection. These data could serve as the basis for the development of pathogenetically substantiated methods for the correction of socially significant infectious diseases. Modulation of the production of reactive oxygen metabolites and oxidative stress is a potentially new pharmacological approach to reduce the effects of viral and bacterial exposure.

**Keywords:** free radical reactions, oxidative stress, socially significant infections, HIV infection, hepatitis, tuberculosis

**For citation:** Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Free Radical Reactions in Socially Significant Infectious Diseases: HIV Infection, Hepatitis, Tuberculosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):196–203. doi: 10.15690/vramn1328.

## Введение

В настоящее время для Российской Федерации характерна крайне напряженная эпидемиологическая ситуация, связанная с ростом распространенности социально значимых заболеваний [1]. Социально значимые инфекционные заболевания имеют огромное общественное значение, так как их ключевыми проблемами являются широкое распространение, или массовость, а также высокая контагиозность, скрытое или латентное течение, хронизация и коморбидность. Среди инфекционных болезней с высоким уровнем заболеваемости и многочисленными негативными социальными последствиями особое место занимают ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, туберкулез [2]. Стремительный рост научных данных относительно различных аспектов эпидемиологии, патогенеза и иммунологии социально значимых инфекционных заболеваний указывает на необходимость использования интегративного системного подхода к их лечению. Вследствие того что взаимодействие возбудителя и хозяина в условиях инфекционного процесса представляет собой сложное динамическое явление, в реализацию его так или иначе вовлекаются практически все системы организма [3].

Активные формы кислорода (АФК), являясь высокорекрационными молекулами, играют решающую роль в реализации различных свободнорадикальных процессов в клетках, в том числе в функционировании иммунной системы [4]. От АФК во многом зависят активация клеток, обеспечивающих антимикробный иммунитет, нейтрофилов и макрофагов, продукция провоспалительных цитокинов [5]. Важна роль АФК в развитии антивирусного иммунного ответа, что происходит через стимуляцию образования интерферонов I типа [6]. Однако при чрезмерном увеличении количества АФК данные соединения оказывают выраженный повреждающий эффект на различные макромолекулы, включая белки, липиды, нуклеиновые кислоты [3]. Кроме того, АФК способны стимулировать воспалительные сигнальные каскады через протеинкиназы, транскрипционные факторы и увеличение геномной экспрессии провоспалительных регуляторов, что приводит к гиперактивации иммунной системы [7].

Окисление макромолекул, как правило, приводит к накоплению токсичных продуктов — малонового диальдегида (МДА), 4-гидроксиноненаля (4-HNE), 8-ОН-дезоксигуанина (8-ОНdG) и других окисленных нуклеиновых оснований, карбонильных групп белков и пр. [8]. Основной способ защиты организма от АФК заключается в их обезвреживании с помощью системы антиоксидантной защиты (АОЗ), куда входят неферментативные антиоксиданты (восстановленный глутатион (GSH), аскорбиновая кислота, церулоплазмин, ферритин, карнозин, токоферолы, ретинол, каротиноиды и др.), а также широкого набора антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД), хиноноксидоредуктазы I, каталазы (САТ), глутатионпероксидазы (GPx, восемь изоформ) и пероксиредоксинов (Prdx, шесть изоформ), глутатион-S-трансферазы (GST), альдокеторедуктазы, гемоксигеназы и многих других [9]. Состояние, при котором производится избыточное количество АФК, превышающее детоксикационную способность клетки, трактуется как окислительный стресс, который сопровождается в том числе и социально значимые инфекционные заболевания [8, 9].

## Свободнорадикальные реакции при ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция относится к инфекционным антропонозным хроническим заболеваниям с контактным путем передачи, вызываемым вирусом иммунодефицита человека, медленно прогрессирующим и характеризующимся поражением иммунной системы с развитием СПИДа [10]. Вирус иммунодефицита человека принадлежит к семейству ретровирусов, обладающих ферментом — обратной транскриптазой, которая обеспечивает обратное направление передачи генетического материала, бывает двух типов — ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Геном ВИЧ-1 имеет размер около  $10^4$  пар нуклеотидов и содержит гены, кодирующие структурные белки Gag, Pol и Nef и несколько регуляторных белков Tat, Rev, Vpr, Vpu и Vif [1]. Посредством различных механизмов ВИЧ поражает жизненно важные клетки иммунной системы человека, имеющие на своей поверхности CD4-рецепторы (Т-хелперы, моноциты, макрофаги и др.), что приводит к нарушениям межклеточных взаимодействий, несостоятельности и последующему прогрессированию иммунодефицита [10]. Данные процессы обуславливают полиорганный поражений и крайне разнообразие клинической симптоматики. Обязательное назначение антиретровирусной терапии (АРТ) при ВИЧ основано на комбинации 3–4 препаратов, что позволяет снизить вирусную нагрузку и значительно увеличить продолжительность жизни пациентов [1, 2, 10].

В настоящее время реакциям окислительного стресса приписывают важную роль как в генезе ВИЧ-инфекции, так и ее прогрессировании [8, 11]. Отличительной чертой ранней стадии ВИЧ является иммунодефицит CD4-клеток, обусловленный запуском апоптоза антигенами вируса [12]. Выяснено, что в иницировании апоптоза основную роль играют АФК, которые могут быть триггерами механизмов, ответственных за разрушение Т-клеток. Так, показаны значительное увеличение экспрессии связанного с апоптозом антигена Fas на CD4-клетках, а также его корреляция с выраженным истощением CD4-клеток. Примечательно, что введение антиоксидантов в начале инфекционного процесса снижало экспрессию Fas и апоптоз [13].

Установлено, что в условиях ВИЧ-инфекции происходит активация макрофагов для усиления воспалительного ответа, однако окислительный стресс ослабляет фагоцитарную реакцию, вследствие чего клиренс апоптотических клеток осуществляется неэффективно и возникает состояние хронического воспаления [14]. Нейтрофилы при ВИЧ могут играть двойственную роль, с одной стороны, сдерживая патогенные эффекты, с другой — усиливая негативные реакции вследствие генерации АФК [15]. Имеются данные, что в плазме крови при ВИЧ наблюдается гиперпродукция АФК, а также конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — МДА и F2-изопростанов, причем повышенная концентрация последних тесно коррелирует с показателем летальности пациентов [16].

Высокие уровни маркеров окислительного стресса обнаружены и в других тканях и жидкостях организма. Так, ткани мозга ВИЧ-инфицированных пациентов характеризуются повышенным уровнем 8-ОНdG — маркера свободнорадикального повреждения ДНК [17]. ВИЧ-1 поражает клетки микроглии, что влечет за собой увеличение продукции цитокинов и высвобождение белков ВИЧ-1 — гликопротеина gp120 и активатора транскрипции ВИЧ-1—Tat, считающихся наиболее вероятными

нейротоксинами, активирующими окислительный стресс в головном мозге, что приводит к апоптозу и гибели нейронов [16, 17].

Показано, что экспрессия белка Tat из ВИЧ-1-инфицированных клеток усиливает активность фактора некроза опухоли (TNF), который, в свою очередь, стимулирует репликацию ВИЧ-1 через активацию транскрипционного ядерного фактора-каппа В (NF-κB) [14, 17]. Обнаружено также, что активация NF-κB участвует в образовании активных форм кислорода, подавляя экспрессию Мп-зависимой супероксиддисмутазы (Мп-SOD).

Отмечалась повышенная экспрессия синтазы оксида азота в тканях мозга у животных с ВИЧ [18]. Увеличение содержания карбоновых групп белков и показатели повреждения ДНК имело прямую зависимость от интенсивности старения у пациентов с ВИЧ [19]. Повышенные уровни супероксидного радикала и 4-HNE обнаружены в спинномозговой жидкости [20].

Пациенты с ВИЧ демонстрировали нарушения детоксицирующих механизмов антиоксидантных ферментов [21]. Так, пациенты с ВИЧ-1 и нулевой аллелью полиморфизма в генах GSTM1 и GSTT1, связанной с потерей функции фазы II детоксицирующего фермента глутатион-S-трансферазы, показывали тесную взаимосвязь с прогрессированием заболевания, а также с низким количеством CD4-клеток и увеличением вирусной нагрузки при проведении АРТ [22]. Отмечена сильная корреляционная связь между ВИЧ-статусом и уровнем ГПО и GSH [23], снижением общей антиокислительной активности крови, активности СОД [11, 14]. Причем истощение GSH обратно коррелировало с повышением GSSG в плазме крови [24].

Помимо снижения уровня GSH, ВИЧ-инфекция связана с высоким уровнем окисленного тиоредоксина (Trx1) в плазме. Установлено, что внеклеточный тиоредоксин способен ингибировать функцию нейтрофилов, тем самым способствуя развитию оппортунистических инфекций при ВИЧ [25]. Имеются также данные о том, что ранние этапы жизненного цикла ВИЧ-1 зависят от системы Trx1, таким образом, она может быть рациональной лекарственной мишенью для лечения ВИЧ-1 [26].

Обнаружена тесная взаимосвязь между сниженной функцией легких, количеством CD4-клеток и низкими значениями показателя соотношения цистеин/цистин в плазме крови [27]. Выявлено значительное падение активности каталазы и содержания витамина С в слюне у больных с ВИЧ [28]. Самое значительное понижение активности системы АОЗ было обнаружено в группе пациентов с низким количеством CD4-клеток и коррелировало с более выраженным окислительным стрессом [8, 29]. АРТ восстанавливает цифры CD4-клеток, однако усиливает редокс-дисбаланс [30]. При этом у пациентов, не получавших АРТ, активность основных ферментов и уровень GSH были значительно ниже по сравнению с пациентами, получающими терапию, и серонегативным контролем [31]. Получены результаты относительно выраженной недостаточности витамина Е у пациентов вне зависимости от стадии ВИЧ, при этом не выявилось существенных корреляций данного показателя с уровнем CD4 [29, 32].

Коинфекция ВИЧ/гепатит способствовала интенсификации реакций окислительного стресса, что проявлялось повышением уровней общих гидропероксидов и продуктов окислительной модификации белков [33].

Имело место увеличение содержания общего глутатиона, МДА, активности ГПО и GSSG, причем уровень последнего находился в прямой зависимости от увеличенных значений печеночных ферментов [34].

В наших исследованиях установлено, что у женщин с коинфекцией ВИЧ/гепатит имеют место повышенные значения первичных и вторичных продуктов липопероксидации на фоне сниженной активности СОД и выраженной недостаточности α-токоферола в сравнении с контролем и ВИЧ-моноинфекцией [35]. Данные изменения имели прямую зависимость от степени воспалительного процесса в печени и были тесно связаны с репродуктивными расстройствами в данной когорте пациенток [36]. Сочетанная инфекция ВИЧ с туберкулезом ассоциировалась с увеличением уровня супероксидного радикала, ТБК-реактивных продуктов и снижением активности каталазы [37].

Последствия действия окислительного стресса при ВИЧ заключаются в увеличении транскрипции ВИЧ-инфекции путем активации рецепторов транскрипционного фактора (NF-κB), который контролирует транскрипцию ДНК и тесно связан с изменением окислительно-восстановительного потенциала клетки [8]. В цитоплазме NF-κB привязан к ингибирующему фактору (IκB) в неактивной форме. Проксидантное состояние запускает IκB и таким образом активирует NF-κB, последний транслоцируется в ядро, связывается с ДНК, и начинается транскрипция [8, 12].

Хотя клетки и имеют специализированные антиоксидантные системы, которые в состоянии справиться с увеличением производства АФК, эти системы быстро истощаются в ходе вирусной инфекции, что приводит к неконтролируемому окислительному стрессу. Длительный окислительный стресс может впоследствии привести к апоптозу или некрозу, вызывая снижение количества CD4- и CD8-клеток, которое наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов [12, 14].

Наличие выраженного окислительного стресса у ВИЧ-инфицированных пациентов послужило основанием для проведения многочисленных клинических исследований эффективности антиоксидантной терапии у пациентов данной категории. Отмечено, что правильно подобранная терапия с применением антиоксидантов приводит к снижению вирусной нагрузки (путем подавления транскрипции ВИЧ) и восстановлению иммунной функции [8, 11, 14, 29]. Было установлено, что α-токоферол уменьшает уровни NF-κB в ВИЧ-инфицированных культурах клеток, тем самым снижая вирусную репликацию [29].

В то же время имеются исследования, согласно которым, несмотря на благоприятное влияние витаминов-антиоксидантов в отношении митохондриальной дисфункции, окислительного стресса и метаболических осложнений у пациентов с ВИЧ, получающих АРТ, витамины не смогли снизить вирусную нагрузку или сохранить количество CD4-клеток [29]. Имеются данные об отсутствии выраженного влияния антиоксидантных препаратов на параметры липопероксидации у пациентов с ВИЧ и туберкулезом [38].

### Свободнорадикальные реакции при хронических вирусных гепатитах

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) — это антропозное заболевание печени, в основе которого лежит

поражение печени вирусом гепатита, продолжающееся более 6 мес, и которое морфологически проявляется некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени [39]. Основными возбудителями ХВГ являются вирусы гепатитов В и С [39, 40]. Вирус гепатита В — ДНК-содержащий вирус, существует 10 его генотипов [39]. Вирус гепатита С является РНК-вирусом, имеется 7 его генотипов и большое количество субтипов. Основным патогенетическим механизмом при ХВГС служит нарушение взаимодействия иммунных клеток с содержащими вирус гепатоцитами, вследствие чего отмечаются дефицит Т-системы, ослабление системы интерферогенеза, отсутствие специфического антителогенеза в отношении антигенов вируса [40]. ХВГ характеризуется развитием воспаления печени, фиброза и в дальнейшем — гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Вследствие довольно продолжительного периода до начала развития карциномы считается, что злокачественная трансформация может быть обусловлена неспецифическими механизмами [41, 42]. При этом ведущую роль в хронизации процесса могут играть реакции окислительного стресса [43, 44].

Большинство исследований указывает на увеличение у пациентов с ХВГВ содержания МДА как основного маркера окисления в сравнении с контролем [45]. Данный маркер положительно коррелировал с аланинаминотрансферазой, ДНК вируса, общим и прямым билирубином [46, 47]. В целом в настоящее время полагают, что реакции ПОЛ и их побочные продукты являются основными эффекторами активации звездчатых клеток печени и последующего активного фиброгенеза [48]. Имеются данные относительно того, что уровни кислородных радикалов в образцах печени у пациентов с гепатитом В превышают уровни у здоровых людей [39]. Анализ биоптатов печени показывает повышенные уровни ПОЛ и продуктов окисления ДНК [39, 48]. Инфекция ХВГВ также приводит к снижению концентрации общего глутатиона (GSH), повышению уровня его окисленной формы (GSSG) и аномальному соотношению GSH/GSSG в плазме и клетках крови [43]. Причем увеличение уровня продуктов ПОЛ и снижение концентрации GSH еще более выражены при обострении течения ХВГВ [49, 50]. Лечение глутатионом приводило к нормализации большинства измененных показателей печени [51].

Отмечен серьезный дефицит ряда антиоксидантных ферментов, в том числе СОД и церулоплазмينا [46, 52]. Установлено, что ХВГВ влияет на потенциал мембраны митохондрий, тем самым повышая уровень эндогенных АФК. Происходит индукция окислительного стресса через передачу цитозольного кальция, в результате чего имеют место накопление  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях, повышение уровня АФК и активация клеточных киназ, далее — активация факторов транскрипции NF- $\kappa$ B и STAT3, которые способствуют репликации ХВГВ, с последующей индукцией гепатоцеллюлярной карциномы [53].

Другая форма гепатита — хронический вирусный гепатит С (ХВГС) — также связана с интенсификацией окислительного стресса [54]. Анализ различных биосубстратов у хронических носителей ХВГС выявил повышение уровня кислородных радикалов, а также маркеров, таких как 8-OHdG, MDA и 4-HNE, и других белковых аддуктов [55, 56]. Клетки пациентов с ХВГС также характеризуются уменьшением соотношения между митохондриальной и ядерной ДНК, что указывает на увеличение продукции АФК в митохондриях [48]. Отличительны-

ми особенностями окислительного стресса у пациентов с ХВГС являются снижение общей антиоксидантной активности крови, изменения в глутатионовом статусе, падение концентрации витаминов как в биоптатах печени, так и крови [43, 44].

Окислительный стресс, вызываемый вирусами гепатита С, является одним из факторов, определяющих процесс неопластической трансформации в печени [42]. Инфекция ХВГС вызывает перепроизводство АФК и нарушает функцию эндогенных антиоксидантов, что влечет за собой последующее повреждение макромолекул. АФК косвенно активируют ряд сигнальных каскадов и модулируют активность многих транскрипционных факторов, что приводит к измененной экспрессии генов, которые контролируют выживание клеток, пролиферацию, ангиогенез, инвазию и метастазирование [43]. Предполагается, что пролиферативные процессы репарации, происходящие в контексте сильного окислительного стресса, способствуют фиксации и накоплению генетических мутаций, стимулируют неопластическую трансформацию в печени [33].

### Свободнорадикальные процессы в патогенезе туберкулеза легких

Туберкулез — инфекционное антропонозное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, относящимися к классу Actinobacteria, порядку Actinomycetales, семейству Mycobacteriaceae, образующими группу *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) complex [57]. Большинство случаев заболевания вызывается *Mycobacterium tuberculosis*, среди которых выделяют штаммы «старые» и современные — *M. tuberculosis* кластеров Beijing, Haarlem, LAM, Ural и др. В России наиболее распространен штамм *M. tuberculosis* кластера Beijing. Возбудителем является микобактерия туберкулеза. Геном штамма *M. tuberculosis* содержит более 4,4 млн пар нуклеотидов и около 4 тыс. генов. Туберкулез легких может быть первичным и вторичным, требует проведения специальной многокомпонентной противотуберкулезной химиотерапии [1, 57].

К настоящему моменту установлено, что туберкулез легких вызывает развитие окислительного стресса, степень которого усиливается в зависимости от распространенности туберкулезного процесса и тяжести состояния пациентов [58, 59]. Обнаружено, что изменения окислительно-восстановительного статуса клеток провоцируют пролиферацию, апоптоз, некроз или мутацию клеток с развитием дисфункции легких. Наиболее высокая активность свободнорадикальных процессов наблюдается при диссеминированном туберкулезе легких, менее выраженная — при малых формах заболевания [60]. У пациентов с активным туберкулезом легких отмечается значимое увеличение основного маркера окислительного стресса — МДА в сыворотке по сравнению со здоровыми людьми [61]. Причем активность антиоксидантных ферментов в крови сравнительно ниже у субъектов, страдающих активным туберкулезом, наряду с ростом концентрации карбонильных групп белков [60]. Пациенты с активным легочным туберкулезом также имеют более высокие уровни оксида азота в легких [61].

Выяснено, что *M. tuberculosis* проникает и размножается в макрофагах хозяина. В качестве иммунного ответа инфицированный макрофаг инициирует респираторный взрыв и вырабатывает высокий уровень АФК

для противодействия и уничтожения микобактерий [60]. Важно отметить, что выживаемость *M. tuberculosis* сильно зависит от уровней АФК, продуцируемых иммунными клетками хозяина [62]. Если уровни АФК превышают антиоксидантные системы *M. tuberculosis*, то патоген будет продолжать выживать и размножаться в хозяине [63].

Следует отметить, что *M. tuberculosis* имеет достаточно уникальную систему ферментативной антиоксидантной защиты, а также определенные особенности строения клеточных мембран, содержащих большое число SH-групп, что делает их устойчивыми к процессам ПОЛ, поэтому преодолеть столь изоцированную систему защиты с помощью АФК макрофагам часто не удается [58]. Отмечено, что в нейтрофилах больных активным туберкулезом легких по сравнению с группой здоровых лиц в 2 раза была снижена активность ГПО и на 45% — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, в то же время активности ГР и СОД изменялись незначительно [61].

Установлен двойственный эффект антиоксидантной терапии при туберкулезе: с одной стороны, антиоксиданты нейтрализуют окислители фагосом и могут усиливать активную форму туберкулеза; с другой стороны, антиоксиданты могут модулировать иммунный ответ для борьбы с внутриклеточной инфекцией. Так, на экспериментальных моделях было обнаружено, что витамин С не только обладает противотуберкулезной активностью, но и усиливает бактерицидную активность противотуберкулезных препаратов [64]. Показано, что N-ацетилцистеин подавляет рост бактерий туберкулеза внутри туберкулезного абсцесса, а глутатион модулирует опосредованный Т-клетками иммунный ответ таким образом, что снижает внутриклеточную стабильность бактерии туберкулеза [65]. Внеклеточная СОД также усиливает фагоцитарную гибель бактерий [60].

### Обсуждение

Участие свободнорадикальных реакций в генезе и прогрессировании социально значимых инфекционных заболеваний — ВИЧ-инфекции, гепатитов, туберкулеза — доказано уже давно. Однако обзор текущих литературных источников, по большей части клинических результатов, показал, что исследования в данном направлении актуальны и в настоящее время. Зарубежные исследования последних лет акцентированы на выявлении специфических маркеров окислительного и карбонильного стрессов, позволяющих таргетно воздействовать на редокс-дисбаланс клетки в условиях инфекции.

Появляется все больше данных о взаимосвязях белков — активаторов транскрипции вирусов с активными кислородными метаболитами, по сути обосновывающими влияние АФК на репликацию вирусных частиц. Кроме того, многочисленные источники свидетельствуют об активном участии АФК в широком спектре событий в инфицированных клетках и тканях. Так, особое внимание уделено вопросам прямого участия АФК в процессах мутагенеза, опухолевых трансформациях, т.е. их потенциальному канцерогенному эффекту. Клетки иммунной системы в условиях инфекционного процесса оказывают двойственное действие, сдерживая патогенные эффекты, с одной стороны, и усиливая свободнорадикальные реакции, с другой. Активно изучаются процессы потери детоксицирующих свойств ферментов-антиоксидантов.

В то же время крайне неоднозначны данные относительно эффектов антиоксидантной терапии при инфекционных процессах — от прямого положительного воздействия до ее полного отсутствия, что требует дальнейших исследований.

Остаются практически не изученными вопросы изменения свободнорадикальных реакций при социально значимых патологиях в зависимости от пола, возраста, места проживания пациентов, причем данные факторы не учитываются при лечении пациентов, что не соответствует существующей тенденции персонализации диагностики, профилактики и терапии подобных патологий.

Отсутствуют данные об интенсивности окислительного стресса у пациентов репродуктивного возраста с наличием ВИЧ, гепатитов В и С и туберкулеза легких, а также взаимосвязи антиоксидантной недостаточности с репродуктивными нарушениями в условиях развития инфекции, что послужило бы основой для разработки патогенетически обоснованных способов их коррекции.

Дальнейшее понимание взаимовлияния АФК на развитие патологических процессов в контексте инфекции на молекулярном уровне может помочь в разработке новых стратегий профилактики и лечения социально значимых инфекционных заболеваний.

### Заключение

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что исследования интенсивности свободнорадикальных реакций у пациентов с социально значимыми инфекционными заболеваниями актуальны и на сегодняшний день. Специфические маркеры свободнорадикальных реакций как в условиях моноинфекции, так и при коморбидных состояниях, а также их способность модулировать функции клеток, активность бактерий или основных факторов транскрипции вирусных белков могут быть использованы в качестве дополнительных критериев при мониторинге прогрессирования инфекции. Модуляция продукции реактивных кислородных метаболитов и окислительного стресса представляет собой потенциально новый фармакологический подход с целью уменьшения последствий вирусного воздействия.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦПЗСРЧ «Патогенетически обоснованные эффективные технологии сохранения и восстановления репродуктивного здоровья при социально значимых инфекционных заболеваниях» № 01201282417.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** М.А. Даренская — поисково-аналитическая работа, написание обзорной статьи; Л.И. Колесникова, С.И. Колесников — обсуждение, прочтение, одобрение статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Манина В.В., Старшинова А.А., Пантелеев А.М. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: эпидемическая ситуация в России и в мире за последние десять лет, особенности выявления и диагностики // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2018. — Т. 9. — № 4. — С. 7–16. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-4-7-16. [Manina VV, Starshinova AA, Panteleev AM. Tuberculosis and HIV infection: the epidemic situation in Russia and in the world over the past ten years, features of detection and diagnosis. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018;9(4):7–16. (In Russ.)]
- Антипова А.В., Емельянов В.В., Жильцова А.В., Козлова М.Л. Анализ распространенности ВИЧ-инфекции в России // *Научный альманах*. — 2019. — Т. 12. — № 3. — С. 87–89. [Antipova AV, Emel'yanov VV, ZHil'cova AV, Kozlova ML. HIV prevalence analysis in Russia. *Science Almanac*. 2019;12(3):87–89. (In Russ.)]
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 16–29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29. [Kolesnikova LI, Daren'skaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiological's view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):16–29. (In Russ.)]
- Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS. Mitochondrial control of immunity: beyond ATP. *Nat. Rev. Immunol*. 2017;17:608–620. doi: 10.1038/nri.2017.66.
- Пинегин Б.В., Воробьева Н.В., Пашенков М.В., Черняк Б.В. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного иммунитета // *Иммунология*. — 2018. — Т. 39. — № 4. — С. 221–229. doi: 10.18821/0206-4952-2018-39-4-221-229. [Pinegin BV, Vorob'yeva NV, Pashchenkov MV, Chernyak BV. The role of mitochondrial reactive oxygen species in the activation of innate immunity. *Immunology*. 2018;39(4):221–229. (In Russ.)]
- Sandhir R, Halder A, Sunkaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response. *Biochim. Biophys. Acta*. 2017;1863:1090–1097. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.10.020.
- Choudhury G, MacNee W. Role of inflammation and oxidative stress in the pathology of ageing in COPD: potential therapeutic interventions. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017;14(1):122–135. doi: 10.1080/15412555.2016.1214948.
- Ivanov AV, Valuev-Ellintov VT, Ivanova ON, et al. Oxidative stress during HIV infection: mechanisms and consequences. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. doi: 10.1155/2016/8910396.
- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015;4:180–183. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
- ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации / Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. — М.: Министерство здравоохранения; 2019. — 212 с. [ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Moskva, Ministerstvo zdravooohraneniya, 2019, 212 s. (In Russ.)]
- Nsonwu-Anyanwu AC, Ighodalo EV, King D, et al. Biomarkers of oxidative stress in HIV seropositive individuals on highly active antiretroviral therapy. *Reactive Oxygen Species*. 2017;3(9):197–207. doi: 10.20455/ros.2017.827.
- Kashou AH, Agarwal A. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of HIV/AIDS. *The Open Reproductive Science Journal*. 2011;3(1). doi: 10.2174/187425561103010154.
- Bhaskar A, Munshi M, Khan SZ, et al. Measuring glutathione redox potential of HIV-1-infected macrophages. *The Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(2):1020–1038. doi: 10.1074/jbc.M114.588913.
- Couret J, Chang TL. Reactive oxygen species in HIV infection. *EC microbiology*. 2016;3(6):597.
- Hensley-McBain T, Klatt NR. The dual role of neutrophils in HIV infection. *Current HIV/AIDS Reports*. 2018;15(1):1–10. doi: 10.1007/s11904-018-0370-7.
- Masiá M, Padilla S, Fernández M, et al. Oxidative stress predicts all-cause mortality in HIV-infected patients. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153456. doi: 10.1371/journal.pone.0153456.
- Williams ME, Zulu SS, Stein DJ, et al. Signatures of HIV-1 subtype B and C Tat proteins and their effects in the neuropathogenesis of HIV-associated neurocognitive impairments. *Neurobiology of Disease*. 2019.104701. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104701.
- Shah S, Maric D, Denaro F, et al. Nitrosative stress is associated with dopaminergic dysfunction in the HIV-1 transgenic Rat. *The American Journal of Pathology*. 2019;189(7):1375–1385. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.03.004.
- Kolgiri V, Nagar V, Patil, V. Association of metabolic syndrome and oxidative DNA damage in HIV/AIDS patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2018;33(3):273–281. doi: 10.1007/s12291-017-0670-5.
- Sacktor N, Miyahara S, Evans S, et al. Impact of minocycline on cerebrospinal fluid markers of oxidative stress, neuronal injury, and inflammation in HIV-seropositive individuals with cognitive impairment. *Journal of Neurovirology*. 2014;20(6):620–626. doi: 10.1007/s13365-014-0292-0.
- Djigma F, Sorgho P, Soubeiga S, et al. Role of glutathione S-transferase (*GSTM1* and *GSTT1*) genes deletion in susceptibility to HIV-1 disease progression. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2020;8:41–54. doi: 10.4236/jbm.2020.82004.
- Kuleape JA, Tagoe EA, Puplampu P, et al. Homozygous deletion of both *GSTM1* and *GSTT1* genes is associated with higher CD4+ T cell counts in Ghanaian HIV patients. *PLoS One*. 2018;13(5). doi: 10.1371/journal.pone.0195954.
- Coco-Bassey SB, Asemota EA, Okoroiewu HU, et al. Glutathione, glutathione peroxidase and some hematological parameters of HIV-seropositive subjects attending clinic in University of Calabar teaching hospital, Calabar, Nigeria. *BMC Infect Dis*. 2019;19:944. doi: 10.1186/s12879-019-4562-6.
- Teskey G, Abraham R, Cao R, et al. Glutathione as a marker for human disease. *Advances in Clinical Chemistry*. 2018;87:141–159. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.004.
- Tinkov AA, Björklund G, Skalny AV, et al. The role of the thio-redoxin/thioredoxin reductase system in the metabolic syndrome: towards a possible prognostic marker? *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018;75(9):1567–1586. doi: 10.1007/s00018-018-2745-8.
- Lundberg M, Mattsson Å, Reiser K, et al. Inhibition of the thio-redoxin system by PX-12 (1-methylpropyl 2-imidazolyl disulfide) impedes HIV-1 infection in TZM-bl cells. *Sci Rep*. 2019;9:5656. doi: 10.1038/s41598-019-42068-2.
- Watson WH, Ritzenthaler JD, Peyrani P, et al. Plasma cysteine/cystine and glutathione/glutathione disulfide redox potentials in HIV and COPD patients. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;143:55–61. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.031.
- Ahmadi-Motamayel F, Vaziri-Amjad S, Goodarzi MT, et al. Evaluation of salivary vitamin C and catalase in HIV positive and healthy HIV negative control group. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*. 2017;17(2):101–105. doi: 10.2174/1871526517666170116142547.
- Preedy VR, Watson RR. (eds). *HIV/AIDS: oxidative stress and dietary antioxidants*. Academic Press; 2017.
- Williams AA, Sitole LJ, Meyer D. HIV/HAART-associated oxidative stress is detectable by metabolomics. *Molecular BioSystems*. 2017;13(11):2202–2217. doi: 10.1039/C7MB00336F.
- Camini FC, da Silva Caetano CC, Almeida LT, et al. Implications of oxidative stress on viral pathogenesis. *Archives of Virology*. 2017;162(4):907–917. doi: 10.1007/s00705-016-3187-y.

32. Quaye O, Kuleape JA, Bonney EY, et al. Imbalance of antioxidant enzymes activities and trace elements levels in Ghanaian HIV-infected patients. *PLoS One*. 2019;14(7): e0220181. doi: 10.1371/journal.pone.0220181.
33. Gravier-Hernández R, Gil-del Valle L, Valdes-Alonso L, et al. Oxidative stress in hepatitis C virus-human immunodeficiency virus co-infected patients. *Annals of Hepatology*. 2020;19(1):92–98. doi: 10.1016/j.aohep.2019.05.009.
34. Huang X, Liang H, Fan X, et al. Liver damage in patients with HCV/HIV coinfection is linked to HIV-related oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016. doi: 10.1155/2016/8142431.
35. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 11. — С. 17–21. doi: 10.17116/terarkh2016881117-21. [Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, et al. Assessment of pro- and antioxidant status in women with HIV and co-infection. *Therapeutic Archive*. 2016;88(11):17–21. (In Russ.)]
36. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И., и др. Оценка липопероксидных процессов у пациенток с хроническими парентеральными вирусными гепатитами и коинфекцией ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 11. — С. 37–43. doi: 10.26442/terarkh201890114-43. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI, et al. Evaluation of lipid peroxidation processes in patients with chronic parenteral viral hepatitis and HIV co-infection, depending on the degree of activity of the inflammatory process in the liver. *Therapeutic Archive*. 2018;90(11):37–43. (In Russ.)]
37. Rajopadhye SH, Mukherjee SR, Chowdhary AS, et al. Oxidative stress markers in tuberculosis and HIV/TB co-infection. *Journal of Clinical and Diagnostic Research (JCDR)*. 2017;11(8):BC24. doi: 10.7860/JCDR/2017/28478.10473.
38. Makinde O, Rotimi K, Ikumawoyi V, et al. Effect of vitamin A and vitamin C supplementation on oxidative stress in HIV and HIV-TB co-infection at Lagos University Teaching Hospital (LUTH). *Nigeria. African Health Sciences*. 2017;17(2):308–314. doi: 10.4314/ahs.v17i2.3.
39. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2014. — № 3. — С. 24–42. [Ivashkin VT, Jushuk ND, Maevskaja MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society for the study of the liver for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;3:24–42. (In Russ.)]
40. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых: клинические рекомендации / Национальное научное общество инфекционистов. — М.: Министерство здравоохранения; 2018. — 90 с. [Hronicheskij virusnyj gepatit S (HVGS) u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii / Nacional'noe nauchnoe obshchestvo infekcionistov. Moskva, Ministerstvo zdavoohraneniya, 2018, 90 s. (In Russ.)]
41. Ivanov AV, Khomich OA, Bartosch B. Oxidative stress in hepatitis C infection. *The Liver*. Academic Press; 2018. P. 1–13. doi: 10.1016/B978-0-12-803951-9.00001-X.
42. Fu N, Yao H, Nan Y, Qiao, L. Role of oxidative stress in hepatitis C virus induced hepatocellular carcinoma. *Current Cancer Drug Targets*. 2017;17(6):498–504. doi: 10.2174/1568009616666160926124043.
43. Ivanov AV, Valuev-Elliston VT, Tyurina DA, et al. Isaguliant oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis. *Oncotarget*. 2017;8(3):3895–3932. doi: 10.18632/oncotarget.13904.
44. Isaguliant MG, Bartosch B, Ivanov AV. redox biology of infection and consequent disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;(10):1-4. doi: 10.1155/2020/5829521.
45. Avci GA, Bulut S, Avci E, et al. Malondialdehyde (MDA) as a marker of lipid peroxidation levels in chronic hepatitis B. *Journal of Cellular Neuroscience & Oxidative Stress*. 2018;10(2).
46. Alavian SM, Showraki A. Hepatitis B and its relationship with oxidative stress. *Hepatitis Monthly*. 2016;16(9). doi: 10.5812/hepatmon.37973.
47. Tarocchi M, Polvani S, Marroncini G, Galli A. Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(33):11630. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11630.
48. Arauz J, Ramos-Tovar E, Muriel P. Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: from bench to bedside. *Annals of Hepatology*. 2016;15(2):160–173. doi: 10.5604/16652681.1193701.
49. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рашидова М.А., и др. Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т. 71. — № 1. — С. 11–15. doi: 10.15690/vramn525. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Rashidova MA, et al. The state of lipid peroxidation in women of reproductive age, patients with acute viral hepatitis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):11–15. (In Russ.)]
50. Darenskaya MA, Grebenkina LA, Sholokhov LF, et al. Lipid peroxidation activity in women with chronic viral hepatitis. *Free Radical Biology & Medicine*. 2016;100(S):S192. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.10.525.
51. Moossavi S, Besharat S, Sharafkhan M, et al. Inverse association of plasma level of glutathione peroxidase with liver fibrosis in chronic hepatitis B: potential role of iron. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2016;8(2):122. doi: 10.15171/mejdd.2016.17.
52. Huang Y, Zhang Y, Lin Z, et al. Altered serum copper homeostasis suggests higher oxidative stress and lower antioxidant capability in patients with chronic hepatitis B. *Medicine*. 2017;97(24). doi: 10.1097/MD.0000000000001137.
53. Qu C, Zhang S, Li Y, et al. Peppelenbosch, Qiuwei PanMitochondria in the biology, pathogenesis, and treatment of hepatitis virus infections. *Rev Med Virol*. 2019;29(5):e2075. doi: 10.1002/rmv.2075.
54. Khedr MA, El-Araby HA, Konsowa HAS, et al. Glutathione peroxidase and malondialdehyde in children with chronic hepatitis C. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2019;5(1):81. doi: 10.5114/ceh.2019.83161
55. Almaen AH, Alduraywish AA, Mobasher MA, et al. Oxidative stress, immunological and cellular hypoxia biomarkers in hepatitis C treatment-naïve and cirrhotic patients. *Archives of Medical Science*. 2020. doi: 10.5114/aoms.2019.91451.
56. Bekyarova G, Tzaneva M, Bratoeva K, et al. 4-Hydroxynonenal (HNE) and hepatic injury related to chronic oxidative stress. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2019;33(1):1544–1552. doi: 10.1080/13102818.2019.1674690.
57. Туберкулез органов дыхания у взрослых: клинические рекомендации / Российское общество фтизиатров. — М.: Министерство здравоохранения; 2018. — 61 с. [Tuberkulez organov dyhaniya u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii / Rossijskoe obshchestvo ftiziatrov. Moskva, Ministerstvo zdavoohraneniya, 2018. 61 s. (In Russ.)]
58. Сабаш Е.В., Скорняков С.Н., Павлов В.А., и др. Активные формы кислорода и высокоактивные соединения азота лейкоцитов крови в механизмах защиты и повреждения при туберкулезе легких. *Патологическая физиология и экс-*

- периментальная терапия. — 2016. — Т.60. — №4. — С. 101–106. doi: 10.25557/0031-2991.2016.04.101-106. [Sabdash EV, Skorniyakov SN, Pavlov VA, et al. Active forms of oxygen and highly active nitrogen compounds of blood leukocytes in the mechanisms of protection and damage in pulmonary tuberculosis. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2016;60(4):101–106. (In Russ.)]
59. Шейфер Ю.А., Зинчук В.В. Кислородтранспортная функция крови и активность свободнорадикальных процессов при туберкулезе легких. *Здравоохранение* (Минск). — 2017. — Т. 7. — С. 5–11. [Shejfer YA, Zinchuk VV. Blood oxygen carrying function and activity of free radical processes in case of pulmonary tuberculosis different clinical forms. *Healthcare* (Minsk). 2017;7:5–11. (In Russ.)]
60. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, et al. Role of oxidative stress in the pathology and management of human tuberculosis // Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018. doi: 10.1155/2018/7695364.
61. Verma I, Jindal SK, Ganguly NK. Oxidative stress in tuberculosis // Studies on Respiratory Disorders. New York, NY, Humana Press; 2014. P. 101–114. doi: 10.1007/978-1-4939-0497-6\_6.
62. Sarkar K, Sil PC. Infectious lung diseases and endogenous oxidative stress // Oxidative Stress in Lung Diseases. Springer, Singapore. 2019. P. 125–148.
63. Yeldu M, Ibrahim Y, Akuyam S, et al. Oxidative stress biomarkers in pulmonary tuberculosis patients in Gombe, North-eastern Nigeria. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2018;10(6):57–62. doi: 10.3126/ajms.v10i6.25593.
64. Yew WW, Chang KC, Leung CC, et al. Vitamin C and Mycobacterium tuberculosis persists. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(11). doi: 10.1128/AAC.01641-18.
65. Yudhawati R, Prasanta N. The role of N-acetyl sistein in pulmonary tuberculosis. *Jurnal Respirasi*, 2018;6(1):27–34. doi: 10.20473/jr.v6-1.1.2020.27-34.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Даренская Марина Александровна**, д.б.н. [*Marina A. Darenskaya*, PhD]; адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva str., 664003, Irkutsk, Russia]; e-mail: marina\_darenskaya@indox.ru, SPIN-код: 3327-4213, ORCID: 0000-0003-3255-2013

**Колесникова Любовь Ильинична**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Liubov I. Kolesnikova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, SPIN-код: 1584-0281, ORCID: 0000-0003-3354-2992

**Колесников Сергей Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Sergey I. Kolesnikov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, SPIN-код: 1752-6695, ORCID: 0000-0003-2124-6328

В.А. Рябкова<sup>1</sup>, Л.П. Чурилов<sup>1</sup>, И. Шенфельд<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Университет Тель-Авива, Тель-Хашомер, Израиль

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний

*Аутоиммунитет является мультифакториальными заболеваниями со сложным патогенезом. Понятие «мозаика аутоиммунитета», конкретизирующее общепатологические представления о концепции аддитивно-полигенного наследования с пороговым эффектом по действию ряда внешних причинных факторов, применительно к сфере аутоиммунологии было представлено научному сообществу 30 лет назад И. Шенфельдом и Д.А. Айзенбергом. С тех пор к «мозаике» постоянно добавляются новые элементы. Среди внешних факторов, способных избыточно стимулировать иммунную систему, внося свой вклад в развитие аутоиммунных реакций, особое внимание исследователей привлекают химические вещества, широко используемые в фармакологии и медицине. В данном обзоре освещена динамика развития аутоиммунных заболеваний, т.е. их патогенез рассматривается как многоэтапный процесс, в рамках которого также становится возможным объяснить повышенный риск развития лимфом при аутоиммунной патологии. При описании этого многоэтапного процесса уделено внимание следующим аспектам: генетическая основа нарушений аутоиммунитета; экологические иммуностимулирующие факторы риска развития аутоиммунитетов; взаимодействие генетических и средовых факторов; стадия субклинического заболевания с присутствием аутоантител; механизмы, лежащие в основе лимфомагенеза при аутоиммунной патологии. Мы считаем, что создание общей модели патогенеза аутоиммунных заболеваний является первым шагом к их успешному лечению.*

**Ключевые слова:** аутоиммунитет, генетика, лимфома, адьювант, ингибиторы иммунных контрольных точек

**Для цитирования:** Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):204–213. doi: 10.15690/vramn1276.

### Введение

Основная функция иммунной системы состоит далеко не только в том, чтобы различать «свое» и «чужое» и обеспечивать развитие иммунного ответа против «чужого». Эта система является средством формирования и поддержания многоклеточности в онтогенезе [1]. В последние десятилетия стало очевидно, что слабая аутореактивность является необходимым условием иммунного гомеостаза

[2]. Многоклеточность делает неизбежной борьбу за существование между клетками одного и того же организма, но иммунная система регулирует этот процесс, а ее роль может быть уподоблена домохозяйке, обеспечивающей установленный порядок. Однако, как однажды заметил Ф.М. Бернет, для того чтобы обеспечить быстрое создание клонального разнообразия и субклональное аффинное созревание носителей антигенраспознающих рецепторов, иммунные клетки должны быть сами «пло-

V.A. Rybkova<sup>1</sup>, L.P. Churilov<sup>1</sup>, Y. Shoenfeld<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Tel-Aviv University School of Medicine, Tel-Hashomer, Israel

<sup>3</sup> The First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russian Federation

## Hyperstimulation of the Immune System as a Cause of Autoimmune Diseases

*The pathogenesis of autoimmune diseases is very complex and multi-factorial. The concept of “Mosaics of Autoimmunity” was introduced to the scientific community 30 years ago by Y. Shoenfeld and D.A. Isenberg, and since then new tiles to the puzzle are continuously added. This concept specifies general pathological ideas about the multifactorial threshold model for polygenic inheritance with a threshold effect by the action of a number of external causal factors as applied to the field of autoimmunology. Among the external factors that can excessively stimulate the immune system, contributing to the development of autoimmune reactions, researchers are particularly interested in chemical substances, which are widely used in pharmacology and medicine. In this review we highlight the autoimmune dynamics — i.e. a multistep pathogenesis of autoimmune diseases and the subsequent development of lymphoma in some cases. In this context several issues are addressed — namely, genetic basis of autoimmunity; environmental immunostimulatory risk factors; gene/environmental interaction; pre-clinical autoimmunity with the presence of autoantibodies; and the mechanisms, underlying lymphomagenesis in autoimmune pathology. We believe that understanding the common model of the pathogenesis of autoimmune diseases is the first step to their successful management.*

**Keywords:** autoimmunity, genetics, lymphoma, adjuvants, autoantibodies

**For citation:** Rybkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Hyperstimulation of the immune system as a cause of autoimmune diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):204–213. doi: 10.15690/vramn1276.

хими парнями», т.е. быть склонными к гипермутации и потенциально к лимфомагенезу. Кроме того, иммунная система не сможет контролировать многоклеточность организма, если способность распознавать «свое» и отвечать на «свое» будет полностью исключена. Следовательно, функционирование иммунной системы приводит к некоторому риску развития лимфом и аутоиммунной патологии и, вероятно, со схожими патогенетическими звеньями для обоих процессов. В условиях повышенного/измененного антигенного давления или намеренной прямой стимуляции иммунной системы гомеостатический статус нарушается и организм становится уязвимым для возникновения аутоиммунных заболеваний [3]. Однако, хотя различные агенты с иммуностимулирующими свойствами широко представлены в окружающей среде, аутоиммунные расстройства развиваются только у ограниченной группы людей. Роль факторов окружающей среды, которые обуславливают предрасположенность к возникновению и прогрессированию аутоиммунных заболеваний при стимуляции иммунной системы, и генетических факторов риска представлена в концепции мозаики аутоиммунитета [4, 5]. Годы, прошедшие после создания этой концепции, расширили наше понимание аутоиммунитета, и в первоначальную модель были включены различные новые факторы [6]. В настоящей статье компоненты аутоиммунной мозаики рассматриваются в контексте прогрессирования заболевания от предрасположенности к аутоиммунной патологии через гиперактивацию иммунной системы и продукцию аутоантител/аутореактивных клеток до клинически выраженного аутоиммунного заболевания, а в некоторых случаях — до развития лимфом.

### Иммуногенетика аутоиммунных заболеваний

За исключением редких моногенных расстройств, для большинства аутоиммунных заболеваний характерен сложный патогенез с тесным взаимодействием между множественными генетическими и средовыми факторами [7]. Локусы системы человеческих лейкоцитарных антигенов (human leukocyte antigen, HLA) известны как наиболее сильные генетические предрасполагающие факторы в этиологии нескольких аутоиммунных заболеваний [8]. Однако механизм, объясняющий эти ассоциации, до сих пор полностью не расшифрован. Основной функцией продуктов гена HLA служит представление антигенов иммунокомпетентным клеткам. Генетическая структура главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) характеризуется высоким уровнем неравновесного сцепления по сравнению с остальной частью генома, что влечет за собой технические проблемы в идентификации в ней однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNPs), аллелей и аминокислот. Тем не менее биочипы высокой плотности, которые были созданы в последние годы, позволили тонко картировать локусы и улучшить понимание связи между генами MHC и некоторыми аутоиммунными заболеваниями [9]. Расшифровка механизма ассоциации HLA и конкретного заболевания дополнительно осложняется тем фактом, что причинно значимые антигены плохо охарактеризованы для большинства аутоиммунных расстройств [9]. Среди немногих исключений — глютен, непереносимость которого лежит в основе целиакии — аутоиммунного заболевания,

ассоциированного с аллелями MHC класса II HLA–DQ2 и DQ8 [10]. Глютен дезаминируется тканевой трансглутаминойзой так, что он идеально вписывается в карманы связывания определенного гетеродимера DQ, ассоциированного с развитием целиакии (кодируемого гаплотипами DQ2.2, DQ2.5 и DQ8) [9]. Тонкое генетическое картирование MHC позволило идентифицировать четыре положения аминокислот в генах DQ как наиболее сильные независимые ассоциации с повышенным риском развития целиакии [11]. Еще одним примером служит ревматоидный артрит, при котором АТ к циклическому цитруллинированному пептиду могут быть обнаружены за годы до клинических симптомов заболевания, но только у субъектов с определенными аллелями HLA–DR, являющимися маркерами риска развития ревматоидного артрита (например, HLA–DRB1\*04:01 и \*04:04) [12]. Цитруллинированные антигены связываются преимущественно с HLA–DRB1-молекулами, имеющими общую последовательность эпитопов β-цепей, участвующих в образовании антигенсвязывающей бороздки, что приводит к активации аутореактивных Т-клеток и, следовательно, к экспансии В-лимфоцитов, секретирующих аутоантитела [10].

Крупный прорыв в стратегии выявления генетических факторов, лежащих в основе аутоиммунных заболеваний, произошел около 2007 г., когда стало возможным проведение полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) [13]. Полногеномные исследования привели к открытию более 300 SNP, связанных с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний [14]. Некоторые из них соответствуют иммуноассоциированным генам, продукты которых участвуют в активации лимфоцитов (рецепторы лимфоцитов и ко-стимуляторные сигнальные пути, например, продукты генов PTPN22, CTLA-4, CD2, CD58), функционировании системы интерферонов (например, продукты генов IFN1, IRF5, PRDM1) и других цитокинов (например, продукты генов IL7R, IL10, IL2/IL21, IL23R, TNFAIP3, STAT4 и т.д.) [15]. Однако почти для всех локусов знания о молекулярно-генетических механизмах патогенеза аутоиммунных расстройств остаются ограниченными, поскольку риск, связанный с большинством отдельных выявленных SNP, измеряется скромными величинами и большинство из них находится в некодирующих областях генома [14]. Такие варианты могут оказывать влияние на регуляцию генов [13], но усилия по исследованию роли потенциальных «причинно значимых» генов затрудняются сложностью иммунной системы человека, состоящей из сотен различных типов и подтипов клеток, которые могут пребывать в разных функциональных состояниях. Функциональные аннотации генома разных типов клеток и их различных состояний, связанных с аутоиммунными заболеваниями, могут дать основную информацию о том, как запускаются и поддерживаются аутоиммунные реакции [14]. Результаты GWAS также показали, что около 50% генетических факторов риска для отдельных аутоиммуннопатий пересекаются у различных заболеваний [13]. Это также верно для генов системы HLA: например, было показано, что специфические полиморфизмы в HLA–DRB1 являются общими для нескольких аутоиммунных болезней [16]. Эти общие генетические факторы риска могут объяснить высокий уровень коморбидности между различными аутоиммуннопатиями. Они также могут лежать в основе феномена перехода у одного и того же индивида от одного аутоиммунного заболевания к другому, который был описан как «калейдоскоп аутоиммунитета»

и предполагает, что некоторые аутоиммунные недуги не индуцируются аутоантигензависимыми механизмами, а, скорее, являются следствием генетически обусловленного нарушения регуляции иммунного ответа [17].

### Средовые факторы риска: механизмы иммуностимуляции

Имуностимуляция определяется как усиленный иммунный ответ, который может определять развитие разнообразных нарушений иммунологической реактивности, таких как аллергические и аутоиммунные заболевания [18]. В данном разделе описано несколько наиболее распространенных факторов окружающей среды, связанных с возникновением аутоиммунной патологии, и рассмотрены механизмы их иммуностимулирующего воздействия.

#### Инфекционные агенты

Имуностимулирующая активность инфекционных агентов выгодна макроорганизму, поскольку обеспечивает более сильный иммунный ответ и способствует устранению патогенных микроорганизмов. Однако в некоторых случаях активация иммунной системы при инфекционном процессе имеет следствием нарушение иммунологической толерантности и развитие аутоиммунных заболеваний [19, 20]. Классическими механизмами, которые, согласно современным представлениям, могут определять развитие аутоиммунных заболеваний при инфекциях, являются: молекулярная мимикрия, расширение спектра эпитопов, неспецифическая активация аутореактивных клонов лимфоцитов в провоспалительной среде (bystander effect) и поликлональная активация большого количества Т-клеток суперантигенами [20]. В последнее время подчеркивается ключевая роль врожденного иммунитета в индукции аутоиммунитета путем запуска адаптивного иммунного ответа [21, 22]. Ключевыми элементами этого взаимодействия служат паттерн-распознающие рецепторы (pattern-recognizing receptors, PRR), которые экспрессируются большинством клеток врожденной иммунной системы, распознают консервативные молекулярные паттерны, общие для различных микроорганизмов, и запускают созревание дендритных клеток, которые становятся способными индуцировать Т-клеточный ответ [23]. В литературе имеются сведения о том, что длительная воспалительная реакция в ответ на инфекционные агенты играет важную роль в инициации и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, для которых характерен хронический характер воспаления [22]. Многие патогенные микроорганизмы, персистирующие внутриклеточно, способны исказить механизмы иммунной регуляции в сторону снижения эффективности врожденного иммунитета, например, путем изменения механизмов, зависящих от витамина D и его рецептора, и таким образом косвенно способствовать аутоиммунитету [24]. Почти все аутоиммунные заболевания ассоциированы, как минимум, с одним инфекционным агентом [25]. Для некоторых из них существует сильная связь с конкретным патогеном, например с *Campylobacter jejuni* при синдроме Гийена–Барре или с *Streptococcus pyogenes* при ревматизме [26]. Тем не менее для большинства аутоиммунных заболеваний характерны причинно-следственные связи с несколькими микроорганизмами и, напротив, один и тот же микроорганизм может быть связан с несколькими аутоиммунными нарушениями [20]. Эти факты подтверждают

предположение, что не какая-то определенная инфекция, а скорее «бремя инфекций», перенесенных человеком с детского возраста или персистирующих, определяет индукцию аутоиммунной патологии [25]. Концепция этого предположения может быть расширена в контексте многоэтапной гипотезы развития патологического аутоиммунитета путем включения других агентов с иммуностимулирующими свойствами (см. ниже).

#### Адьюванты

Помимо антигенспецифической активации иммунных клеток, инфекционные агенты могут также обеспечивать неспецифический иммуностимулирующий второй сигнал, необходимый для индукции иммунного ответа. Способность индуцировать такой второй сигнал получила название «адьювантный эффект» [27]. В настоящее время иммунная система человека подвергается воздействию постоянно растущего разнообразия химических веществ (как органических, так и неорганических), которые так же, как и инфекционные агенты, оказывают адьювантное действие. Спектр этих веществ включает соли алюминия, гидроксид алюминия, силикон, сквален, минеральные масла, гваякол, взвешенные в воздухе частицы различной природы и т.д. [28, 29]. Некоторые адьювантоподобные вещества синтезируются в организме и при определенных условиях могут вырабатываться в избытке, что усиливает аутоиммунные реакции (например, пролактин при гиперпролактинемии) [30]. Аутоиммунные последствия воздействия адьювантов были обобщены в рамках концепции «аутоиммунный/воспалительный синдром, вызванный адьювантами (ASIA) / синдром Шенфельда» в 2011 г. [31]. Концепция ASIA подразумевает, что одни и те же принципы патогенеза (гиперстимуляция иммунной системы у людей с предрасполагающими к аутоиммунитету генетическими вариантами и изменениями экспрессии определенных генов) могут быть характерны как для определенно аутоиммунных заболеваний, так и для еще не выделенных в отдельные нозологические единицы, хотя и конкретно очерченных симптомокомплексов, которые отмечаются у ряда индивидов после воздействия различных адьювантов [32]. Международный реестр синдрома ASIA, созданный в 2011 г., к январю 2019 г. насчитывал 500 пациентов [33].

#### Адьюванты в составе вакцин

Адьюванты добавляют в состав вакцин для усиления иммуногенности, поскольку иммуногенность живых аттенуированных или инактивированных микроорганизмов и их антигенов, используемых во многих вакцинах, недостаточна для индукции быстрого, полиспецифичного и сильного иммунного ответа [34]. На сегодняшний день разрешенные к применению адьюванты включают соли алюминия (Al), масляные эмульсии (MF59, скваленовый AS03 и AF03), виросомы и AS04 — комбинацию гидроокиси алюминия и монофосфорил-липида А [35]. Адьюванты, присутствующие в вакцинах, могут индуцировать неспецифическую активацию иммунной системы, связанную с активацией работы инфламмосом и синтезом провоспалительных цитокинов, с последующей клональной экспансией аутореактивных лимфоцитов, которая может быть дополнительно усилена при наличии дефектных регуляторных клеток иммунной системы у генетически предрасположенных к аутоиммунитету лиц [36, 37]. Этот эффект неспецифической активации аутореактивных клонов аналогичен описанному для инфекционных агентов. Первоначально считалось, что со-

единения алюминия, которые чаще всего используются в качестве адъювантов в составе вакцин, выполняют свою функцию, образуя депо в месте инъекции, и таким образом увеличивают продолжительность влияния антигена на иммунную систему [38]. Однако накопленные данные свидетельствуют о том, что алюминий оказывает свои адъювантные эффекты путем активации системы комплемента и поглощения антигена специализированными антигенпрезентирующими иммунными клетками, а также путем запуска Th2- и В-клеточного иммунного ответа [38]. Исследования на животных моделях показали, что алюминий-содержащие адъюванты сами по себе и без адсорбированного антигена обладают способностью управлять иммунным ответом и вызывать неблагоприятные иммунные и нейровоспалительные реакции [39, 40]. Практическое значение этих результатов связано с тем, что при проведении некоторых клинических испытаний вакцин в качестве плацебо используются адъюванты на основе алюминия, что не позволяет адекватно оценить безопасность вакцин [41].

### Силиконовые имплантаты молочных желез

Силикон долгое время считался биологически инертным веществом и поэтому использовался для производства различных медицинских изделий, в том числе эстетических имплантатов [42]. Тем не менее в экспериментах на лабораторных животных было показано, что силикон обладает адъювантным эффектом и увеличивает риск развития и/или обостряет уже имеющиеся аутоиммунные заболевания [43]. Это подтверждается обнаружением значительно более высоких концентраций общих IgG и IgM, антисиликоновых антител, некоторых видов аутоантител (в частности, к ганглиозидам и разным типам коллагена) в сыворотке пациентов с силиконовыми имплантатами молочных желез [44, 45] и образованием провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови и макрофагами человека при стимуляции силиконом *in vitro* [46, 47]. Доказательства хронической стимуляции иммунной системы также включают обнаружение макрофагов, нагруженных полиуретаном, который используется для покрытия некоторых типов имплантатов, в биопсиях из регионарных лимфатических узлов пациентов [48]. Наконец, у женщин с силиконовыми имплантатами молочных желез анализ клеточного состава в капсуле вокруг имплантатов показал преобладание фенотипов Th1/Th17 и нарушение подавления этих внутрикапсулярных Т-клеток регуляторными Т-клетками [49]. Было предложено несколько механизмов адъювантного действия силикона. Гидрофобные поверхности, такие как силикон, как правило, адсорбируют большее количество белков по сравнению с гидрофильными, а также денатурируют белки и изменяют их конформацию [50]. Увеличение доли аутоантител с измененной конформацией может быть причиной аутоиммунного ответа [46]. Другим возможным механизмом служит перекрестная реактивность между силиконом и протеогликанами соединительной ткани, которые содержат мостики R(1)–O–Si–O–R(2) или R(1)–O–Si–O–Si–O–R(2) в своей структуре [51]. Силиконовые грудные имплантаты гипотетически могут изменять метаболизм такого мощного иммунорегуляторного фактора, как пролактин, что находится в стадии исследования [52].

### Взвешенные частицы

Взвешенные частицы (particulate matter, PM) — это сложная смесь твердых и жидких частиц, которая под-

нимается в воздух при сжигании угля, древесины, бензина, дизельного или ископаемого топлива, при трении протекторов автомобилей о дорожное покрытие, а также из природных источников (пыль, дым лесных и степных пожаров, вулканические выбросы и др.) [53, 54]. Взвешенные частицы представляют собой ключевой компонент загрязнения воздуха и состоят из различных химических элементов и соединений, включая органический углерод, элементарный углерод, нитраты, сульфаты и микроэлементы-металлы (например, железо, ванадий, никель) [55]. Имеются данные о связи воздействия взвешенных частиц с развитием и обострением аутоиммунных заболеваний, включая хронический тиреоидит Хасимото, сахарный диабет I типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и системную красную волчанку [56–58]. Например, заболеваемость сахарным диабетом I типа в различных регионах России различается в 26 раз и положительно коррелирует со степенью воздействия факторов автомобильно-дорожного комплекса, включая частицы, упомянутые выше [59]. Среди механизмов, связывающих загрязнение атмосферного воздуха и аутоиммунные расстройства, основное внимание уделяется системному действию медиаторов воспаления, оксидативному удару и вызываемым ими эпигенетическим модификациям [60]. Взвешенные частицы также могут действовать как адъювант, в том числе индуцировать иммунный ответ против антигенов, неиммуногенных при других условиях, что было показано как при обследовании людей, подвергающихся воздействию загрязненного атмосферного воздуха, так и при экспериментах на лабораторных животных [53, 61]. Исследования как *in vivo*, так и *in vitro* показали, что воздействие взвешенных частиц вызывает повышение системного уровня провоспалительных цитокинов, созревание антигенпрезентирующих клеток и активацию CD4+ и CD8+ Т-клеток, что и лежит в основе иммуностимулирующей активности взвешенных частиц [56, 58, 62–64]. Вызвав оксидативный/нитрозативный удар, взвешенные частицы способны привести к формированию нео/аутоантигенов, которые могут быть представлены активированными антигенпрезентирующими клетками — Т-лимфоцитам и запустят аутоиммунный процесс. Имеются данные о том, что легкие могут быть местом инициации патологического аутоиммунитета при некоторых аутоиммунных заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите и рассеянном склерозе [65]. В соответствии с этим предположением, взвешенные частицы индуцируют цитруллинирование белка в ткани легких [63, 66] (что предположительно связано с их способностью вызывать местный хронический воспалительный процесс) и ассоциированы с выявлением антител против цитруллинированных белков в крови обследованных лиц [67].

### Ингибиторы иммунных контрольных точек

В некоторых случаях стимуляция иммунной системы связана с лечением определенных заболеваний, например в онкологии — при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Несколько различных препаратов этой группы, которые представляют собой блокирующие антитела против таких мишеней, как CTLA-4, PD-1 и лиганд PD-1 (PD-L1), было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения около десятка различных опухолей, среди которых меланома и другие виды новообразований кожи, рак легких, рак почки, лимфома, опухоли головы и шеи, гепатоцеллюлярная карци-

нома [68]. CTLA-4 и PD-1 в основном экспрессируются на Т-клетках, и взаимодействие их с соответствующими лигандами на антигенпрезентирующих клетках передает ингибирующий сигнал, который препятствует активации Т-клеток. Несмотря на революционное значение ингибиторов контрольных точек в онкологии, их применение может иметь серьезные побочные эффекты, связанные с чрезмерной активацией иммунной системы, которые в совокупности известны под названием «иммуноопосредованные побочные эффекты» (immune-related adverse events, irAEs). Они возникают у 25% пациентов, получающих анти-PD-1 препараты, и у 85% пациентов, получающих анти-CTLA-4 препараты [69, 70]. Самые разные системы органов с различной частотой и степенью тяжести поражаются при иммуноопосредованных побочных эффектах. Наиболее распространенные из них — дерматологические, желудочно-кишечные, эндокринные, респираторные расстройства и поражение печени [71]. Особый интерес представляет экспрессия CTLA-4 клетками аденогипофиза, что, вероятно, лежит в основе развития тяжелого гипофизита у пациентов, получавших терапию ингибиторами контрольных точек [72]. Практически все случаи воспаления гипофиза, даже неаутоиммунные, вызывают отек стелля гипофиза и, таким образом, тормозят нормальный ингибирующий гипоталамический контроль секреции пролактина из-за блокады пролактостатических сигналов, распространяющихся через локальную портальную систему. Соответственно, такое проявление иммуноопосредованных побочных эффектов, как гипофизит, может способствовать развитию широкого спектра аутоиммунных расстройств через скрытую гиперпролактинемию. Имеются данные, что конкретные аутоиммунные ревматологические заболевания, такие как синдром Шёгрена, ревматоидный артрит, иммуноопосредованный васкулит или системная красная волчанка, также могут быть вызваны терапией ингибиторами контрольных точек [73, 74]. Причиной же большинства смертельных случаев при применении этих препаратов являются аутоиммунные пневмонит, гепатит, энцефалит и миокардит [75]. Известно, что некоторые аутореактивные Т- и В-клетки избегают гибели во время негативной селекции [76]. Несколько молекулярных механизмов ограничивают активность этих клеток на периферии, в том числе ингибирующие сигналы, передающиеся через иммунные контрольные точки CTLA-4 и PD-1 [77]. Блокада этих контрольных точек на аутореактивных Т-клетках приводит к потере иммунологической толерантности. Другой механизм периферического контроля аутореактивности связан с Т-регуляторами. Нарушение их функции вносит вклад в развитие иммуноопосредованных побочных эффектов, поскольку ингибиторы CTLA-4 и PD-1 способствуют эффективному противоопухолевому иммунному ответу, по крайней мере частично, путем блокирования опосредованного Т-регуляторами подавления иммунной реактивности [78].

### Взаимодействие генов и окружающей среды

Механизм взаимодействия между генетическими особенностями индивидов и факторами окружающей среды часто представляет собой «недостающее звено» в понимании патогенеза аутоиммунных заболеваний. Однако в некоторых случаях механизм такого взаимодействия был раскрыт. Классическим примером является цели-

акция: как уже упоминалось, повышенный риск заболевания обусловлен сочетанием генетических и средовых факторов (определенные аллели HLA-DQB1 и глутен). Схожий механизм, возможно, объясняет и связь с развитием аутоиммунных заболеваний некоторых инфекционных агентов, чьи пептиды, имеющие структурную общность с антигенами человеческого организма, могут вызывать конкретные аутоиммунные заболевания в зависимости от способности инфицированного индивидуума представлять различные эпитопы в контексте различных молекул HLA [19]. Иногда связь между генами и иммуностимулирующими агентами более сложна. Например, недавно было обнаружено, что вирус Эпштейна–Барр способен изменять экспрессию генов, связанных с аутоиммунитетом, в инфицированном В-лимфоците [79]. Авторы показали, что белковые комплексы, содержащие продукт гена EBNA2 вируса Эпштейна–Барр, и факторы транскрипции клеток человеческого организма связываются с регуляторными областями генов, ассоциированных с риском развития ряда аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, сахарный диабет 1 типа и ювенильный идиопатический артрит). В отношении аутоиммунитета, спровоцированного лекарственными препаратами, была обнаружена связь между определенными аллелями HLA и развитием иммуноопосредованных побочных эффектов терапии ингибиторами контрольных точек [80]. В этом исследовании аллель HLA-DRB1\*11:01 был достоверно ассоциирован с зудом, а носители HLA-DQB1\*03:01 были более склонны к развитию колита во время лечения. Применение знаний о соотношении генотипа и фенотипа также окажется очень значимым для разработки модели генетической предрасположенности к побочному действию вакцин [81]. Накоплены сведения о том, что на уровень антител, индуцируемых введением вакцин, оказывают влияние разные генетические варианты (как в системе HLA, так и вне ее) [82, 83]. До настоящего времени ассоциация между определенными вариантами генов, связанных с функцией иммунной системы, и побочными эффектами была установлена только для нарколепсии, возникающей в результате применения вакцины против пандемического гриппа Pandemrix (аллель HLA-DQB\*06:02), и для системных побочных эффектов вакцинации против оспы (варианты генов IL1, IL4, IL18, MTHFR и IRF1) [81]. Механизм, предложенный для объяснения связи между генетическим фактором и развитием нарколепсии при вакцинации Pandemrix, схож с описанным выше для инфекционных агентов: определенные пептиды, входящие в состав вакцины, которые имеют общие эпитопы с аутоантигенами человека, могут вызывать аутоиммунные реакции в случае представления в контексте конкретных молекул HLA [81, 84].

### От утраты иммунологической толерантности до клинически выраженного аутоиммунного заболевания

Наличие в крови тех или иных аутоантител не позволяет говорить о наличии аутоиммунного заболевания, но может являться его предвестником. Во многих исследованиях получены данные о присутствии в крови пациентов специфических аутоантител за несколько лет до клинического начала различных аутоиммунных заболеваний (таковы, например, первичный билиарный

холангит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, рассеянный склероз, целиакия, аутоиммунная болезнь Аддисона, системный склероз и синдром Шёгрена) [85, 86]. Было высказано предположение, что переход от доклинической к клинической фазе заболевания обусловлен иммуностимулирующими факторами окружающей среды, которые потенциально могут привести к увеличению риска неспецифической активации предрасполагающих в небольшом количестве аутореактивных клеток и их экспансии [86]. Эта гипотеза многоэтапного патогенеза может объяснить стохастический характер развития аутоиммунных заболеваний [87]. Хорошим примером аутоиммунных реакций стохастической природы могут служить иммуноопосредованные побочные эффекты терапии ингибиторами контрольных точек, которые способны развиться как после первой дозы препарата, так и спустя более 18 мес после начала иммунотерапии и даже через несколько месяцев после ее окончания [77].

### От аутоиммунного заболевания к лимфоме

В большинстве случаев канцерогенез представляет собой ступенчатый процесс, в котором часто можно выделить стадии гиперплазии, дисплазии и в конечном итоге неоплазии, т.е. опухолевого роста [88]. Подобно другим типам новообразований, патогенез лимфом также является многоэтапным процессом, при котором происходит накопление множественных генетических и молекулярных повреждений, ведущих к отбору злокачественного клона [89]. Аутоиммунные заболевания являются установленным фактором риска развития лимфом, увеличивая их риск, согласно разным работам, в 2–37 раз [90]. В крупном совмещенном аналитическом исследовании Международного консорциума по эпидемиологии лимфом (InterLymph) аутоиммунные заболевания, опосредованные преимущественно В-лимфоцитами (такие как ревматоидный артрит или системная красная волчанка), были связаны с повышенным риском развития нескольких вариантов лимфом, в частности диффузной В-крупноклеточной лимфомы и В-клеточной лимфомы маргинальной зоны [91]. В то же время аутоиммунные болезни, опосредованные преимущественно Т-клеточными реакциями (например, целиакия), были связаны с риском развития Т-клеточной лимфомы [91]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что, вероятно, существуют специфические для клеточных подтипов механизмы лимфомагенеза, которые еще предстоит выяснить [90]. По крайней мере при некоторых аутоиммунных заболеваниях была выявлена связь между выраженностью хронического воспалительного процесса и тяжестью заболевания, с одной стороны, и повышенным риском развития лимфом, с другой [92]. В связи с этим высказывалось предположение, что хроническая активация В- или Т-лимфоцитов является основным фактором, предрасполагающим к развитию лимфом в этих условиях, а среди механизмов хронической активации указывались: 1) прямая стимуляция аутоантигенами/микроорганизмами; 2) неспецифическая активация в провоспалительном окружении; 3) мутации в генах соответствующих молекулярных путей, ведущие к постоянной активации лимфоцитов.

Прогрессирование воспалительной реакции в стенке тонкой кишки при целиакии через стадии олиго- и моно-

клональных Т-клеточных инфильтратов до агрессивной Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, может служить моделью многошагового патогенеза лимфом при аутоиммунных заболеваниях [92]. Подобная цепь событий наблюдается и при синдроме Шёгрена (от хронической антигенной стимуляции В-клеток через лимфоэпителиальный сиалоаденит с поликлональной, а впоследствии — моноклональной экспансией В-клеток до лимфомы) [92]. В данном случае основным механизмом хронической активации В-клеток считается прямая стимуляция иммунными комплексами, содержащими аутоантигены, В-лимфоцитов, продуцирующих ревматоидный фактор, серопозитивность по которому является одним из наиболее сильных предикторов развития лимфом при синдроме Шёгрена [93]. Интересно, что синдром Шёгрена может являться частью спектра ASIA [94], в патогенезе которого ключевым элементом выступает хроническая стимуляция иммунной системы, предположительно объясняющая и развитие лимфом в некоторых случаях [95, 96]. Помимо хронической стимуляции лимфоцитов были предложены и другие механизмы, связывающие аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания [97]. В частности, были описаны общие молекулярные пути и гены, и высказано предположение, что обе группы заболеваний могут быть следствием многоступенчатого процесса накопления (как в клетках зародышевой линии, так и в соматических клетках) мутаций, которые устраняют контрольные точки, ингибирующие в норме неконтролируемую пролиферацию В-клеток (в том числе аутореактивных) [87].

Что касается иммуностимулирующих факторов, обсуждаемых в разделе «Средовые факторы риска...», некоторые лимфотропные вирусы, такие как вирус Эпштейна–Барр и Т-лимфотропный вирус человека 1, а также другие микроорганизмы, связанные с хронической антигенной стимуляцией (такие как *Helicobacter pylori* и вирус гепатита С), приводят к увеличению риска развития неходжкинской лимфомы [98]. Также было показано, что адьюванты могут не только служить триггерами аутоиммунных реакций, но и вызывать лимфопролиферативные заболевания в случае длительного воздействия [99]. Та же способность присуща, как это ни парадоксально, иммуносупрессанту циклоспоринолу А: снижая синтез ИЛ-2 и экспрессию его рецептора, он оказывает иммуносупрессорный эффект в отношении цитотоксических и хелперных лимфоцитов, однако на Т-регуляторах, высокоаффинных к ИЛ-2, его действие почти не сказывается, и в условиях превалирования их эффектов учащаются новообразования, в том числе лимфомы [100].

### Заключение

Около 30 лет назад было замечено, что аутоиммунные заболевания имеют общие факторы риска, которые объединила концепция «мозаики аутоиммунитета» [4, 5]. С тех пор наше понимание компонентов мозаики стало более глубоким, что отражено в данном обзоре. Например, появление GWAS позволило выявить множественные SNP (как в системе HLA, так и в других генах), связанные с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям. В результате изучения факторов окружающей среды было сформулировано представление о нескольких аутоиммуногенных механизмах, включая молекулярную мимикрию, модификацию нео/аутоантигенов, неспецифическую активацию аутореактивных

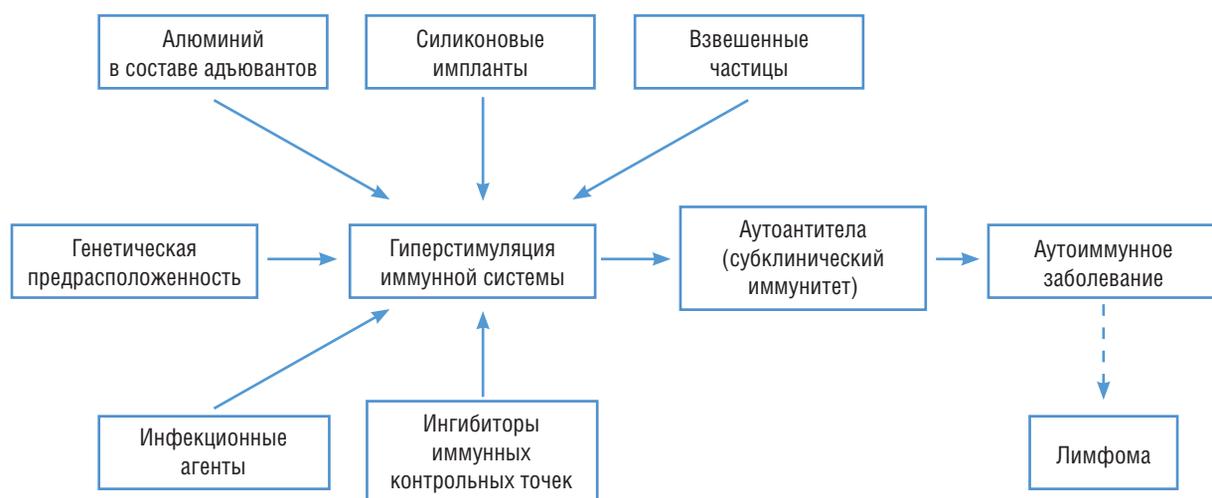


Рис. Общая модель патогенеза аутоиммунных заболеваний

клонов лимфоцитов и модуляцию иммунной реактивности, при помощи которых средовые факторы могут запускать аутоиммунные процессы [101]. В настоящее время ширится использование веществ, обладающих свойствами адъювантов, а также появляются новые лекарственные препараты, механизм действия которых состоит в усилении иммунного ответа. Это позволяет оценить роль иммуностимуляции в запуске аутоиммунных процессов с эпидемиологической и клинической точек зрения. Выяснение взаимодействия генетических и средовых факторов может помочь более полно охарактеризовать структуру этиологии аутоиммунных заболеваний и выявить основные молекулярные пути, лежащие в основе их патогенеза [102]. Кроме того, в данном обзоре обозначено несколько важных аспектов естественной истории развития аутоиммунных заболеваний. Длительный латентный период субклинического аутоиммунитета с серопозитивностью по специфическим аутоантителам соответствует многоэтапной концепции патогенеза, позволяющей объяснить, почему клинически выраженное аутоиммунное заболевание иногда возникает спустя годы после воздействия потенциального

триггера. Наконец, рассмотрены возможные механизмы связи между аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями. Общая модель патогенеза аутоиммунных заболеваний, которая обсуждается в этой статье, представлена на рис. 1.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** В.А. Рябкова, Л.П. Чурилов, И. Шенфельд — поисково-аналитическая работа и написание текста; Л.П. Чурилов, И. Шенфельд — редактирование.

**Выражение признательности.** Все лица, внесшие вклад в написание рукописи, перечислены как соавторы.

### ЛИТЕРАТУРА

- Metchnikoff E. La lutte pour l'existence entre les diverses parties de l'organisme. *Rev Sci.* 1892;11:324.
- Zaichik AS, Churilov LP, Utekhin VJ. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology.* 2008;15:191–207. doi: 10.1016/J.PATHOPHYS.2008.07.002.
- Poletaev A, Boura P. The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease. *Hippokratia.* 2011;15:295–298.
- Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today.* 1989;10:123–126. doi: 10.1016/0167-5699(89)90245-4.
- Shoenfeld Y, Isenberg D. The mosaic of autoimmunity. Holland: Elsevier; 1989.
- Perricone C, Shoenfeld Y. Mosaic of autoimmunity: the novel factors of autoimmune diseases. Academic Press; 2019.
- Kochi Y. Genetics of autoimmune diseases: perspectives from genome-wide association studies. *Int Immunol.* 2016;28:155–161. doi: 10.1093/intimm/dxw002.
- Yamamoto K, Okada Y. Shared genetic factors and their causality in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1449–1451. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215099.
- Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol.* 2017;18:76. doi: 10.1186/s13059-017-1207-1.
- Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheumatol Ther.* 2018;5:5–20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z.
- Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nat Genet.* 2015;47:577–578. doi: 10.1038/ng.3268.
- Sollid LM, Pos W, Wucherpfennig KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol.* 2014;31:24–30. doi: 10.1016/j.coi.2014.08.005.
- Jonkers IH, Wijmenga C. Context-specific effects of genetic variants associated with autoimmune disease. *Hum Mol Genet.* 2017;26:R185–192. doi: 10.1093/hmg/ddx254.
- Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases — connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. *Nat Rev Genet.* 2016;17:160–174. doi: 10.1038/nrg.2015.33.

15. Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell*. 2010;140:791–797. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.003.
16. Arango M-T, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res*. 2017;65:82–98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7.
17. Shoenfeld Y, Ehrenfeld M, Perry O. The kaleidoscope of autoimmunity – from genes to microbiome. *Clin Immunol*. 2019;199:1–4. doi: 10.1016/j.clim.2018.12.003.
18. Roggen EL, Corsini E, van Loveren H, Luebke R. Immunotoxicity testing: implementation of mechanistic understanding, key pathways of toxicological concern, and components of these pathways. In: Kleinjans J, ed. *Toxicogenomics-Based Cell. Model.*, Academic Press; 2014, p. 57–65. doi: 10.1016/B978-0-12-397862-2.00004-8.
19. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2009;155:1–15. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x.
20. Arango M-T, Shoenfeld Y, Cervera R, Anaya J-M. Chapter 19 Infection and autoimmune diseases. In: Anaya J, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., eds. *Autoimmun. From Bench to Bedside*, Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013, p. 855.
21. Toubi E, Vadasz Z. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2019;18:306–311. doi: 10.1016/J.AUTREV.2018.10.005.
22. Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, Tonon M, Zen M, Bassi N, et al. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol*. 2010;87:385–395. doi: 10.1189/jlb.0709517.
23. Jain A, Pasare C. Innate control of adaptive immunity: beyond the three-signal paradigm. *J Immunol*. 2017;198:3791–3800. doi: 10.4049/jimmunol.1602000.
24. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. The human microbiome and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:234–240. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835cedbf.
25. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity — friends or foes? *Trends Immunol*. 2009;30:409–414. doi: 10.1016/j.it.2009.05.005.
26. Rose NR. Introduction. *Infect. Autoimmun.*, Elsevier; 2015, p. 1–12. doi: 10.1016/B978-0-444-63269-2.09987-6.
27. Rose NR. The adjuvant effect in infection and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34:279–282. doi: 10.1007/s12016-007-8049-7.
28. Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun*. 2013;47:1–16. doi: 10.1016/j.jaut.2013.10.004.
29. Li N, Wang M, Bramble LA, Schmitz DA, Schauer JJ, Sioutas C, et al. The adjuvant effect of ambient particulate matter is closely reflected by the particulate oxidant potential. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1116–1123. doi: 10.1289/ehp.0800319.
30. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012;11:A465–470. doi: 10.1016/J.AUTREV.2011.11.009.
31. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” — Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36:4–8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
32. Segal Y, Dahan S, Sharif K, Bragazzi NL, Watad A, Amital H. The value of autoimmune syndrome induced by adjuvant (ASIA) — shedding light on orphan diseases in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2018;17:440–448. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.037.
33. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and auto-inflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol*. 2019;203:1–8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007.
34. Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: a review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol*. 2018;39:14–21. doi: 10.1016/J.SMIM.2018.05.001.
35. Pellegrino P, Clementi E, Radice S. On vaccine’s adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2015;14:880–888. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.014.
36. Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. *Toxicol Lett*. 2011;203:97–105. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.001.
37. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13:215–224. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.003.
38. Djuricic S, Jakobsen JC, Petersen SB, Kenfelt M, Gluud C. Aluminium adjuvants used in vaccines versus placebo or no intervention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi: 10.1002/14651858.CD012805.
39. Varela-Martínez E, Abendaño N, Asín J, Sistiaga-Poveda M, Pérez MM, Reina R, et al. Molecular signature of aluminum hydroxide adjuvant in ovine PBMCs by integrated mRNA and microRNA transcriptome sequencing. *Front Immunol*. 2018;9:2406. doi: 10.3389/fimmu.2018.02406.
40. Inbar R, Weiss R, Tomljenovic L, Arango M-T, Deri Y, Shaw CA, et al. Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Immunol Res*. 2017;65:136–149. doi: 10.1007/s12026-016-8826-6.
41. Exley C. Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials. *Vaccine*. 2011;29:9289. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.062.
42. Levy Y, Baytner-Zamir R. Silicone and autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Vaccines Autoimmun.*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2015, p. 79–86. doi: 10.1002/9781118663721.ch7.
43. Cohen Tervaert JW, Colaris MJ, Van Der Hulst RR. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:348–354. doi: 10.1097/BOR.0000000000000391.
44. Soriano A, Butnaru D, Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:151–154.
45. Hajdu SD, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:203–211. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02389.x.
46. Vijaya Bhaskar TB, Ma N, Lendlein A, Roch T. The interaction of human macrophage subsets with silicone as a biomaterial. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;61:119–133. doi: 10.3233/CH-151991.
47. Miro-Mur F, Hindié M, Kandhaya-Pillai R, Tobajas V, Schwartz S, Alijotas-Reig J. Medical-grade silicone induces release of pro-inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2009;90B:510–520. doi: 10.1002/jbm.b.31312.
48. Katzin WE, Centeno JA, Feng L-J, Kiley M, Mullick FG. Pathology of lymph nodes from patients with breast implants. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:506–511. doi: 10.1097/01.pas.0000155145.60670.e4.
49. Wolfram D, Rabensteiner E, Grundtman C, Böck G, Mayerl C, Parson W, et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:327e–337e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31823aeacf.
50. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Percy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Eng*. 2005;11:1–18. doi: 10.1089/ten.2005.11.1.
51. Schwarz K. A bound form of silicon in glycosaminoglycans and polyuronides. *Proc Natl Acad Sci*. 1973;70:1608–1612. doi: 10.1073/pnas.70.5.1608.

52. Zolotykh VG, Kim AY, Shoenfeld Y, Churilov LP. Galactorrhea following silicone breast implant placement. *Isr Med Assoc J* 2019;21:523.
53. Gawda A, Majka G, Nowak B, Marcinkiewicz J. Air pollution, oxidative stress, and exacerbation of autoimmune diseases. *Cent J Immunol*. 2017;42:305–312. doi: 10.5114/ceji.2017.70975.
54. Penkała M, Ogrodnik P, Rogula-Kozłowska W. Particulate matter from the road surface abrasion as a problem of non-exhaust emission control. *Environments*. 2018;5:9. doi: 10.3390/environments5010009.
55. Yang Y, Pun VC, Sun S, Lin H, Mason TG, Qiu H. Particulate matter components and health: a literature review on exposure assessment. *J Public Heal Emerg*. 2018;2:14–21. doi:10.21037/jphe.2018.03.03.
56. O'Driscoll CA, Mezrich JD. The aryl hydrocarbon receptor as an immune-modulator of atmospheric particulate matter-mediated autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:2833. doi: 10.3389/fimmu.2018.02833.
57. Bernatsky S, Smargiassi A, Barnabe C, Svenson LW, Brand A, Martin R V, et al. Fine particulate air pollution and systemic autoimmune rheumatic disease in two Canadian provinces. *Environ Res*. 2016;146:85–91. doi: 10.1016/j.envres.2015.12.021.
58. Faustini A, Renzi M, Kirchmayer U, Balducci M, Davoli M, Forastiere F. Short-term exposure to air pollution might exacerbate autoimmune diseases. *Environ Epidemiol*. 2018;2:e025. doi: 10.1097/EE9.0000000000000025.
59. Soprun L, Akulin I, Utekhin V, Gvozdetkiy A, Churilov L. Urbanization-related factors of the incidence of Type I diabetes mellitus. *Biosfera*. 2019;10:282–292. doi: 10.24855/biosfera.v10i4.464.
60. Zhao C-N, Xu Z, Wu G-C, Mao Y-M, Liu L-N, Qian-Wu, et al. Emerging role of air pollution in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18:607–614. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.010.
61. Li N, Wang M, Bramble LA, Schmitz DA, Schauer JJ, Sioutas C, et al. The adjuvant effect of ambient particulate matter is closely reflected by the particulate oxidant potential. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1116–1123. doi: 10.1289/ehp.0800319.
62. Pfeffer PE, Ho TR, Mann EH, Kelly FJ, Sehlstedt M, Pourazar J, et al. Urban particulate matter stimulation of human dendritic cells enhances priming of naive CD8 T lymphocytes. *Immunology*. 2018;153:502–512. doi: 10.1111/imm.12852.
63. Kulvinskiene I, Raudoniute J, Bagdonas E, Ciuzas D, Poliakovaite K, Stasiulaitiene I, et al. Lung alveolar tissue destruction and protein citrullination in diesel exhaust-exposed mouse lungs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;125:bcpt.13213. doi: 10.1111/bcpt.13213.
64. Wu W, Jin Y, Carlsten C. Inflammatory health effects of indoor and outdoor particulate matter. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:833–844. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.981.
65. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2015;14:490–497. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.013.
66. Colasanti T, Fiorito S, Alessandri C, Serafino A, Andreola F, Barbati C, et al. Diesel exhaust particles induce autophagy and citrullination in Normal Human Bronchial Epithelial cells. *Cell Death Dis*. 2018;9:1073. doi: 10.1038/s41419-018-1111-y.
67. Bernatsky S, Smargiassi A, Joseph L, Awadalla P, Colmegna I, Hudson M, et al. Industrial air emissions, and proximity to major industrial emitters, are associated with anti-citrullinated protein antibodies. *Environ Res*. 2017;157:60–63. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.035.
68. Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: a review. *Semin Cancer Biol*. 2019. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.06.012.
69. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy> (accessed: 11.12.2019).
70. Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: a review. *Semin Cancer Biol*. 2019. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.06.012.
71. Myers G. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a brief review. *Curr Oncol*. 2018;25. doi: 10.3747/co.25.4235.
72. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:R107–118. doi: 10.1530/EJE-19-0169.
73. Tocut M, Brenner R, Zandman-Goddard G. Autoimmune phenomena and disease in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*. 2018;17:610–616. doi: 10.1016/J.AUTREV.2018.01.010.
74. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Curr Drug Saf*. 2018;13:150–164. doi: 10.2174/1574886313666180508122332.
75. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:563–580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.
76. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18:716–724. doi: 10.1038/ni.3731.
77. Khan Z, Hammer C, Guardino E, Chandler GS, Albert ML. Mechanisms of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade: using germline genetics to develop a personalized approach. *Genome Med*. 2019;11:39. doi: 10.1186/s13073-019-0652-8.
78. Kumar P, Saini S, Prabhakar BS. Cancer immunotherapy with check point inhibitor can cause autoimmune adverse events due to loss of Treg homeostasis. *Semin Cancer Biol*. 2019. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.01.006.
79. Harley JB, Chen X, Pujato M, Miller D, Maddox A, Forney C, et al. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet*. 2018;50:699–707. doi: 10.1038/s41588-018-0102-3.
80. Hasan Ali O, Berner F, Bomze D, Fässler M, Diem S, Cozzio A, et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019;107:8–14. doi: 10.1016/J.EJCA.2018.11.009.
81. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Poland GA. Adversomics: a new paradigm for vaccine safety and design. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14:935–947. doi: 10.1586/14760584.2015.1038249.
82. Linnik JE, Egli A. Impact of host genetic polymorphisms on vaccine induced antibody response. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:907–915. doi: 10.1080/21645515.2015.1119345.
83. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res*. 2015;100:190–209. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.003.
84. Sarkanen T, Alakuijala A, Julkunen I, Partinen M. Narcolepsy associated with pandemic vaccine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:43. doi: 10.1007/s11910-018-0851-5.
85. Pérez D, Gilburd B, Cabrera-Marante Ó, Martínez-Flores JA, Serano M, Naranjo L, et al. Predictive autoimmunity using autoantibodies: screening for anti-nuclear antibodies. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56:1771–1777. doi: 10.1515/cclm-2017-0241.
86. Ma W-T, Chang C, Gershwin ME, Lian Z-X. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2017;83:95–112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003.
87. Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*. 2007;130:25–35. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.033.
88. Weinstein IB. Carcinogenesis. *Encycl. Cancer*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008, p. 503–504. doi: 10.1007/978-3-540-47648-1\_843.

89. Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:6351–6357. doi: 10.1200/JCO.2005.05.012.
90. Kleinstern G, Maurer MJ, Liebow M, Habermann TM, Koff JL, Allmer C, et al. History of autoimmune conditions and lymphoma prognosis. *Blood Cancer J.* 2018;8:73. doi: 10.1038/s41408-018-0105-4.
91. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008;111:4029–3038. doi: 10.1182/blood-2007-10-119974.
92. Baecklund E, Smedby KE, Sutton L-A, Askling J, Rosenquist R. Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders — what are the driving forces? *Semin Cancer Biol.* 2014;24:61–70. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.12.001.
93. Goules AV., Tzioufas AG. Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: predictive biomarkers towards precision medicine. *Autoimmun Rev.* 2019;18:137–143. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.007.
94. Colafrancesco S, Perricone C, Priori R, Valesini G, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun.* 2014;51:10–16. doi: 10.1016/j.jaut.2014.03.003.
95. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): a new flame. *Autoimmun Rev.* 2018;17:1259–1264. doi: 10.1016/j.autrev.2018.07.003.
96. Bragazzi N, Watad A, Adawi M, Amital H, Aljadeff G, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity: why do we develop autoantibodies, autoimmune diseases and lymphomas. *Isr Med Assoc J.* 2017;19:403–405.
97. Edward BM. Autoimmunity and lymphoma: a brief review. *J Rheum Dis Treat.* 2018;4. doi: 10.23937/2469-5726/1510062.
98. Suarez F, Lecuit M. Infection-associated non-Hodgkin lymphomas. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:991–997. doi: 10.1016/J.CMI.2015.07.020.
99. Butnaru D, Shoenfeld Y. Adjuvants and lymphoma risk as part of the ASIA spectrum. *Immunol Res.* 2015;61:79–89. doi: 10.1007/s12026-014-8622-0.
100. Durnian JM, Stewart RMK, Tatham R, Batterbury M, Kaye SB. Cyclosporin-A associated malignancy. *Clin Ophthalmol.* 2007;1:421–430.
101. Selmi C, Bin Gao B, Gershwin ME. The long and latent road to autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* 2018;15:543–546. doi: 10.1038/s41423-018-0018-y.
102. Ellis JA, Kemp AS, Ponsonby A-L. Gene-environment interaction in autoimmune disease. *Expert Rev Mol Med.* 2014;16:e4. doi: 10.1017/erm.2014.5.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шенфельд Йегуда**, д.м.н., профессор, академик Израильской академии естественных и гуманитарных наук [*Yehuda Shoenfeld*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Центр аутоиммунных заболеваний имени Ш. и П. Заблудович, медцентр им. Х. Шеба, Тель-Хашомер 5265601, Израиль [**address:** Chaim Sheba Medical Center, The Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Tel Hashomer 5265601, Israel]; **e-mail:** shoefel@post.tau.ac.il, **SPIN-код:** 5950-3930, **ORCID:** 0000-0003-2802-4090

**Рябкова Варвара Александровна** [*Varvara A. Ryabkova*]; **e-mail:** varvara-ryabkova@yandex.ru, **SPIN-код:** 8991-9240, **ORCID:** 0000-0001-6973-9901

**Чурилов Леонид Павлович**, к.м.н., профессор, [*Leonid P. Churilov*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elpach@mail.ru, **SPIN-код:** 8879-0875, **ORCID:** 0000-0001-6359-0026

В.О. Бицадзе<sup>1</sup>, Д.Х. Хизроева<sup>1</sup>, А.Д. Макацария<sup>1</sup>,  
 Е.В. Слуханчук<sup>2</sup>, М.В. Третьякова<sup>3</sup>, Д. Риццо<sup>1, 4</sup>,  
 Ж.-К. Грис<sup>1, 5</sup>, И. Элалами<sup>1, 6</sup>, В.Н. Серов<sup>7</sup>,  
 А.С. Шкода<sup>8</sup>, Н.В. Самбурова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ООО «Лечебный Центр», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Римский Университет Тор Вергата, Рим, Италия

<sup>5</sup> Университет Монпелье, Монпелье, Франция

<sup>6</sup> Медицинский Университет Сорбонна, Университетский Госпиталь Тенон, Париж, Франция

<sup>7</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

# COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 2

214

В статье рассматриваются вопросы нарушения системы гемостаза у пациентов с COVID-19. Нарастание коагулопатии, характерной для диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), — ключевой признак ухудшения состояния и неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19. Приводятся данные, полученные китайскими коллегами, согласно которым значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смерти. Также освещены предварительные рекомендации Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH, 2020) по определению таких маркеров, как D-димер, протромбиновое время и количество тромбоцитов, в качестве значимых прогностических маркеров у тяжелых больных COVID-19. Обосновывается необходимость антикоагулянтной терапии у госпитализированных больных. В статье обсуждаются особенности сепсиса у беременных. Приводятся данные метаанализа 19 исследований, посвященных оценке осложнений и исходов беременности у пациенток с различными коронавирусами инфекциями. Несмотря на осложненное течение беременности, не отмечено ни одного случая вертикальной передачи вирусной инфекции. В патогенезе тяжелых осложнений COVID-19 с формированием тяжелого остро респираторного дистресс-синдрома, полиорганной дисфункции ведущую роль играют супервоспаление и цитокиновый шторм. В статье в связи с вирусным сепсисом обсуждается роль гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза как гипервоспалительного синдрома, характеризующего фульминантной и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью, роль гиперферритинемии в прогнозировании исходов тяжелого сепсиса. Обсуждаются группы пациентов высокого риска развития летальных исходов, а также необходимость антикоагулянтной и антицитокиновой терапии у больных COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гиперферритинемия, коагулопатия, ДВС-синдром, иммунотромбоз, гипервоспаление, низкомолекулярные гепарины, пентоксифиллин, антицитокиновая терапия, сепсис и беременность.

**Для цитирования:** Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д., Грис Ж.-К., Элалами И., Серов В.Н., Шкода А.С., Самбурова Н.В. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 2. Вестник РАМН. 2020;75(3):214–225. doi: 10.15690/vramn1336.

## COVID-19 и коагулопатия

Одним из наиболее неблагоприятных прогностических признаков септических пациентов является коагулопатия. Хотя сегодня роль диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в патогенезе септического шока хорошо известна, в то же самое время надо признать, что в основном сепсис и септический шок хорошо изучены при бактериальной инфекции. Возможно, обусловленные COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) нарушения могут иметь свои особенности. Тем не менее существование определенных неспецифических универсальных ответов организма, к которым относятся ДВС, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), а также подтвержденное наличие цитокинового шторма и остро респираторного дистресс-синдрома у тяжелых пациентов с COVID-19, дают основание полагать, что у них имеет место развитие коагулопатии с блокадой микроциркуляции, нарушени-

ем перфузии органов и в финале — полиорганной недостаточности. Именно потому так важно было получить данные о функционировании системы гемостаза у пациентов с COVID-19. Последние данные подтвердили, что нарастание коагулопатии, характерной для ДВС-синдрома, — ключевой признак ухудшения состояния и неблагоприятного прогноза у больных COVID-19. N. Tang и соавт. [1] определили, что значительно повышенный уровень D-димера является одним из предикторов смерти. Они отметили, что у умерших показатель D-димера составлял в среднем 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших средний показатель был 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35–1,29 мкг/мл) при норме менее 0,5 мкг/мл. Уровень D-димера при поступлении был выше у тех пациентов, которые нуждались в реанимационной поддержке. N. Tang с колл. наблюдали развитие ДВС-синдрома на 4-й день у 71,4% умерших от COVID-19 пациентов и только у одного (0,6%) пациента, который выжил [1]. Отмечается также,

что у лиц с тяжелым течением острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV2), поступивших в отделения интенсивной терапии, отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (interleukin, IL) 2 и 7, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), IFN  $\gamma$ -индуцибельного белка (interferon-gamma inducible protein, IP10), моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP1), макрофагального белка воспаления альфа (macrophage inflammatory protein, MIP1 $\alpha$ ) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF  $\alpha$ ), что позволяет предположить, что у них мог развиться эффект цитокинового шторма.

В большинстве отделений интенсивной терапии принято проводить мониторинг гемостатических маркеров для выявления коагулопатии. Китайские коллеги показали, что уровень D-димера при поступлении был выше у пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. Пациентов, у которых уровень D-димера повышен в 3–4 раза, следует госпитализировать даже при отсутствии других симптомов тяжести, поскольку это явно указывает на увеличение выработки тромбина.

Другими значимыми диагностическими тестами являются протромбиновое время и количество тромбоцитов. Протромбиновое время было незначительно пролонгировано у невыживших — 15,5 (диапазон 14,4–16,3) с против 13,6 (13,0–14,3) с у выживших; нормальный диапазон — 11,5–14,5 с [2].

Тромбоцитопения является своего рода предиктором высокой смертности при сепсисе. G. Lipri и колл. [3] провели метаанализ 9 исследований с участием 1779 пациентов с COVID-19, из них у 399 (22,4%) заболевание протекало в тяжелой форме. Количество тромбоцитов также было значительно ниже у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Прогностически неблагоприятным был уровень тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ; у наиболее тяжелых пациентов уровень тромбоцитов варьировал от 35 до  $29 \times 10^9/\text{л}$ . Помимо этих тестов, важным в прогностическом плане является снижение уровня фибриногена.

Основываясь на доступной в настоящее время литературе, Международное общество тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH, 2020) рекомендует определение D-димера, протромбинового времени и количества тромбоцитов (в порядке убывания прогностической ценности) у всех пациентов с инфекцией COVID-19. Это может помочь в стратификации пациентов, которым требуются госпитализация и тщательный мониторинг [3].

Мониторинг протромбинового времени, D-димера, количества тромбоцитов и фибриногена может помочь и в определении прогноза госпитализированных пациентов с COVID-19. Если эти параметры ухудшаются, необходима более агрессивная поддержка в критических ситуациях и следует рассмотреть вопрос о более «экспериментальной» терапии и поддержке препаратами крови в зависимости от ситуации. Если эти параметры стабильны или улучшаются, это дает дополнительную уверенность

V.O. Bitsadze<sup>1</sup>, J.Kh. Khizroeva<sup>1</sup>, A.D. Makatsariya<sup>1</sup>, E.V. Slukhanchuk<sup>2</sup>, M.V. Tretyakova<sup>3</sup>, G. Rizzo<sup>1,4</sup>, J.-C. Gris<sup>1,5</sup>, I. Elalamy<sup>1,6</sup>, V.N. Serov<sup>7</sup>, A.S. Shkoda<sup>8</sup>, N.V. Samburova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Medical Center LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

<sup>5</sup> University Montpellier, Montpellier, France

<sup>6</sup> Medicine Sorbonne University, University Hospital Tenon, Paris, France

<sup>7</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> LA Vorokhobov City Clinical Hospital 67, Moscow, Russian Federation

## COVID-19, Septic Shock and Syndrome of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. Part 2

*The article discusses the issues of hemostatic system disorders in patients with COVID-19. Strengthening the coagulopathy characteristic of DIC-syndrome, is a key sign of deterioration and an unfavorable prognosis in COVID-19 patients. Data obtained by Chinese colleagues demonstrates that a significantly increased level of D-dimer is one of the predictors of death. The article also highlights the preliminary recommendations of the International society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH, 2020) to identify markers such as D-dimer, prothrombin time and platelet count as significant predictive markers in severe COVID-19 patients. The necessity of anticoagulant therapy in hospitalized patients is justified. The article discusses the features of sepsis in pregnant women. Data from a meta-analysis of 19 studies evaluating pregnancy complications and outcomes in patients with various coronavirus infections are presented. Despite the complicated course of pregnancy, there were no cases of vertical transmission of viral infection. In the pathogenesis of severe COVID-19 complications with the formation of severe acute respiratory distress syndrome, multi-organ dysfunction, super inflammation and cytokine storm play a leading role. In connection with viral sepsis, the article discusses the role of hemophagocytic lymphohistiocytosis as a hyperinflammatory syndrome characterized by fulminant and fatal hypercytokinemia with multiple organ failure, the role of hyperferritinemia in predicting the outcomes of severe sepsis. Groups of patients at high risk of death are discussed, as well as the need for anticoagulant and anti-cytokine therapy in patients with COVID-19.*

**Keywords:** COVID-19, hemophagocytic lymphohistiocytosis, hyperferritinemia, DIC-syndrome, immunothrombosis, hyper-inflammation, low-molecular-weight heparin, pentoxifylline, anticytokine therapy, sepsis and pregnancy.

**For citation:** Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Tretyakova MV, Rizzo G, Gris J-C, Elalamy I, Serov VN, Shkoda AS, Samburova NV. COVID-19, Septic Shock and Syndrome of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. Part 2. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):214–225. doi:10.15690/vramn1336.

ность в постепенном прекращении лечения, если это также подтверждается и клиническим состоянием пациента.

Нарастание лабораторных и клинических признаков ДВС у пациентов с COVID-19 свидетельствует о высочайшем риске быстрого развития септического шока и полиорганной недостаточности, что значительно увеличивает риск смерти. Замедление темпов образования тромбина является, наряду с другими лечебными мероприятиями, необходимым компонентом терапии, позволяющим прервать интенсивность тромботического шторма, усиленного цитокиновым штормом, и снизить риск смерти у тяжелых больных. Таким образом, пациентам с COVID-19 показано назначение антикоагулянтной терапии. Единственным широкодоступным препаратом выбора в этом отношении являются препараты группы низкомолекулярных гепаринов. Профилактическую дозу низкомолекулярного гепарина следует назначать *всем* пациентам, включая некритических больных, которым требуется госпитализация по поводу инфекции COVID-19, при отсутствии каких-либо противопоказаний (активное кровотечение, количество тромбоцитов  $< 25 \times 10^9/\text{л}$ ), рекомендуется мониторинг клиренса креатинина при тяжелой почечной недостаточности (аномальные протромбиновое время или активированное частичное тромбопластиновое время не являются противопоказанием) [2]. Антикоагулянтная терапия у этих больных ассоциировалась с лучшим клиническим исходом по сравнению с теми, кто не принимал низкомолекулярных гепаринов. Особое значение имеет раннее начало антикоагулянтной терапии у пациентов с коморбидными состояниями, предрасполагающими к повышенному риску тромбообразования (сердечно-сосудистые заболевания; тромбозы в анамнезе, особенно рецидивирующие; системные аутоиммунные заболевания; заболевания, сопровождающиеся провоспалительным статусом; антифосфолипидный синдром и/или известная генетическая тромбофилия; ожирение; метаболический синдром; сахарный диабет; онкологические заболевания; гормональная контрацепция или менопаузальная гормональная терапия у женщин и др.). Отдельно следует отметить, что у госпитализированных пациентов также присутствует и иммобилизация как фактор риска, в том числе и тромбоэмболических осложнений, что еще раз требует крайне внимательной оценки, в частности, рисков венозного тромбоэмболизма. В этом смысле весьма показателен тот факт, что по крайней мере в Москве смерть большинства больных COVID-19 происходила от осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии, или утяжеления хронических заболеваний.

### COVID-19: беременность и роды

Беременные женщины — это особая группа населения, подверженная большему риску развития сепсиса, чем население в целом [4]. В литературе было несколько сообщений о материнском сепсисе, вызванном гриппом, вирусом простого герпеса, вирусами ветряной оспы и чикунгуньи [5–10].

По оценкам исследования Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease Study, GBDS), характеризующего смертность и инвалидность от основных заболеваний, травм и факторов их риска, в 2015 г. смертность от материнского сепсиса и других инфекций во всем мире достигла 17 900 случаев, что составляет 6,5% от общего числа материнских смертей [11]. Заболеваемость мате-

ринским сепсисом составляет около 41–49 на 100 тыс. беременностей с уровнем смертности 1,8–4,5% в Великобритании и Соединенных Штатах [12]. В последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению материнской заболеваемости и смертности. Однако неизвестна доля вирусного сепсиса в общей структуре материнского сепсиса.

Концепция о том, что беременность связана с подавлением иммунитета, создала представление о беременности как о состоянии иммунологической «слабости» и, следовательно, повышенной подверженности инфекционным заболеваниям. Иммунная система беременной женщины сложна и достаточно «деликатно» сбалансирована. Она толерантна к отцовским антигенам и аллогенному плоду и в то же время эффективно работает на выявление и защиту материнского организма от вторжения патогенных микроорганизмов, оберегая, таким образом, беременную женщину и плод [13].

Иммунологические характеристики во время беременности зависят от срока беременности. Провоспалительный Th1-хелперный иммунный ответ (T-helper cell type 1, Th1) с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, таких как IL6, IL8 и TNF  $\alpha$ , наблюдается у беременных женщин в течение первого триместра беременности, что имеет решающее значение для распознавания беременности — имплантации эмбриона, плацентации и начального роста плода. В последующие недели, во 2-м триместре, у беременных ослабевает Th1-тип реагирования иммунной системы и начинает в большей степени превалировать противовоспалительный Th2-тип иммунного ответа с характерным повышением уровней простагландина E2, IL4 и IL10, в то время как плод быстро растет. Перед родами иммунная система вновь возвращается к провоспалительному Th1-типу функционирования, что является необходимым условием «включения» механизмов, отвечающих за подготовку и инициацию родов [14]. Особенностью функционирования иммунной системы у беременной женщины является также пониженный уровень иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) G и уменьшение количества лимфоцитов T-хелперов на протяжении всей беременности [15].

Очевидно, что иммунный ответ материнского организма претерпевает последовательно изменения в зависимости от срока беременности, но вовсе не подавляется постоянно. Уникальные иммунные реакции приводят к различным реакциям на патогены, что повышает восприимчивость беременных женщин к некоторым патогенам в зависимости от срока беременности. Помимо этого, локальный плацентарный иммунитет также влияет на системный иммунный ответ матери на чужеродные микроорганизмы. Например, субклинически протекающая вирусная инфекция в плаценте может повлиять на иммунную систему матери и повысить ее восприимчивость к различным патогенам, включая вирусы [16].

Результаты недавнего метаанализа 19 исследований, посвященных оценке осложнений и исходов беременности у пациенток с различными коронавирусными инфекциями, показали, что беременность в условиях заболевания COVID-19 ассоциируется с более высокими показателями невынашивания беременности, преждевременных родов, преэклампсии, кесарева сечения и случаев перинатальной смерти. Ни в одном случае не наблюдалось вертикальной передачи инфекции [17]. Всего было проанализировано 79 беременностей, протекающих на фоне коронавирусной инфекции: 41 (59%) с COVID-19, 12 (15,2%) с ближневосточным респиратор-

ным синдромом (middle east respiratory syndrome, MERS) и 26 (32,9%) с SARS (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS). Большинство женщин (49 из 52; 89,3%) с коронавирусной инфекцией, как правило, сначала получали антибиотики широкого спектра действия, а затем противовирусную терапию и глюкокортикостероиды — 67,7 (37/51) и 29,8% (12/31) случаев соответственно. Диагноз пневмонии был поставлен в 91,8% случаев, и наиболее распространенными симптомами были лихорадка (82,6%), кашель (57,1%), одышка (27,0%). При всех видах коронавирусных инфекций частота невынашивания беременности составила 39,1%, частота преждевременных родов до 37 нед — 24,3%, преждевременный дородовый разрыв околоплодных оболочек — 20,7%, преэклампсия — 16,2%, задержка роста плода — 11,7%; 84% женщин родоразрешены путем операции кесарева сечения; частота перинатальной смерти составила 11,1%; 57,2% новорожденных поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В 6 исследованиях сообщалось о наличии инфекции COVID-19 во время беременности. Данных о невынашивании беременности в связи с COVID-19, возникшей в течение первого триместра, не было. У 41,1% пациенток с COVID-19 наиболее распространенным неблагоприятным исходом беременности были преждевременные, ранее 37 нед, роды. Преждевременное излитие околоплодных вод произошло в 18,8% случаев (у 5 из 31; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,8–33,5), в то время как частота беременностей, осложнившихся преэклампсией, составляла 13,6% (1/12; 95%-й ДИ 1,2–36,0), при этом не было зарегистрировано ни одного случая задержки роста плода. Частота кесарева сечения составила 91% (38/41; 95%-й ДИ 81,0–97,6), перинатальной смерти — 7% (2/41; 95%-й ДИ 1,4–16,3), включая одно мертворождение и одну неонатальную смерть. У 43% (12/30; 95%-й ДИ 15,3–73,4) плодов развился фетальный дистресс; 8,7% (1/10; 95%-й ДИ 0,01–31,4) новорожденных госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Количество баллов по шкале Apgar < 7 через 5 мин было присвоено 4,5% новорожденных (1/41; 95%-й ДИ 0,4–12,6); не было зарегистрировано ни одного случая неонатальной асфиксии. Наконец, ни у одного из новорожденных не было признаков вертикальной передачи вируса.

Несмотря на то что большинство сообщений свидетельствует об отсутствии вертикальной передачи вируса, необходимы дальнейшие исследования влияния COVID-19 на течение беременности и организм как матери, так и плода. Нельзя забывать, что новые данные накапливаются ежедневно и информация постоянно обновляется. Возможно, в ближайшее время мы получим другие результаты [17].

### Некоторые особенности вирусного сепсиса и возможности терапии больных COVID-19

Согласно имеющейся на сегодняшний день статистике, среди причин смертности при COVID-19 на первом месте находится дыхательная недостаточность вследствие острого респираторного дистресс-синдрома. Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — это малоизученный гипервоспалительный синдром (в условиях синдрома системного воспалительного ответа, ССВО), характеризующийся фульминантной и фатальной гиперцитокинемией с полиорганной недостаточностью [18].

У взрослых гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз чаще всего вызывается вирусными инфекциями и возникает в 3,7–4,3% случаев сепсиса [19]. Основные симптомы, характерные для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, — это неремиттирующая лихорадка, цитопения и гиперферритинемия [20]. Поражение легких, включая острый респираторный дистресс-синдром, встречается примерно у 50% пациентов [21]. Цитокиновый профиль зависит от тяжести заболевания и характеризуется повышением IL2, IL7, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  и TNF  $\alpha$  [22]. Предикторами летальности из недавнего ретроспективного многоцентрового исследования 150 подтвержденных случаев COVID-19 в Ухане (Китай) являлись повышенный уровень ферритина (в среднем 1297,6 нг/мл у выживших против 614,0 нг/мл у выживших;  $p < 0,001$ ) и IL6 ( $p < 0,0001$ ) [22, 23]. По сути, эти данные свидетельствовали о том, что смертность может быть обусловлена избыточным воспалением (тяжелый ССВО-шок) в условиях вирусной инфекции. Все пациенты с тяжелой формой COVID-19 должны быть обследованы на предмет супервоспаления и цитокинового шторма с использованием лабораторных (повышение ферритина в крови, снижение количества тромбоцитов или скорости оседания эритроцитов) и клинических проявлений в соответствии со шкалой H-score (таблица). H-score позволяет рассчитать вероятность наличия вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Количество баллов выше 169 на 93% чувствительны и на 86% специфичны для гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Гемофагоцитоз костного мозга не является обязательным для диагностики гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза.

Согласно итальянским рекомендациям Национального института инфекционных болезней (National Institute for the Infectious Diseases, NIID) [24], при ведении больных COVID-19, помимо повышения ферритина в крови, снижения количества тромбоцитов или скорости оседания эритроцитов как маркеров воспаления, крайне важен мониторинг таких показателей, как D-димер, фибриноген, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, триглицериды, что, безусловно, с нашей точки зрения, имеет крайне важное значение для суждения о масштабе как ССВО и цитокинового шторма, так и нарушений гемостаза и нарастания риска тромботических или (наблюдается реже при COVID-19) геморрагических осложнений, а также развития тромбоза микроциркуляции и полиорганной недостаточности.

На сегодняшний день этиотропная терапия больных COVID-19 не разработана. В научных исследованиях основным является работа над созданием вакцины, что позволит создать иммунитет у неинфицированных людей и предупредить развитие заболевания, а соответственно, и пандемии. В терапии уже заболевших COVID-19 основное внимание должно быть привлечено:

- к торможению цитокинового шторма (мишени — IL1, система комплемента, ингибиторы янус киназы);
- противовирусным препаратам (используемым при лечении ретровирусов — ВИЧ);
- иммунной терапии с использованием внутривенного иммуноглобулина и реконвалесцентной плазмы;
- блокаде связывания вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 и CD147 на поверхности клеток слизистой оболочки дыхательных путей, эндотелия, тромбоцитов, нервной системы, желудочно-кишечного тракта и др.;
- торможению тромботического шторма и ДВС.

**Таблица.** Шкала N-score для определения вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [19]

Температура, °C	
< 38,4	0
38,4–39,4	33
> 39,4	49
Органомегалия	
Нет	0
Гепатомегалия или спленомегалия	23
Гепатомегалия и спленомегалия	38
Число цитопений*	
Одна линия	0
Две линии	24
Три линии	34
Триглицериды, ммоль/л	
< 1,5	0
1,5–4,0	44
> 4,0	64
Фибриноген, г/л	
> 2,5	0
≤ 2,5	30
Ферритин, нг/мл	
< 2000	0
2000–6000	35
> 6000	50
Сывороточная аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	
< 30	0
≥ 30	19
Гемофагоцитоз аспирата костного мозга	
Нет	0
Да	35
Известная иммуносупрессия**	
Нет	0
Да	18

\* Определяется как концентрация гемоглобина ≤ 9,2 г/дл (≤ 5,71 mmol/L), или количество лейкоцитов ≤ 5,000/mm<sup>3</sup>, или количество тромбоцитов ≤ 110,000/mm<sup>3</sup>, или все эти критерии одновременно.

\*\* ВИЧ-положительный или получающий длительную иммуносупрессивную терапию (т.е. глюкокортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн).

Международные сообщества врачей и исследователей сегодня призывают к совместной работе по выработке и оценке оптимальных методов терапии. Одним из инициированных сегодня международных исследований является «9 Arms international trial for cytokine storm». Это рандомизированное открытое контролируемое исследование, основной целью которого является оценка эффективности и безопасности иммунных препаратов в предотвращении смерти у пациентов с COVID-19 и цитокиновым штормом (подразумевается применение таких препаратов, как иммуноглобулин внутривенно / реконвалесцентная плазма, колхицин/тоцилизумаб (ингибитор IL6)/анакинра (ингибитор IL1b) или канакинумаб (ингибитор IL1b) [25]. Обсуждается включение

в исследование применения циклоспорина/талидомида совместно с глюкокортикостероидами в тяжелых случаях цитокинового шторма. Хотя надо отметить, что предварительные результаты китайских и итальянских исследователей свидетельствуют об отсутствии положительного эффекта глюкокортикостероидов у больных пневмонией и COVID-19. Как и во время предыдущих пандемий (тяжелый острый респираторный синдром и ближневосточный респираторный синдром), глюкокортикостероиды обычно не рекомендуются и могут усугубить повреждение легких, связанное с COVID-19. Однако при тяжелом ССВО иммуносупрессия, возможно, будет благотворной. Повторный анализ данных 3-го этапа рандомизированного контролируемого исследования блокады IL1 анакинрой (Aplakinra) при сепсисе показал значительное преимущество выживаемости у пациентов с тяжелым ССВО без увеличения побочных эффектов [26].

Влияние на систему комплемента также является патогенетически обоснованным у пациентов с ССВО и цитокиновым штормом. Экулизумаб (Eculizumab) подавляет терминальную активность комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируются расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9 [27].

Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование тоцилизумаба (Tocilizumab) (блокада рецепторов IL6 пациентов с COVID-19) было одобрено в Китае у пациентов с пневмонией, COVID-19 и повышенным уровнем IL6.

Ингибирование янус-киназы (janus kinases, JAK) может влиять как на воспаление, так и на проникновение вируса SARS-CoV2 в клетку [28].

В настоящее время лечение пока сводится к применению при легких формах и средней степени тяжести гидроксихлорохина ± азитромицин или других антибиотиков широкого спектра действия и/или противовирусных препаратов, применяемых при лечении ВИЧ, — лопинавир/ритонавир или, как альтернатива, дарунавир [29].

Гидроксихлорохин давно и широко применяется при лечении малярии, а также при ряде ревматологических заболеваний. Более того, гидроксихлорохин начал применяться и у больных с рефрактерными к стандартной терапии формами антифосфолипидного синдрома, в том числе при так называемом акушерском антифосфолипидном синдроме [30]. Препарат обладает противовоспалительным эффектом, снижает уровень провоспалительных цитокинов IL1, IL6. Гидроксихлорохин повышает лизосомальный pH в антигенпрезентирующих клетках. Повышение внутриклеточного pH приводит к замедлению антигенного ответа и уменьшает связывание пептидов рецепторов главного комплекса гистосовместимости. При воспалительных состояниях гидроксихлорохин блокирует толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLR) [31]. Толл-подобный рецептор 9, который распознает ДНК-содержащие иммунные комплексы, приводит к выработке интерферона и «заставляет» дендритные клетки созреть и представлять антиген Т-клеткам. Гидроксихлорохин, снижая сигнализацию TLR, уменьшает активацию дендритных клеток и воспалительный процесс. TLR — это клеточные рецепторы для микробных продуктов, которые индуцируют воспалительные реакции через активацию врожденного иммунитета. Надо заметить, что и при SARS-CoV и MERS препарат также применялся с успехом. Тем не менее данные об эффективности и безопасности

гидроксихлорохина все еще противоречивы, и вопрос требует дальнейшего изучения. Скорее всего, компрометирующими терапию моментами являются способность гидроксихлорохина взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, а также риск развития побочных эффектов при применении нагрузочных доз у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в первую очередь сердца, печени, почек и глаз.

Более ранние исследования показали, что потенциальное противовирусное действие этого препарата при MERS и птичьим гриппе H5N1 может зависеть от нескольких механизмов, таких как изменение pH клеточной мембраны, которое необходимо для слияния вирусных и мембран в гликозилирование вирусных белков. Было показано, что гидроксихлорохин обладает аналогичной, если не лучшей эффективностью *in vitro* в отношении SARS-COV-2. Недавнее исследование продемонстрировало *in vitro* эффективность хлорохина и ремдесивира в ингибировании репликации SARS-COV-2 [32]. Кроме того, появляющиеся сообщения из Китая свидетельствуют о том, что хлорохин продемонстрировал превосходство в снижении как тяжести, так и продолжительности заболевания без существенных побочных явлений почти у 100 пациентов. В свете этих результатов экспертная группа консенсуса в Китае рекомендовала хлорохин для лечения COVID-19. Тем не менее следует с осторожностью подходить к назначению гидроксихлорохина в группах пациентов с коморбидными состояниями. Побочные эффекты могут включать в себя удлинение QT на электрокардиограмме, снижение судорожного порога, анафилаксию или анафилактоидную реакцию, нервно-мышечные нарушения, нервно-психические расстройства, панцитопению, нейтропению, тромбоцитопению, анемию, гепатит. При порфирии, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD), эпилепсии, сердечной недостаточности, недавнем инфаркте миокарда применять препарат противопоказано. Более того, перед назначением хлорохина и гидроксихлорохина необходимо исключать наличие дефицита G6PD.

Рекомендованный ISTH низкомолекулярный гепарин у пациентов с COVID-19, помимо антикоагулянтного эффекта, в условиях ССВО проявляет также, по-видимому, противовоспалительные (антицитокиновые) свойства, которые могут быть дополнительным преимуществом при коронавирусной инфекции [2, 33].

Учитывая особую значимость системы протеина С при сепсисе, многообещающей представляется терапия рекомбинантным тромбомодулином и препаратами активированного протеина С, которые показали свою эффективность и отсутствие повышенного риска геморрагических осложнений при бактериальном сепсисе. В исследовании G. Bernard и соавт. [34] показано, что применение дротрекогина альфа (рекомбинантного активированного протеина С) позволяет снизить уровень D-димера и ПЛ6 в плазме и значительно увеличить выживаемость по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что этот препарат эффективен лишь при дефиците эндогенного протеина С. Исследование международной оценки эффективности и безопасности рекомбинантного протеина С при тяжелом сепсисе (Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis, PROWESS) [34] показало, что рекомбинантный человеческий активированный протеин С (дротрекогин альфа активированный) уменьшает 28-дневную летальность от любых причин у больных с тяжелым сепсисом. Комитет по надзору за пищевыми и лекарственными продуктами (Food and

Drug Administration, FDA) США одобрил дротрекогин альфа для лечения только больных с тяжелым сепсисом, но, основываясь на анализе данных, полученных в исследовании PROWESS, ограничился разрешением лечения больных, имеющих высокий риск смерти (что определяется по шкале острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья APACHE). Такое решение мотивировалось тем, что в исследовании PROWESS у больных с дисфункцией двух или более органов, пролеченных дротрекогином альфа, отмечалось уменьшение относительного риска смерти на 22% при одинаковом риске кровотечения в сравнении с общей популяцией больных. С другой стороны, у больных с недостаточностью одного органа лечение дротрекогином альфа сопровождалось статистически недостоверным уменьшением риска 28-дневной летальности от всех причин. В последующих исследованиях появились новые данные в пользу применения дротрекогина альфа при сепсисе [34]. Так, была доказана безопасность одновременного назначения дротрекогина альфа и низких доз низкомолекулярного гепарина при тяжелом сепсисе [35]. Следует отметить, что, учитывая антикоагулянтную и одновременно выраженную противовоспалительную активность активированного протеина С, терапия дротрекогином альфа у ряда пациентов с тяжелым сепсисом может быть многообещающей.

Препараты рекомбинантного антитромбина как важнейшего естественного антикоагулянта также могут быть весьма эффективны у пациентов с сепсисом и ДВС, когда имеет место снижение уровня антитромбина в результате коагулопатии потребления.

Ингибиторы фосфодиэстераз (пентоксифиллин, дипиридамол) также могут рассматриваться как дополнительная терапия больных COVID-19 [36]. Пентоксифиллин обладает тремя основными важнейшими свойствами — улучшением реологических свойств крови, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Ингибция фосфодиэстеразы вызывает повышение уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что, в свою очередь, обуславливает торможение синтеза TNF  $\alpha$ . Наиболее важный эффект пентоксифиллина — улучшение деформируемости эритроцитов. Предотвращая потерю эритроцитами ионов калия, пентоксифиллин снижает наклонность эритроцитов к гемолизу, что в условиях высокой вероятности блокады микроциркуляции при сепсисе и ССВО играет исключительно важную роль. Более того, пентоксифиллин тормозит адгезию гранулоцитов к эндотелию и снижает экспрессию их поверхностных антигенов CD11a, CD11b, CD11c и CD18, что способствует уменьшению микроциркуляторных нарушений. Применение пентоксифиллина при лечении геморрагического и эндотоксического шока с высокой достоверностью увеличивало выживаемость пациентов.

В последнее время несколько клинических испытаний и исследований на животных продемонстрировало эффективность пентоксифиллина в лечении фиброза путем ослабления и обратного развития фиброзных поражений, что делает весьма перспективным и многообещающим применение препарата у пациентов с COVID-19 [36]. Пентоксифиллин может действовать в качестве потенциального антифиброзного агента и у человека, ингибируя пролиферацию клеток и/или отложение коллагена в клетках, ответственных за накопление внеклеточного матрикса. Этот эффект опосредуется в основном путем внеклеточной деградации коллагена, но не снижением синтеза коллагена [37]. Наиболее важными в семействе

протеаз, участвующих в жестком контроле внеклеточного матрикса, являются матриксные металлопротеиназы (ММП). В то время как одни ММП снижают процесс фиброза, другие способствуют его развитию. В дополнение к своим ферментативным свойствам ММП способны активировать цитокины, факторы роста и рецепторы клеточной поверхности. Одной из ММП, занимающей центральное место в патогенезе неоплазии и легочного фиброза, является металлопротеиназа 3-го типа (ММП3). Гистологическое исследование ткани фиброзированных легких у больных, перенесших вирусную инфекцию, демонстрирует избыточное депонирование ММП3 [38]. В эксперименте пентоксифиллин значительно снижает экспрессию генов профибротических металлопротеиназ — ММП1 (известную как коллагеназа-1) и ММП3 (стромелизин-1). В настоящее время все еще ограничен арсенал антифибротических средств, которые могли бы эффективно тормозить фиброзные поражения, поэтому представляется целесообразным рассмотреть потенциальную клиническую значимость пентоксифиллина в профилактике фиброза у больных COVID-19.

Весьма интересным представляется сообщение из Китая об успешном применении дипиридамола (DIP) наряду с низкомолекулярным гепарином у пациентов с COVID-19 [39]. Дипиридамол, являясь антиагрегантом и вазодилататором, ингибирует агрегационную активность тромбоцитов благодаря нескольким механизмам: ингибирует фосфодиэстеразу, блокирует обратный захват аденозина (который действует на A<sub>2</sub>-рецепторы тромбоцитов и активирует аденилатциклазу) и ингибирует синтез тромбосана A<sub>2</sub>. Ингибируя аденозиндезаминазу и фосфодиэстеразу III, дипиридамол повышает в крови содержание эндогенных антиагрегантов — аденозина и цАМФ, стимулирует выделение простаглицлина эндотелиальными клетками, тормозит захват аденозинтрифосфата эндотелием, что ведет к увеличению его содержания на границе между тромбоцитами и эндотелием. Дипиридамол в большей степени подавляет адгезию тромбоцитов, чем их агрегацию, удлиняет продолжительность циркуляции тромбоцитов. Согласно данным X. Liu и соавт. [39], дипиридамол подавлял репликацию COVID-19 *in vitro*, усиливал эффекты интерферона типа I и улучшал легочную патологию в модели вирусной пневмонии. При анализе 12 инфицированных COVID-19 пациентов, получавших профилактическую антикоагулянтную терапию, было обнаружено, что добавление дипиридамола ассоциировалось со значительным повышением количества тромбоцитов и лимфоцитов и снижением уровня D-димера по сравнению с контролем. Через 2 нед от начала лечения дипиридамолом 3 из 6 тяжелых пациентов (60%) и все 4 пациента с легкой формой заболевания (100%) были выписаны из больницы. Один больной в критическом состоянии с чрезвычайно высоким уровнем D-димера и лимфопенией, получающий DIP, умер. Все остальные пациенты находились в клинической ремиссии. Таким образом, включение DIP в терапевтические мероприятия при COVID-19 может быть потенциально эффективным через снижение репликации вируса, подавление избыточной реактивности тромбоцитов и адгезии последних к эндотелию, а также через влияние на иммунитет. Для подтверждения этих терапевтических эффектов необходимы более масштабные клинические испытания DIP [39].

Многочисленные субстанции, производимые нейтрофилами, являются точками приложения исследований, направленных на разработку новых терапевтических стратегий, направленных на «нейтрофильную составля-

ющую» в патогенезе тяжелых, плохо поддающихся стандартной терапии аутоиммунных тромбовоспалительных заболеваний и патологических состояний.

Анализ РНК-секвенирования цельной крови пациентов с васкулитом AAV (antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis) показал, что число гранулоцитов низкой плотности (low-density granulocytes, LDGs), способных продуцировать большое количество так называемых внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NETs), связано со степенью активности заболевания и резистентностью к терапии. Следовательно, в ситуациях с повышенной концентрацией LDGs пациенту требуется более агрессивная терапия. Транскриптомный анализ нейтрофилов показал, что гликопротеиновый лиганд-1 молекулы адгезии Р-селектина (PSGL-1) может являться потенциальной терапевтической мишенью при первичном антифосфолипидном синдроме. Так, в эксперименте у мышей с дефицитом PSGL-1, как оказалось, снижено образование NETs [40].

В заключение надо отметить, что, несмотря на множество возможных точек приложения различных терапевтических подходов и появление новых субстанций, в настоящее время предпочтение нужно отдавать не только эффективным, но и максимально безопасным препаратам.

## Заключение

Пандемия COVID-19 — величайший вызов всему человечеству и медицинскому сообществу в XXI в. То, как человечество справится с этим вызовом, зависит от многих факторов, но именно на медицинское сообщество сегодня возложены основные надежды. Современная медицинская наука добилась больших успехов в области молекулярной биологии и медицины, использовании нанотехнологий и робототехники, но к атаке нового вируса SARS-CoV-2 оказалась не готова. В условиях интенсивного поиска оптимальной терапии и методов сдерживания распространения вирусной инфекции важнейшим вопросом является сохранение здоровья и жизни населения. Анализ причин смерти больных COVID-19 позволяет сделать заключение, что именно неадекватная активация реакций воспаления — супервоспаление с цитокиновым штормом — и чрезмерная активация системы гемостаза с тромботическим штормом играют основную роль в возникновении острого респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности, полиорганной недостаточности и шока, а также венозного и артериального тромбоэмболизма. С момента открытия феномена Санарелли–Шварцмана прошло больше века (!), но фундаментальность и гениальность этого открытия во время пандемии COVID-19 засияли новыми гранями. Именно этот феномен впервые продемонстрировал неразрывность иммунных, воспалительных и тромботических механизмов в развитии универсального неспецифического ответа организма на специфические (инфекционные и т.д.) и неспецифические патогенные экзо- и эндогенные стимулы. Предшествующая слабая активация воспаления (low-grade inflammation) и/или системы гемостаза может стать тем необходимым условием первого удара (first hit) или сенсбилизации организма, которое в реакции Санарелли–Шварцмана может приравняться к введению первой сублетальной инъекции эндотоксина. Внедрение вируса SARS-CoV2 (second

hit — *второй удар*) в эпителиальные клетки дыхательных путей с развитием сначала местной реакции воспаления (интерстициального) в ткани легких может быстро приводить к генерализации воспаления и острому респираторному дистресс-синдрому вплоть до развития шока и полиорганной недостаточности. В то же время активация коагуляционного каскада и тромбоцитарного звена гемостаза в условиях цитокинового шторма, активации системы комплемента и формирования внеклеточных нейтрофильных ловушек ведет к тромбированию сосудов, прежде всего микроциркуляторного звена. В случае предсуществующей тромбофилии многократно растут риски и тромбоэмболических осложнений.

Степень тяжести течения COVID-19 зависит от патогенности вируса, иммунокомпетентности организма и коморбидности. Сегодня уже известно, что вирус SARS-CoV2 высококонтагиозен, имеет тропность к эпителию слизистой оболочки нижних дыхательных путей и характеризуется быстрым развитием интерстициальной пневмонии с исходом в фиброз. В то же время при COVID-19 процент летальности меньше по сравнению с процентом летальности при ближневосточном респираторном синдроме MERS, вызываемом другим коронавирусом. Учитывая высокую скорость распространения вируса SARS-CoV2 в мире в отличие от SARS-CoV, количество умерших в мире людей, заболевших COVID-19, уже давно и значительно превысило такой же показатель при MERS. Таким образом, при относительно низком проценте летальности и одновременно высокой контагиозности вирус SARS-CoV2 уже стал причиной смерти более 83 тыс. человек в мире по состоянию на 08.04.2020; количество же случаев заражения вплотную приблизилось к 1,5 млн человек. Разный процент летальности при COVID-19 в разных популяциях во многом может быть связан с такими факторами, как разный иммунный статус, коморбидность и возраст пациентов.

Большая часть умерших пациентов, инфицированных SARS-CoV2, — это больные пожилого возраста и люди с тяжелыми коморбидными состояниями. С точки зрения клинических эффектов COVID-19 на здоровье и жизнь больных важны:

- а) оценка краткосрочных эффектов и предупреждение летальности;
- б) оценка долгосрочных эффектов и профилактика поствоспалительного фиброза легких.

Согласно последним данным [41], даже у переболевших COVID-19 в бессимптомной форме при компьютерной томографии выявляются признаки поражения легких. Так, из 104 инфицированных на круизном лайнере Diamond Princess у 76 человек заболевание протекало бессимптомно. При последующем компьютерном томографическом обследовании изменения в легочной ткани по типу «матового стекла» было обнаружено у 41 (54%) человека. Этот тревожный факт не должен оставаться без внимания и требует дальнейшего изучения. Возможно, этот факт связан с особенностями коронавируса и чрезвычайной агрессивностью в отношении легочной ткани. Поэтому крайне важно выделять группы высокого риска развития летальных исходов при тяжелых формах заболевания с развитием таких осложнений, как острый респираторный дистресс-синдром, шок и тромбоэмболические осложнения. С другой стороны, не менее важный аспект — профилактика последствий вирусного повреждения легких в группе пациентов как с тяжелым, так и легким течением заболевания. К высоким группам риска следует относить пациентов, имеющих провос-

палительный и/или протромботический статус, в частности:

- 1) аутоиммунные и ревматические заболевания, которые нередко сопровождаются как нарушениями иммунокомпетентности, так и провоспалительным статусом и нередко активацией системы гемостаза: в первую очередь это касается пациентов с циркулирующей антифосфолипидных антител;
- 2) сердечно-сосудистые заболевания: хорошо известно, что воспаление — неотъемлемый компонент атеротромбоза и других хронических воспалительных заболеваний;
- 3) сахарный диабет, метаболический синдромом, ожирение. Жировая ткань — источник провоспалительных цитокинов, ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) (способствует подавлению фибринолиза, что в условиях ССВО повышает риск микрофибрирования сосудов микроциркуляции);
- 4) заболевания бронхолегочной системы — хроническая обструктивная болезнь легких и др.;
- 5) венозные и/или артериальные тромбозы в анамнезе;
- 6) известная генетическая тромбофилия и/или антифосфолипидный синдром. В условиях коронавирусной инфекции риск развития катастрофической формы антифосфолипидного синдрома высокий;
- 7) онкологические заболевания: пациенты с онкологическими заболеваниями представляют традиционно группу риска развития венозного тромбоэмболизма, в особенности получающие гормональную и/или химиотерапию;
- 8) гормональная заместительная (менопаузальная) терапия;
- 9) прием гормональных контрацептивов;
- 10) пожилой возраст: даже в отсутствие тяжелой коморбидности в пожилом возрасте нарастает интенсивность воспаления (так называемое воспаление низкой интенсивности, или *lowe-grade inflammation*). Считается, что *lowe-grade inflammation* является одним из механизмов старения человека.

Особого внимания заслуживают пациенты, получающие оральные антикоагулянты — варфарин или прямые ингибиторы фактора Ха (с нарушениями ритма сердца, искусственными клапанами сердца, после перенесенного тромбоза, с антифосфолипидным синдромом и т.д.). Мы считаем, что переход на низкомолекулярные гепарины в ситуации тяжелого течения ССВО более обоснован с точки зрения как снижения рисков геморрагических осложнений, так и возможно позитивного эффекта низкомолекулярного гепарина на цитокины, систему комплемента и взаимодействие между активированными тромбоцитами и эндотелием. Применение оральных антикоагулянтов, в том числе новых, ограничено в связи с возможным взаимодействием с другими лекарственными препаратами, применяемыми при COVID-19.

Необходимость применения антикоагулянтов у больных COVID-19 в группах высокого риска тромбоэмболических осложнений на сегодняшний день не вызывает сомнения. Более того, в некоторых странах, в частности во Франции, США, уже подготовлены локальные национальные протоколы по профилактике тромботических осложнений у больных COVID-19. Среди существующих сегодня протоколов наиболее удачным нам представляется французский (см. приложение), хотя, безусловно, он также будет претерпевать изменения и дополнения.

Учитывая роль цитокинового шторма и ДВС-синдрома в патогенезе нарушений при тяжелых формах COVID-19, с нашей точки зрения, именно терапия, направленная на снижение уровня цитокинов и комплемент (анакинра, тоцилизумаб, экулизумаб и другие противовоспалительные препараты), а также избыточной тромбинемии (низкомолекулярный гепарин), на сегодняшний день играет определяющую роль в снижении рисков смерти этих больных. Включение ингибиторов фосфоэстераз (в частности, пентоксифиллина и дипиридамола) в качестве дополнительной терапии к низкомолекулярным гепаринам целесообразно для улучшения состояния тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза и, соответственно, перфузии тканей. С другой стороны, «антифибротный эффект» пентоксифиллина может быть дополнительным преимуществом при использовании пентоксифиллина у больных COVID-19. В этой связи следует также обратить внимание на препарат с известным эффектом в отношении предупреждения развития фиброза тканей — доксициклин, одобренный FDA для использования в качестве ингибитора матричных металлопротеиназ и коллагеназы. Возможно, включение

в схему лечения доксициклина в качестве антибиотика широкого спектра действия с дополнительным положительным эффектом в отношении предупреждения фиброза весьма обоснованно.

В настоящее время ведутся исследования в разных направлениях по созданию оптимальной терапии больных COVID-19. И есть надежда, что в ближайшее время будут предложены более эффективные лечебные протоколы.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Все авторы внесли равноценный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
2. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/jth.14810.
3. Lippi G, Plebani M, Henry MB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
4. Lin G-L, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2147. doi: 10.3389/fimmu.2018.02147.
5. Hussain NY, Uriel A, Mammen C, Bonington A. Disseminated herpes simplex infection during pregnancy, rare but important to recognise. *Qatar Med J.* 2014;(1):61–64. doi: 10.5339/qmj.2014.11.
6. Goodman ZD, Ishak KG, Sesterhenn IA. Herpes simplex hepatitis in apparently immunocompetent adults. *Am J Clin Pathol.* 1986;85(6):694–699. doi: 10.1093/ajcp/85.6.694.
7. Escobar M, Nieto AJ, Loaiza-Osorio S, et al. Pregnant women hospitalized with chikungunya virus infection, Colombia, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(11):1777–1783. doi: 10.3201/eid2311.170480.
8. Acosta CD, Harrison DA, Rowan K, et al. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(8):e012323. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012323.
9. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 2: Varicella-zoster virus infections. *Med Microbiol Immunol.* 2007;196:95–102. doi: 10.1007/s00430-006-0032-z.
10. Acosta CD, Knight M, Lee HC, et al. The continuum of maternal sepsis severity: incidence and risk factors in a population-based cohort study. *PLoS ONE.* 2013;8:e67175. doi: 10.1371/journal.pone.0067175.
11. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388(10053):1459–1544. doi: 10.1016/s0140-6736(16)31012-1.
12. Acosta CD, Harrison DA, Rowan K, et al. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(8):e012323. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012323.
13. Mason KL, Aronoff DM. Postpartum group a Streptococcus sepsis and maternal immunology. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(2):91–100. doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01083.x.
14. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221(1):80–87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
15. Benster B, Wood EJ. Immunoglobulin levels in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1970;77(6):518–522. doi: 10.1111/j.1471-0528.1970.tb03559.x.
16. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
17. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Online ahead of print. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
18. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383(9927):1503–1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
20. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020;102538. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102538.
21. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest.* 2016;149(5):1294–1301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
22. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
23. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients

- from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* Online ahead of print. 2020;1–3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
24. Nicastri E, Petrosillo N, Bartoli AT, et al. National institute for the infectious diseases “I. spallanzani” irccs. recommendations for COVID-19 clinical management. *Inf Diseases Rep.* 2020;12(1):8543. doi: 10.4081/idr.2020.8543.
  25. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immun Canc.* 2018;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.
  26. Eloseily E, Weiser P, Eloseily EM, et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis *Arthritis Rheum.* 2020;72(2):326–334. doi: 10.1002/art.41103.
  27. Honore PM, Hoste E, Molnár Z, et al. Cytokine removal in human septic shock: where are we and where are we going? *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):56. doi: 10.1186/s13613-019-0530-y.
  28. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
  29. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):400–402. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
  30. Belizna C, Pregolato F, Abad S, et al. HIBISCUS: Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2018;17(12):1153–1168. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.012.
  31. Torigoe M, Sakata K, Ishii A, et al. Hydroxychloroquine efficiently suppresses inflammatory responses of human class-switched memory B cells via Toll-like receptor 9 inhibition. *Clin Immunol.* 2018;195:1–7. doi: 10.1016/j.clim.2018.07.003.
  32. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
  33. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci.* 2015;2015:507151. doi: 10.1155/2015/507151.
  34. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699–709. doi: 10.1056/NEJM200103083441001.
  35. Davidson BL, Geerts WH, Lensing AW. Low-dose heparin for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2002;347(13):1036–1037. doi: 10.1056/NEJM200209263471316.
  36. Wen WX, Lee SY, Siang R, Ry K. Repurposing pentoxifylline for the treatment of fibrosis: an overview. *Adv Ther.* 2017;34(6):1245–1269. doi: 10.1007/s12325-017-0547-2.
  37. Romanelli RG, Caligiuri A, Carloni V, et al. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor- $\beta$ 1. *Br J Pharmacol.* 1997;122(6):1047–1054. doi: 10.1038/sj.bjp.0701484.
  38. Yamashita CM, Dolgonos L, Zemans RL, et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2011;179(4):1733–1745. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.041.
  39. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *Med Rxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.27.20027557.
  40. Etulain J, Martinod K, Wong SL, et al. P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. *Blood.* 2015;126(2):242–246. doi: 10.1182/blood-2015-01-624023.
  41. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic imaging.* 2020;2(2):e204002. doi: 10.1148/ryct.2020200110.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бицадзе Виктория Омаровна**, д.м.н., профессор [Victoria Bitsadze, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8-2 [address: Trubetskaya str. 8-2, 119991 Moscow, Russia]; **e-mail:** vikabits@mail.ru, **SPIN-код:** 5930-0859, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

**Хизроева Джамия Хизроевна**, д.м.н., профессор [Jamilya Khizroeva, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jamatotu@gmail.com, **SPIN-код:** 8225-4976, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

**Макацария Александр Давидович**, д.м.н., академик РАН [Alexander Makatsariya, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** gemostasis@mail.ru, **SPIN-код:** 7538-2966, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

**Слуханчук Екатерина Викторовна**, к.м.н., доцент [Ekaterina Slukhanchuk, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** beloborodova@rambler.ru, **SPIN-код:** 7423-8944, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

**Третьякова Мария Владимировна**, к.м.н., доцент [Maria Tretyakova, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** tretyakova777@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

**Риццо Джузеппе**, д.м.н., профессор [Giuseppe Rizzo, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** giuseppe.rizzo@uniroma2.it, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>

**Грис Жан-Кристоф**, д.м.н., профессор [Jean-Christophe Gris, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jean.christophe.gris@chu-nimes.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>

**Элалами Исмаил**, д.м.н., профессор [Ismail Elalamy, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ismail.elalamy@aphp.fr, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

**Серов Владимир Николаевич**, д.м.н., академик РАН [Vladimir Serov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** v\_serov@oparina4.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2976-7128>

**Шкода Андрей Сергеевич**, д.м.н. [Andrei Shkoda, MD, PhD]; **e-mail:** 67gkb@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

**Самбунова Наталия Викторовна**, к.м.н., доцент [Natalia Samburova, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** nsamburova@bk.ru, **SPIN-код:** 9084-7676, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

# Национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 от Рабочей группы Комитета по тромбозу и гемостазу (Groupe Français d'Etude de l'Hémostase et de la Thrombose, GFHT) Французского общества гематологов, 2020

## Цель № 1: определить уровень риска тромбоза у пациентов с COVID-19

1. Определение известных факторов риска тромбоза, таких как:
  - активный рак (лечение в течение последних 6 мес);
  - недавний личный анамнез (< 2 лет) тромбоза обильного события;
  - другие факторы риска (возраст > 70 лет, длительный постельный режим, послеродовой период, комбинированная оральная контрацепция).
2. Определение и характеристика факторов риска тромбоза, которые являются решающими при ведении пациентов с COVID-19:
  - степень тяжести COVID-19 отражает интенсивность лечения:
    - отсутствие кислородотерапии (O<sub>2</sub>);
    - оксигенотерапия, назальная высокопоточная оксигенотерапия или искусственная вентиляция легких;
  - индекс массы тела.

С учетом вышеуказанных факторов выделяют 4 уровня риска:

  - а) *низкий риск*: пациент не госпитализирован, индекс массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup>, без дополнительного фактора риска тромбоза;
  - б) *средний риск*: индекс массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup> ± факторы риска тромбоза в отсутствие необходимости назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
  - в) *высокий риск*:
    - индекс массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup> ± фактор риска тромбоза в условиях назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
    - индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> без дополнительного фактора риска тромбоза в отсутствие необходимости назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
    - индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> с дополнительным фактором риска тромбоза в отсутствие необходимости назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
  - д) *очень высокий риск*:
    - индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup> с дополнительным фактором риска тромбоза в условиях назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких;
    - экстракорпоральная мембранная оксигенация (венозная или веноартериальная);
    - катетерассоциированный тромбоз;
    - тромбоз экстракраниального очищающего фильтра;
    - выраженный воспалительный синдром (ССВО) и/или гиперкоагуляция (например, фибриноген > 8 г/л или D-димеры > 3 мкг/мл или 3000 нг/мл).

## Цель № 2: мониторинг системы гемостаза госпитализированных пациентов с COVID-19

1. Контроль следующих параметров гемостаза по крайней мере каждые 48 ч:
  - количество тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген и D-димеры.
2. В тяжелых случаях при клиническом ухудшении, тромбоцитопении и/или снижении концентрации фибриногена также показано определение уровня мономеров фибрина, факторов II и V, а также анти-тромбина.

## Цель № 3: антикоагулянтная терапия пациентов с COVID-19

1. Всех госпитализированных пациентов показано перевести с терапии пероральными антикоагулянтами (антагонисты витамина К или новые прямые оральные антикоагулянты) на терапию гепаринами (риск нестабильности и лекарственного взаимодействия при использовании оральных антикоагулянтов выше).
2. *В случае среднего риска тромбоза* показан низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах:
  - эноксапарин в дозе 4000 МЕ / 24 ч подкожно, или тинзапарин по 3500 МЕ / 24 ч подкожно. Фондапаринукс по 2,5 мг / 24 ч подкожно является альтернативой, если клиренс креатинина (Cl<sub>cr</sub>) превышает 50 мл/мин.
3. *При наличии тяжелой почечной недостаточности*:
  - эноксапарин в дозе 2000 МЕ / 24 ч подкожно для Cl<sub>cr</sub> от 15 до 30 мл/мин или тинзапарин по 3500 МЕ / 24 ч подкожно для Cl<sub>cr</sub> от 20 до 30 мл/мин.
  - (!) У пациентов, получающих низкомолекулярный гепарин в стандартной профилактической дозе, контроль анти-Ха-активности не показан.
4. *В случае высокого тромботического риска* показана более интенсивная профилактика низкомолекулярным гепарином в следующих дозах:
  - эноксапарин в дозе 4000 МЕ / 12 ч подкожно или по 6000 МЕ / 12 ч подкожно при массе тела > 120 кг;
  - при почечной недостаточности (Cl<sub>cr</sub> < 30 мл/мин) желателен назначение нефракционированного гепарина в дозе 200 МЕ/кг / 24 ч.
  - (!) У пациентов, получающих дозу, выше стандартной профилактической дозы, рекомендуется контролировать анти-Ха-активность через 4 ч после 3-й инъекции и далее регулярно в случае почечной недостаточности с целью исключения передозировки и кровотечения.
5. *В случае очень высокого тромботического риска* показана терапия гепаринами в лечебных дозах:

- эноксапарин в дозе 100 МЕ/кг / 12 ч подкожно или нефракционированный гепарин в дозе 500 МЕ/кг / 24 ч при тяжелой почечной недостаточности.
- (!) **У всех пациентов с ожирением** (индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>), риск тромбоза у которых **высокий или очень высокий**, показан следующий режим терапии:
  - эноксапарин в дозе 4000 МЕ / 12 ч подкожно или по 6000 МЕ / 12 ч подкожно при весе > 120 кг.
  - В условиях факторов риска тромбоэмболизма и назальной высокопоточной оксигенотерапии или искусственной вентиляции легких:
  - эноксапарин в дозе 100 МЕ/кг (фактический вес) / 12 ч подкожно, но не более 10 000 МЕ / 12 ч подкожно; или
  - нефракционированный гепарин по 500 МЕ/кг / 24 ч.
- 6. Всем пациентам, получающим нефракционированный гепарин, по крайней мере каждые 48 ч и после каждого изменения дозы необходим контроль анти-Ха-активности: риск кровотечения контролируется в пределах 0,3–0,5 МЕ/мл при более высоких профилактических дозах (доза 200 МЕ/кг / 24 ч) и в пределах 0,5–0,7 МЕ/мл при использовании лечебных доз (начальная доза 500 МЕ/кг / 24 ч).
- 7. **Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации** (веновенозной или вено-артериальной) автоматически переводит пациента в группу очень **высокого тромботического риска**. Поэтому предлагается назначать антикоагулянтную терапию в лечебных дозах:
  - нефракционированный гепарин с момента начала экстракорпоральной мембранной оксигенации (независимо от потока экстракорпоральной мембранной оксигенации) для достижения цели анти-Ха в диапазоне 0,5–0,7 МЕ/мл.
- 8. При выраженном воспалительном синдроме, или гиперкоагуляции (фибриноген > 8 г/л или D-димеры > 3 мкг/мл или 3000 нг/мл), или быстром повышении концентрации D-димеров показаны антикоагулянты в лечебных дозах даже при отсутствии клинических признаков тромбоза, но с учетом риска кровотечения.
- 9. При терапии нефракционированным гепарином рекомендуется контролировать количество тромбоцитов не реже одного раза в 48 ч. Снижение количества тромбоцитов более чем на 40% между 4-м и 14-м днями лечения требует оценки ДВС-синдрома и исключения гепарининдуцированной тромбоцитопении.
- 10. В случае полиорганной недостаточности или коагулопатии потребления с резким снижением концентрации фибриногена, количества тромбоцитов и уровня фактора V необходимо корректировать интенсивность гепариновой терапии, поскольку эти события связаны с повышением риска кровотечения.
- 11. Продолжительность и интенсивность тромбопрофилактики должны быть пересмотрены в зависимости от тяжести инфекционного процесса и факторов риска.

**Цель № 4: применение иных мер, кроме антикоагулянтного лечения, для профилактики тромботического риска**

1. Отменить любую гормональную терапию и гормональные контрацептивы (комбинированные оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, тамоксифен) у пациентов с COVID-19, нуждающихся в тромбопрофилактике.
2. Организовать специальный канал связи между службами медицинской помощи, отделением реанимации и лабораторией гемостаза для оптимальной передачи биологических результатов (в частности, количества тромбоцитов, фибриногена, D-димеров и анти-Ха-активности) для быстрой корректировки доз применяемых гепаринов в терапии.
3. Заподозрить легочную эмболию у любого пациента с внезапным ухудшением дыхания или гемодинамики, особенно в случае дисфункции правых отделов сердца.
4. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей показано при любом необъяснимом обострении клинической картины или в случае внезапного повышения уровня D-димеров. Это исследование также показано у пациентов с центральным венозным катетером.
5. Интермиттирующая пневмокомпрессия — один из вариантов неспецифической профилактики, который следует также рассмотреть.
6. В случае тромбоза у молодого пациента без дополнительных факторов риска необходимо исключить генетическую тромбофилию после выздоровления.
7. Антифосфолипидный синдром следует исключить раньше и независимо от возраста в случае высокоподозрительных клинических и лабораторных проявлений (тромбоз, возникающий на фоне гепаринотерапии, или необъяснимое удлинение активированного частичного тромбопластинового времени).

С.П. Сергеева<sup>1</sup>, А.В. Люндуп<sup>1</sup>, В.В. Береговых<sup>1</sup>,  
П.Ф. Литвицкий<sup>1</sup>, А.А. Савин<sup>2</sup>, Л.Р. Горбачева<sup>3</sup>,  
Е.В. Киселева<sup>4</sup>, И.Д. Бреславич<sup>3</sup>, К.И. Куценко<sup>5, 6</sup>,  
Л.В. Шишкина<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Международный юридический институт, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

## Экспрессия белков c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 в нейронах коры головного мозга человека после ишемического инсульта

226

**Обоснование.** Поиск новых направлений патогенетически обоснованной терапии и реабилитации пациентов после ишемического инсульта является актуальной задачей. Для ее решения необходимы новые знания о закономерностях экспрессии после ишемического инсульта в нейронах коры головного мозга белков, обеспечивающих механизмы нейропластичности. К ним относят c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1. **Цель исследования** — выявить закономерности экспрессии белков c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 в нейронах коры головного мозга человека после ишемического инсульта. **Методы.** Анализировали парафиновые срезы образцов коры головного мозга 9 пациентов, умерших в срок от 2 до 6 сут после развития ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА) из трех зон: 1 — зоны, прилежащей непосредственно к очагу некротической ткани; 2 — зоны, отдаленной от предыдущей на 4–7 см; 3 — зоны контралатерального полушария, симметричной очагу ишемического инсульта. Контрольные образцы получены от погибших в результате несчастного случая (3 человека). Оценку экспрессии белков NSE, c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 нейронами проводили непрямым иммунопероксидазным иммуногистохимическим методом. **Результаты.** Выявлены увеличение плотности и уменьшение доли поврежденных нейронов при удалении от ишемического очага, наибольшая доля c-fos протеин-позитивных нейронов в зоне 2, NOTCH1-позитивных нейронов — в зоне 1, меньшие доли ERK1/2- и MAP2-позитивных нейронов по сравнению с контрольными только в образцах зоны 1. **Заключение.** При развитии ишемического инсульта контралатеральное очагу полушарие является зоной повышенной активации интактной ткани, тогда как участки коры, прилежащие непосредственно к очагу и отдаленные от него, имеют признаки патологической активации. При этом для зоны 1 характерно снижение диапазона адапционного ответа ткани, а для зоны 2 — его расширение. Поэтому ключевой мишенью для терапевтического воздействия является зона 2.

**Ключевые слова:** инсульт, c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1

**Для цитирования:** Сергеева С.П., Люндуп А.В., Береговых В.В., Литвицкий П.Ф., Савин А.А., Горбачева Л.Р., Киселева Е.В., Бреславич И.Д., Куценко К.И., Шишкина Л.В. Закономерности экспрессии белков c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 в нейронах коры головного мозга человека после ишемического инсульта. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):226–233. doi: 10.15690/vramn1295.

### Обоснование

При развитии ишемического инсульта (ИИ) головного мозга происходит перераспределение морфологических и функциональных связей между нейронами. От этого в большой мере зависит клиническое восстановление пациента [1]. Реализацию этого процесса обеспечивает ряд механизмов, которые могут быть инициированы различными стимулами или, напротив, отсутствием таковых [2–4]. Любая точка внутриклеточного сигнального пути в каждый момент времени может быть представлена как точка бифуркации сигнала в рамках «вилки возможностей»: обучение клетки (ее адаптация к изменившимся условиям микроокружения) или реализация процесса клеточной гибели при невозможности адаптации [5, 6]. Выявлен ряд ключевых этапов, по которым принято судить о состоянии поврежденной клетки. Так, этап активации синтеза ERK1/2 преимущественно связывают

с механизмами, обеспечивающими адаптацию нейронов при воздействии на них повреждающих стимулов, дифференцировкой и спраунтингом [7–9]. Известно, что ERK1/2 может индуцировать транскрипцию раннего гена c-Fos, которому отводят важную роль в синаптической пластичности, обеспечении процессов обучения и памяти [10]. Определение уровней протеинов c-Fos и ERK используют в качестве маркеров активации нейронов [11, 12]. На моделях локальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс показано, что экспрессия c-fos начинается сразу после начала периода реперфузии и регистрируется как в перинфарктной зоне, так и в удаленных от очага ишемии зонах мозга [13]. Ключевой позицией в оценке пластичности коры считается выявление локализации MAP2, которая влияет на процессы изменения структуры цитоскелета, регуляции транспорта веществ, необходимых для синаптической передачи сигналов. Есть данные об участии MAP2 в регуляции его механизмов

перестройки дендритов и шипикового аппарата [14]. Активация Notch1 сигнального пути играет важную роль в реализации процессов пространственного обучения, памяти, синаптической пластичности как в норме, так при физических нагрузках и после экспериментального травматического повреждения головного мозга у крыс. Это обеспечивается путем регуляции механизмов взаимодействия соседних зрелых клеток, а также определения направления дифференцировки прогениторных клеток [15, 16]. Учитывая клиническую актуальность поиска новых направлений патогенетически обоснованной терапии и реабилитации пациентов после ИИ, представляется актуальной целью настоящего исследования.

**Цель исследования** — изучить экспрессию белков c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 в нейронах коры головного мозга человека после ишемического инсульта.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное контролируемое нерандомизированное исследование.

### Критерии соответствия

Включены пациенты с впервые случившимся ИИ в бассейне *левой средней мозговой артерии*, законные представители которых подписали форму информированного согласия на проведение патологоанатомического исследования. Критерии невключения: геморрагический характер нарушения мозгового кровообращения, повторный эпизод нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, наличие черепно-мозго-

вых травм, онкологических и аутоиммунных заболеваний в анамнезе, аллергических, воспалительных реакций, не связанных с ИИ на момент его развития.

### Условия проведения

Материал получали из банка данных патологоанатомического отделения ГБУЗ ГКБ 36 им. Ф.И. Иноземцева в виде парафиновых блоков. Образцы головного мозга группы контроля (3 человека) также в виде парафиновых блоков получали из банка данных Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы.

### Продолжительность исследования

Запланированная продолжительность включения в исследование составила 1 год. Парафиновые блоки из банка данных патологоанатомического отделения ГБУЗ ГКБ 36 им. Ф.И. Иноземцева были получены в 2012 г., из банка данных Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы — в 2017 г. Иммуногистохимическое исследование проведено в 2019 г.

### Описание медицинского вмешательства

Выполнение настоящей работы не влияло на проведение патологоанатомического исследования, не предполагало вмешательства или изменения его протокола и заключалось в дополнительном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании предоставленных из банка данных образцов ткани.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Исследование не предполагало прижизненного медицинского вмешательства, как фактор воздействия рассматривается развившаяся

S.P. Sergeeva<sup>1</sup>, A.V. Lyundup<sup>1</sup>, V.V. Beregovykh<sup>1</sup>, P.F. Litvitsky<sup>1</sup>, A.A. Savin<sup>2</sup>, L.R. Gorbacheva<sup>3</sup>, E.V. Kiseleva<sup>4</sup>, I.D. Breslavich<sup>3</sup>, K.I. Kucenko<sup>5, 6</sup>, L.V. Shishkina<sup>7</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Bureau of Forensic Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> International Legal Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> N.N. Burdenko Scientific Research Neurosurgery, Moscow, Russian Federation

## C-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 Proteins Expression Patterns in Human Cerebral Cortex Neurons after Ischemic Stroke

**Background.** The search for protein (these include c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1) expression that provide neuroplasticity mechanisms of the cerebral cortex after ischemic stroke (IS) patterns is an urgent task. **Aims** — to reveal c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 proteins expression patterns in human cerebral cortex neurons after IS. **Materials and methods.** We studied 9 left middle cerebral artery (LMCA) IS patients cerebral cortex samples from 3 zones: 1 — the zone adjacent to the necrotic tissue focus; 2 — zone remote from the previous one by 4–7 cm; 3 — zone of the contralateral hemisphere, symmetric to the IS focus. Control samples were obtained from 3 accident died people. Identification of targeted proteins NSE, c-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 was performed by indirect immunoperoxidase immunohistochemical method. **Results.** Moving away from the ischemic focus, there is an increase in the density of neurons and a decrease in the damaged neurons proportion, the largest share of c-fos protein positive neurons in zone 2, NOTCH1 positive neurons in zone 1, smaller fractions of ERK1/2 and MAP2 positive neurons compared to the control only in samples of zone 1. **Conclusions.** With the IS development, the contralateral hemisphere is intact tissue increased activation zone, while the zones 1 and 2 have pathological activation signs. In zone 1 of the range, the adaptive response of the tissue decreases, and in zone 2 it expands. Therefore, a key target for therapeutic intervention is zone 2.

**Keywords:** stroke, c-fos protein, MAP2 protein, NOTCH1 protein

**For citation:** Sergeeva SP, Lyundup AV, Beregovykh VV, Litvitsky PF, Savin AA, Gorbacheva LR, Kiseleva EV, Breslavich ID, Kucenko KI, Shishkina LV. C-fos, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 Proteins Expression Patterns in Human Cerebral Cortex Neurons after Ischemic Stroke. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):226–233. doi: 10.15690/vramn1295.

у пациентов ишемия головного мозга. Цель исследования была достигнута при помощи оценки значений количественных показателей уровня экспрессии белков *c-fos*, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 в нейронах коры головного мозга человека после ишемического инсульта. В качестве ключевого показателя, отражающего данные функции системы организма, было принято процентное содержание нейронов с положительной иммуногистохимической реакцией против вышеуказанных белков.

**Дополнительные исходы исследования.** У всех пациентов в зоне 3 присутствовала равнозначная и сопоставимая ткань, поэтому изменения в зонах 1 и 2 являются маркерами изучаемого ишемического воздействия, а не индивидуальными особенностями.

### Методы регистрации исходов

Образцы тканей головного мозга фиксировали в 10%-м забуференном формалине. После отмывания фиксатора в проточной воде проводили стандартную гистологическую проводку образцов путем обезвоживания в этиловом спирте. Затем кусочки ткани пропитывали парафином и заливали в парафиновые блоки по стандартной методике [17–19]. Срезы толщиной 5 мкм изготавливали на ротационном микротоме Leica RM2125RT (Германия) и растягивали на непокрытых предметных стеклах и стеклах с полилизинным покрытием для иммунологических исследований Vision biosystems plus slides (Великобритания). Затем адгезировали при +56 °C в течение 30 мин. Полученные срезы депарафинизировали, окрашивали гематоксилином и эозином по Нисслию, дегидратировали и просветляли в ксилоле (Micom HMS 70). Срезы заключали под покровные стекла в синтетической монтирующей среде (Shandon-Mount). Срезы на покрытых поли-L-лизинном стеклах подготавливали к иммуногистохимическому и иммунофлуоресцентному окрашиванию, для этого сначала проводили депарафинизацию, затем — демаскировку антигена в Tris-EDTA pH 10.0 буфере в микроволновой печи при мощности 100 W в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры, отмывали в PBS.

Выявление таргетных белков NSE, *c-fos*, ERK1/2, MAP2, NOTCH1 проводили непрямой иммунопероксидазный иммуногистохимическим методом. Для иммунофенотипирования использовали моноклональные антитела к указанным белкам человека (Vision biosystems novocastra, Великобритания), а также пероксидазную детекционную систему Peroxidase Detection System for Novocastra (Leica Microsystems, Германия), включающую вторичные универсальные биотинилированные антитела и стрептавидин-пероксидазный комплекс. Визуализация реакции осуществлялась DAB-хромогеном. Иммуногистохимические реакции проводили согласно протоколам, прилагаемым к используемым антителам. При завершении окрашивания выполняли фоновое контрастирование срезов гематоксилином Майера. В качестве отрицательного контроля вторичных антител не добавляли первичные антитела. Контроль специфичности реакции проводили с помощью неиммунной сыворотки, а также антител к виментину (Dako, Дания).

Полученные гистологические и иммуногистохимические препараты изучали с помощью светового микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия) с использованием цифровой фотокамеры Canon PowerShot, программного обеспечения AxioVision LE (Carl Zeiss, Германия), а также флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse TE-2000. Визуальную оценку и морфометрический анализ срезов проводили на полученных с использованием выше-

указанного оборудования (объектив × 40, апертура 0,9) цифровых фотографиях коры головного мозга размером изображения 1300 × 1030 пикселей, реальным размером 220 × 174 мкм (38 280 мкм<sup>2</sup>) семи неперекрывающихся полей зрения в каждой из трех зон (1 — зоны, прилегающей непосредственно к очагу некротической ткани; 2 — зоны, отдаленной от предыдущей на 4–7 см; 3 — зоны контралатерального полушария, симметричной очагу ИИ) на каждом из трех последовательных срезов мозга человека из группы исследования (*n* = 189 полей зрения для каждой зоны) и семи полей зрения каждого из трех срезов в группе контроля (3 человека, 63 поля зрения) [20, 21]. Морфометрическое исследование включало определение: общей численной плотности (абсолютное количество изучаемых элементов на единицу площади среза) нейронов (NSE-позитивных клеток) на 1 мкм<sup>2</sup>; общей численной плотности морфологически измененных, потенциально нефункциональных нейронов на единицу площади 1 мкм<sup>2</sup>; процентного содержания морфологически измененных нейронов от их общего числа; общей численной плотности клеточных элементов на 1 мкм<sup>2</sup> (окрашивание гематоксилином-эозином по Нисслию); процентного содержания нейронов с положительной иммуногистохимической реакцией против вышеуказанных белков.

### Этическая экспертиза

Исследование в рамках диссертационной работы «Закономерности изменения механизмов регуляции апоптоза нейронов в остром периоде ишемического инсульта» одобрено Межвузовским комитетом по этике, выписка из протокола заседания от 26.09.2019 № 08-19.

### Статистический анализ

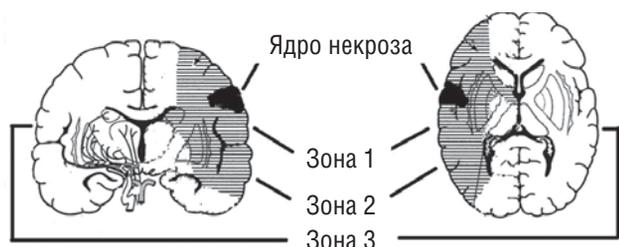
**Принципы расчета размера выборки.** Расчет размера выборки проводился на этапе планирования исследования, уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы был задан 0,05; мощность — 80%. Для группы исследования *n* = 189 полей зрения для каждой зоны (что соответствовало семи неперекрывающимся полям зрения каждого из трех срезов в каждой из трех зон у каждого из 9 человек группы исследования); для группы контроля *n* = 63 (семь полей зрения каждого из трех срезов у каждого из 3 человек).

**Методы статистического анализа данных.** 1. Для анализа подсчета клеток различного типа использовалась пакетная обработка фотографий срезов в приложении ImageJ. Последующая статистическая обработка полученных данных выполнена в ПК Statistica 6.0. 2. Выборки представлены в виде медианы (1-й квартиль, 3-й квартиль). 3. Для сравнения выборок использовали непараметрические критерии статистического анализа — критерий Манна–Уитни, для расчета корреляции — непараметрический коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Материалом для патоморфологического исследования были образцы ткани головного мозга (поля 1–8 по Бродману) 9 пациентов, умерших в стационаре в срок от 2 до 6 сут после развития ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии. Контрольные образцы были получены от людей, погибших в результате несчастного случая (3 человека). Исследовали кору головного мозга из трех зон (рис. 1): 1 — зоны, прилегающей непосредственно к очагу



**Рис. 1.** Схематичное изображение исследованных зон коры головного мозга

некротической ткани; 2 — зоны, отдаленной от предыдущей на 4–7 см; 3 — зоны контралатерального полушария, симметричной очагу ИИ (см. рис. 1). В группе контроля исследовали один образец ткани коры головного мозга поля 1–8 по Бродману. Анализировали семь случайных неперекрывающихся полей зрения в каждой из трех зон ( $n = 189$  полей зрения для каждой зоны) на трех отдельных срезах у каждого из 9 человек группы исследования и семи полей зрения в каждом из трех срезов у каждого из 3 человек группы контроля ( $n = 63$ ).

**Основные результаты исследования**

Общая численная плотность нейронов (NSE-позитивных клеток) во всех исследуемых зонах достоверно отличалась от группы контроля, в которой она составила 1489 (1436,8; 1567,4) единиц на  $1 \text{ мкм}^2$  (ед./ $\text{мкм}^2$ ). Так, в зоне 1 она составила 418 (339,6; 496,3) ед./ $\text{мкм}^2$ , в зоне 2 — 835,9 (783,7; 940,4) ед./ $\text{мкм}^2$ , в зоне 3 — 1097,2 (1018,8; 1201,7) ед./ $\text{мкм}^2$  ( $p < 0,01$  для всех зон). При этом прослеживалась достоверная динамика увеличения общей численной плотности нейронов при удалении от ишемического очага ( $p < 0,01$ ). Наибольшее процентное содержание поврежденных нейронов отмечалось в зоне 1 (92,9 (88,9; 95,5)%), далее оно уменьшалось по мере удаления от очага и в зоне 2 составило 75 (71,4; 78,6)%, а в зоне 3 — 15 (10,3; 19,5)%. В контрольных образцах оно было

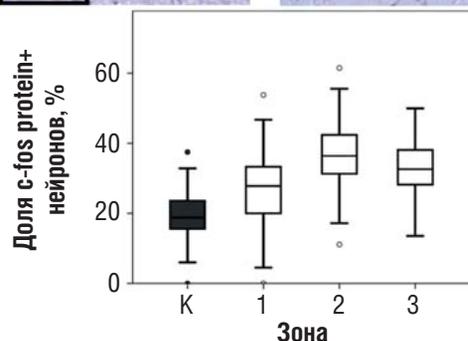
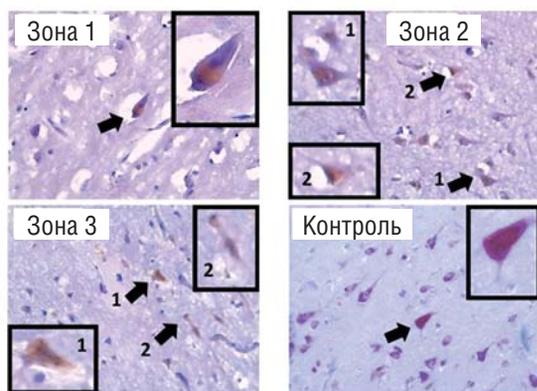
наименьшим (10,3 (6,7; 13,5)%) и достоверно отличалось от всех зон исследования ( $p < 0,01$ ). При этом общая численная плотность поврежденных нейронов была наибольшей в зоне 2 и достигала 627 (574,7; 705,3) ед./ $\text{мкм}^2$ , тогда как в зоне 1 — лишь 391,8 (339,6; 470,2) ед./ $\text{мкм}^2$ . Это можно объяснить тем, что в зоне 1 общее количество нейронов на единицу площади было значительно снижено, поэтому, хотя поврежденные нейроны значимо преобладали в этой зоне, количественный показатель был достоверно меньшим ( $p < 0,01$ ). В зоне 3 и контрольных образцах также наблюдались значимые ( $p < 0,05$ ) отличия по данным показателям (156,7 (104,5; 209) ед./ $\text{мкм}^2$  и 13,9 (9,8; 18,6)% соответственно для общей численной плотности и для доли поврежденных нейронов).

Общая численная плотность клеточных элементов на единицу площади была наибольшей в зоне 1 и составляла 1462,9 (1175,5; 1724,1) ед./ $\text{мкм}^2$ , это происходило за счет лейкоцитарной инфильтрации. В других зонах лейкоцитарной инфильтрации не наблюдалось, там показатели были равны 1306,2 (1149,4; 1462,9) и 1724,1 (1593,5; 1880,9) ед./ $\text{мкм}^2$  соответственно для зон 2 и 3, что достоверно отличалось ( $p < 0,01$ ) от группы контроля (2298,9 (2089,9; 2534) ед./ $\text{мкм}^2$ ).

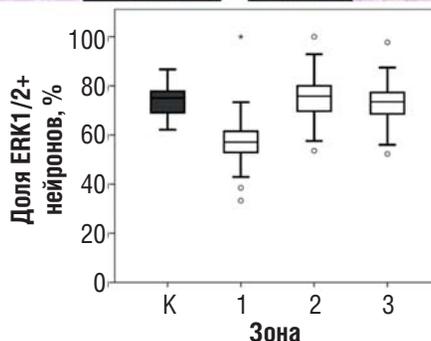
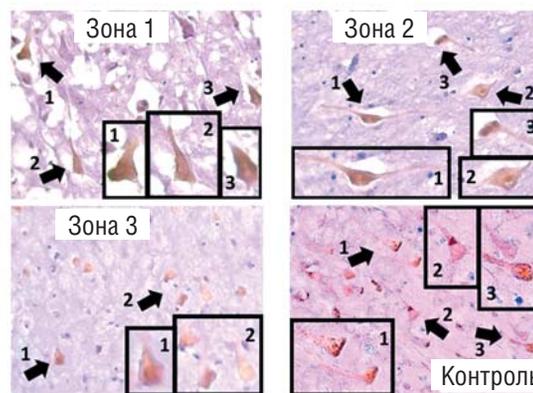
Доля экспрессирующих белок c-fos нейронов была наибольшей в зоне 2 (36,4 (31,3; 42,4)%), что достоверно отличалось как от группы контроля (18,8 (15,3; 23,8)%), так и от показателей других зон (27,8 (20; 33,3)% и 32,6 (28,2; 38,1)% соответственно для зон 1 и 3) ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).

Показатели экспрессии ERK1/2 в NSE-позитивных клетках имели схожие паттерны и достоверно отличались от группы контроля (соответственно 75 (69; 78)% и 86,7 (78; 92,5)% только в образцах зоны 1 (57,1 (52,9; 61,5)% и 76,9 (68,8; 82,4)%). При этом для зон 1 и 2 были выявлены достоверные положительные корреляционные связи между долей ERK1/2 и c-fos-позитивных нейронов (для зон 1 и 2  $r = 0,277$  и  $r = 0,211$  соответственно,  $p < 0,01$ ) (рис. 3, 4).

229



**Рис. 2.** Нейроны, экспрессирующие белок c-fos



**Рис. 3.** Нейроны, экспрессирующие белок ERK1/2

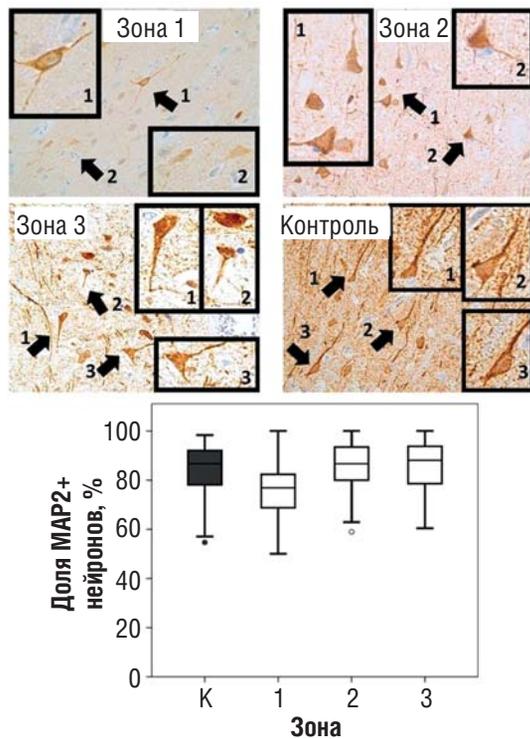


Рис. 4. Нейроны, экспрессирующие белок MAP-2

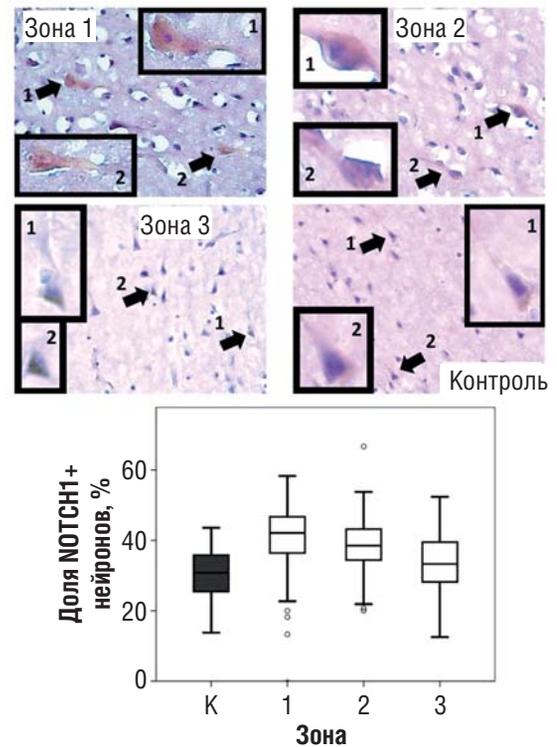


Рис. 5. Нейроны, экспрессирующие белок NOTCH1

Наибольшая представленность NOTCH1-позитивных нейронов отмечалась в зоне 1 и составляла 42,1 (36,4; 46,7)%, далее их доля достоверно снижалась ( $p < 0,01$ ) по мере удаления рассматриваемого образца от очага ишемии до 38,5 (34,4; 43,2)% в зоне 2 и до 33,3 (28,2; 39,5)% в зоне 3. Во всех исследованных зонах отличия от контрольного образца (30,8 (25,4; 35,8)%) были достоверными ( $p < 0,01$ ) (рис. 5).

Учитывая, что в общей выборке по критерию летального исхода присутствовали пациенты, умершие как на 1-е сут после поступления в стационар, так и к 6-м сут исследования, был проведен сравнительный анализ между этими подвыборками. Достоверные различия обнаружены лишь по четырем из всех исследованных параметров. Так, были выявлены достоверные различия общей численной плотности поврежденных нейронов во всех зонах исследования. Для зоны 1 значения общей численной плотности поврежденных нейронов составили 444,1 (313,5; 496,3) ед./мкм<sup>2</sup> и 365,7 (313,5; 444,1) ед./мкм<sup>2</sup>, соответственно для летальных исходов на 1-е и к 7-м сут исследования; в зоне 2 — 679,2 (627; 731,5) ед./мкм<sup>2</sup> и 600,8 (548,6; 705,3); в зоне 3 — 156,7 (130,6; 235,1) и 130,6 (78,4; 182,9) ед./мкм<sup>2</sup>. Из этих данных видно, что с течением времени от момента развития сосудистой катастрофы количество поврежденных нейронов в коре головного мозга снижалось. Это происходило на фоне отсутствия достоверных отличий в общей численной плотности нейронов, что можно объяснить либо их восстановлением, либо замещением. Значения доли поврежденных нейронов как расчетного показателя отношения общей численной плотности поврежденных нейронов к общей численной плотности нейронов полностью повторяли паттерны различий первой и были равны для зоны 1 — 100 (94,4; 100)% и 86,7 (81,8; 90,5)%, для зоны 2 — 78,1 (75; 83,3)% и 71,85 (67,6; 75)% и для зоны 3 — 16 (12,5; 22,5)% и 12,65 (7,9; 17,1)%. Общая численная плотность клеточных элементов имела различия в образцах коры головного мозга

пациентов с летальным исходом на 1-е и к 7-м сут исследования только в зоне 2, где она увеличивалась с течением времени с 1253,9 (1123,3; 1358,4) до 1332,3 (1175,5; 1515,2) ед./мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). При проведении корреляционного анализа получены достоверные зависимости между следующими параметрами: доли c-fos- и ERK1/2-позитивных нейронов ( $r = 0,277$  и  $r = 0,211$ ,  $p < 0,01$  для зон 1 и 2 соответственно), доли ERK1/2-позитивных нейронов и ОЧП поврежденных нейронов в контроле ( $r = -0,289$ ;  $p < 0,05$ ), доли NOTCH1- и MAP2-позитивных нейронов в контроле ( $r = 0,260$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Для острейшего периода ИИ характерно увеличение общей численной плотности и уменьшение доли поврежденных нейронов при удалении от ишемического очага, что сопровождается наибольшей долей c-fos протеин-позитивных нейронов в зоне 2, наибольшей представленностью NOTCH1-позитивных нейронов в зоне 1, меньшими долями ERK1/2- и MAP2-позитивных нейронов по сравнению с контрольными только в образцах зоны 1.

### Обсуждение основного результата исследования

Для острейшего периода ИИ характерно увеличение общей численной плотности и уменьшение доли поврежденных нейронов при удалении от ишемического очага. При этом значения в образцах контралатерального очагу полушария достоверно отличаются от значений контрольных образцов. То есть при развитии локального ишемического повреждения изменения затрагивают весь головной мозг. Это связано с особенностями функционирования многоуровневых нейронных сетей: для обеспечения одной функции активируются нейроны, расположенные в разных участках головного мозга

[1]. При повреждении какого-либо элемента вся сеть перестраивается либо деградирует, что сопровождается локальной активацией либо инициацией механизмов клеточной гибели [22]. Для активации и адаптивной перестройки нейрона под действием внешнего стимула требуется достаточное энергообеспечение [23], в противном случае инициированный сигнальный путь может изменить направление и привести клетку к гибели [24]. Так, в зоне 1 в условиях максимального по сравнению с зонами 2 и 3 субстратного дефицита и гипоксии наблюдались максимальные потери нейронов. При этом здесь выявлена минимальная доля с-fos-позитивных нейронов. Хотя экспрессия этого белка инициируется при изменении микроокружения нейрона [25], при столь выраженном дефиците энергии и субстратов она ведет, как мы предполагаем, не к адаптивной перестройке системы, а к ее гибели [26]. Таким образом, для зоны 1 характерны повышенная ригидность и выраженное снижение диапазона адаптационного ответа ткани: любой внешний стимул с наибольшей вероятностью приводит клетку к реализации механизмов клеточной гибели. На уровне цитоархитектоники это выражается снижением клеточной плотности, отсутствием дифференциации на слои, а также значительным преобладанием поврежденных клеточных элементов. Наибольшая по сравнению с другими зонами доля NOTCH1-позитивных нейронов в зоне 1, вероятно, связана с ролью Notch1-сигнального пути в регуляции межклеточных взаимодействий [16]. Возможно, увеличение его экспрессии в зоне 1 связано с максимально выраженной потерей межклеточных нейрон-нейрональных и нейрон-астроглиальных взаимодействий и «автоматическим включением» системы их восстановления — попыткой, которая в условиях энергодефицита и ригидности системы ведет к ее гибели. Для зоны 1 также отмечена достоверная корреляционная связь между долями с-fos- и ERK1/2-позитивных нейронов. Этот результат соответствует экспериментальным данным других исследователей, которые показали возможность индукции ERK1/2-транскрипции раннего гена с-Fos [10]. Известно, что с-Fos и ERK используют в качестве маркеров активации нейронов [11, 12], однако, вероятно, в условиях суженного адаптационного диапазона зоны 1 она может быть реализована клеточной гибелью. Вероятно, этим можно объяснить и сниженные в этой зоне (по сравнению с контрольными образцами и другими зонами) доли с-Fos- и ERK1/2-позитивных нейронов. Исходя из вышесказанного, объяснимым фактом является и минимальная доля MAP2-позитивных нейронов в зоне 1. Для накопления в нейроне MAP2, оказывающего влияние на структуру цитоскелета, регуляцию транспорта веществ, необходимых для синаптической передачи сигналов, обеспечивающего перестройку дендритов и шипикового аппарата [14], необходима нейромедиаторная и электросинаптическая стимуляция нейрона. Эти процессы должны быть обеспечены энергией, субстратами, целостностью участка нейронной сети, чего нет в перинишемической зоне пенумбры. Зона 2 отличалась наибольшей долей с-fos протеин-позитивных нейронов. Как и в зоне 1, этот показатель достоверно коррелировал с долей ERK1/2-позитивных нейронов, что свидетельствует об инициированной повреждением активации [11]. Учитывая, что общая численная плотность нейронов здесь была на порядок больше, чем в зоне 1, и приближалась по значениям к зоне 3, а также значительно увеличивалась доля морфологически сохранных и MAP2-позитивных нейронов, можно сделать вывод о состоянии

повышенной лабильности и расширенного адаптационного диапазона именно этого участка коры. Представленность NOTCH1-позитивных нейронов здесь была выше, чем в контрольных образцах и зоне 3, что может свидетельствовать об инициации потенцирования межклеточной коммуникации. Показатели экспрессии ERK1/2 достоверно не отличались от группы контроля, но при этом как в зоне 3, так и в контроле не выявлено корреляции между долями ERK1/2- и с-fos-позитивных нейронов. Это позволяет предложить использование указанного критерия для отличия между активацией ткани мозга непосредственно поврежденной и опосредованной активацией интактной ткани. Следовательно, можно заключить, что зона 2 — это зона расширенного адаптационного диапазона, обладающего повышенной лабильностью нервной ткани. Ее элементы, по нашему мнению, более чувствительны к внешним стимулам, нежели в интактной ткани, и обладают расширенным диапазоном ответа. Это обеспечивает, с одной стороны, интенсивное формирование новых межнейронных и нейроглиальных взаимодействий, но с другой — в любой момент при незначительном колебании метаболического обеспечения переключение на реализацию апоптозинулирующих клеточных каскадов. Зона 3, по нашему мнению, является зоной повышенной активации интактной ткани. Однако, учитывая ее иммуногистохимические характеристики, ее лабильность ниже, чем таковая зоны 2. Достоверные отличия изученных показателей этой зоны от контрольных образцов, на наш взгляд, можно объяснить не повреждающим эффектом ишемии (так как зона ишемии локальна и находится в противоположном полушарии: в зоне 3 уровень субстратного и энергообеспечения не уменьшался ниже критических величин), а адаптивными процессами, направленными на формирование новых нейронных сетей, которые будут обеспечивать восполнение или замещение утраченной в результате ИИ функции пациента.

231

### Ограничения исследования

Все пациенты, чьи образцы ткани головного мозга были взяты из соответствующих банков данных, получали объем медицинской помощи в соответствии со стандартом медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи), что не учитывалось при исследовании. Также не учитывались факт, продолжительность и характеристики интенсивной терапии.

### Заключение

Ранее проведенные исследования показывают, что экспрессия ERK1/2, сопряженная с экспрессией с-fos, может быть использована в качестве маркера активации нейронов на моделях локальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс. Активация Notch1-сигнального пути свидетельствует об интенсивности поиска межклеточного взаимодействия, а MAP2, оказывая влияние на структуру цитоскелета, регуляцию транспорта веществ, обеспечение синаптической передачи, — о его реализации. При развитии локального ишемического повреждения изменения указанных параметров затрагивают весь головной мозг. Контралатеральное очагу полушарие является зоной повышенной активации интактной ткани, тогда как участки коры, прилежащие непосредственно к очагу (зона 1) и отдаленные от него (зона 2), имеют при-

знаки патологической активации. При этом для зоны 1 характерна повышенная ригидность (снижение диапазона адаптационного ответа ткани), а для зоны 2 — повышенная лабильность (расширение адаптационного диапазона). Поэтому ключевой мишенью для терапевтического воздействия является зона 2.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** С.П. Сергеева — поисково-аналитическая работа, построение дизайна, координирование исследования, работа с пациентами, исследование гистологических препаратов, оформление сопутствующей

документации, написание статьи; А.В. Ляндуп — поисково-аналитическая работа, координирование исследования, обеспечение лабораторной базы исследования; В.В. Береговых — поисково-аналитическая работа, редактирование текста, научное консультирование; А.А. Савин — обеспечение клинической базы исследования, консультирование по клиническим аспектам исследования, поисково-аналитическая работа; П.Ф. Литвицкий — консультирование по патофизиологическим аспектам исследования, построение дизайна, поисково-аналитическая работа, редактирование статьи; Л.Р. Горбачева — поисково-аналитическая работа, консультирование по морфологическим аспектам, редактирование; Е.В. Киселева — выполнение иммуногистохимического исследования; И.Д. Бреславич — статистическая обработка, формулирование концепции; К.И. Куценко — обеспечение патоморфологической базы исследования, работа с банком данным; Л.В. Шишкина — обеспечение лабораторной базы исследования, научное консультирование в чтении гистологических препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Pool EM, Leimbach M, Binder E, et al. Network dynamics engaged in the modulation of motor behavior in stroke patients. *Human brain mapping*. 2018;39(3):1078–1092. doi: 10.1002/hbm.23872.
2. Kim DH, Lee HE, Kwon KJ, et al. Early immature neuronal death initiates cerebral ischemia-induced neurogenesis in the dentate gyrus. *Neuroscience*. 2015;284:42–54. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.074.
3. Schuldiner O, Yaron A. Mechanisms of developmental neurite pruning. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72(1):101–119. doi: 10.1007/s00018-014-1729-6.
4. Maor-Nof M, Yaron A. Neurite pruning and neuronal cell death: spatial regulation of shared destruction programs. *Current opinion in neurobiology*. 2013;23(6):990–996. doi: 10.1016/j.conb.2013.06.007.
5. Шерстнев В.В., Юрасов В.В., Сторожева З.И., и др. Нейрогенез и апоптоз в зрелом мозге при формировании и упрочении долговременной памяти // *Нейрохимия*. — 2010. — Т. 27. — № 2. — С. 130–137. [Sherstnev VV, Yurasov VV, Storozheva ZI, et al. Neurogenesis and apoptosis in the mature brain during formation and consolidation of long-term memory. *Neurochemical Journal*. 2010;4(2):109–115. (In Russ.)]
6. Авдеев Д.Б., Акулинин В.А., Степанов А.С., и др. Плеiotропные ферменты апоптоза и синаптическая пластичность гиппокампа белых крыс после окклюзии общих сонных артерий // *Сибирский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 33. — № 3. — С. 102–110. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-3-102-110. [Avdeev DV, Akulinin VA, Stepanov AS, et al. Pleiotropic enzymes of apoptosis and synaptic plasticity in albino rat hippocampus after occlusion of common carotid arteries. *The Siberian Medical Journal*. 2018;33(3):102–110. (In Russ.)]
7. Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68:320–344. doi: 10.1128/mmbr.68.2.320-344.2004.
8. Pernet V, Hauswirth WW, Di Polo A. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 mediates survival, but not axon regeneration, of adult injured central nervous system neurons *in vivo*. *Journal of neurochemistry*. 2005;93(1):72–83. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03002.x.
9. Kim SY, Han YM, Oh M, et al. DUSP4 regulates neuronal differentiation and calcium homeostasis by modulating ERK1/2 phosphorylation. *Stem Cells and Development*. 2014;24(6):686–700. doi: 10.1089/scd.2014.0434.
10. Kaczmarek L. From c-Fos to MMP-9: in control of synaptic plasticity to produce healthy and diseased mind, a personal view. *Postepy Biochemii*. 2018;64(2):101–109. doi: 10.18388/pb.2018\_119.
11. Gao YJ, Ji RR. C-Fos and pERK, which is a better marker for neuronal activation and central sensitization after noxious stimulation and tissue injury? *The Open Pain Journal*. 2009;2:11–17. doi: 10.2174/1876386300902010011.
12. Liu W, Wu W, Lin G, et al. Physical exercise promotes proliferation and differentiation of endogenous neural stem cells via ERK in rats with cerebral infarction. *Molecular Medicine Reports*. 2018;18(2):1455–1464. doi: 10.3892/mmr.2018.9147.
13. Xiao P, Liu XW, Zhao NN, et al. Correlations of neuronal apoptosis with expressions of c-Fos and c-Jun in rats with post-ischemic reconditioning damage. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018;22(9):2832–2838. doi: 10.26355/eur-rev\_201805\_14984.
14. Samandari H, Nabavizadeh F, Ashabi G. Age-related difference in protective effect of early post-conditioning on ischemic brain injury: possible involvement of MAP-2/Synaptophysin role. *Metabolic Brain Disease*. 2019;34(6):1771–1780. doi: 10.1007/s11011-019-00484-3.
15. Tu M, Zhu P, Hu S, et al. Notch1 signaling activation contributes to adult hippocampal neurogenesis following traumatic brain injury. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017;23:5480. doi: 10.12659/MSM.907160.
16. Zhang X, Yang C, Gao J, et al. Voluntary running-enhanced synaptic plasticity, learning and memory are mediated by Notch1 signal pathway in C57BL mice. *Brain Structure and Function*. 2018;223(2):749–767. doi: 10.1007/s00429-017-1521-0.
17. Меркулов Г.А. *Курс патологистологической техники*. — СПб.: Медгиз, 1961. — 340 с. [Merkulov GA. *Course of histopathological technology*. St. Petersburg: Medgiz; 1961. 340 p. (In Russ.)]
18. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., Лысенко Л.В. *Микроскопическая техника*. — М.: Медицина, 1996. [Sarkisov DS, Perov YuL, Lysenko LV. *Microscopic technology*. Moscow: Medicine; 1996. (In Russ.)]
19. Мальков П.Г., Франк Г.А., Москвина Л.В., и др. *Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство* / под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Фран-

- ка. — М.: У Никитских ворот, 2011. — 108 с. [Malkov PG, Frank GA, Moskvina LV, et al. *Fundamentals of quality assurance in histological laboratory technology: guidelines*. Ed. by Malkova P.G., Franka G.A. Moscow: U Nikitskih vorot; 2011. 108 p. (In Russ.)]
20. Мызык А.В., Акулинин В.А., Степанов С.С., Ларионов П.М. Влияние ишемии на нейроглиальные взаимоотношения лобной коры большого мозга человека // *Омский научный вестник*. — 2013. — № 1. — С. 74–77. [Mytsik AV, Akulinin VA, Stepanov SS, Larionov PM. Ischemia influence of the neuroglial relations of frontal cortex of the human brain. *Omskiy Nauchnyy vestnik*. 2013;1:74–77. (In Russ.)]
  21. Мызык А.В. Использование программы ImageJ для автоматической морфометрии в гистологических исследованиях // *Омский научный вестник*. — 2011. — № 2. — С. 187–189. [Mytsik AV. Using ImageJ software application for automated morphometry of histological studies. *Omskiy Nauchnyy vestnik*. 2011;2:187–189. (In Russ.)]
  22. McDowell JJ. Behavioral and neural Darwinism: selectionist function and mechanism in adaptive behavior dynamics. *Behavioural Processes*. 2010;84(1):358–365. doi: 10.1016/j.beproc.2009.11.011.
  23. Leigh R, Knutsson L, Zhou J, van Zijl PC. Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018;38(9):1500–1516. doi: 10.1177/0271678X17700913.
  24. Cunha RA. How does adenosine control neuronal dysfunction and neurodegeneration? *Journal of Neurochemistry*. 2016;139(6):1019–1055. doi: 10.1111/jnc.13724.
  25. Neyazi B, Schwabe K, Alam M, et al. Neuronal expression of c-Fos after epicortical and intracortical electric stimulation of the primary visual cortex. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2016;77:121–128. doi: 10.1016/j.jchemneu.2016.06.004.
  26. Chen X, Shen J, Wang Y, et al. Up-regulation of c-Fos associated with neuronal apoptosis following intracerebral hemorrhage. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2015;35(3):363–376. doi: 10.1007/s10571-014-0132-z.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Сергеева Светлана Павловна**, к.м.н. [*Svetlana P. Sergeeva*, MD, PhD]; **адрес:** 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8, bld. 2, Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** svetlanapalna@mail.ru, **SPIN-код:** 4257-9498, **ORCID:** 0000-0002-0083-1213

**Людуп Алексей Валерьевич**, к.м.н. [*Alexey V. Lyundup*, MD, PhD]; **e-mail:** lyundup@gmail.com, **SPIN-код:** 4954-3004, **ORCID:** 0000-0002-0102-5491

**Береговых Валерий Васильевич**, д.т.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** beregovykh@ramn.ru, **SPIN-код:** 5940-7554, **ORCID:** 0000-0002-0210-4570

**Савин Алексей Алексеевич**, д.м.н., профессор [*Aleksey A. Savin*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** lasavin@mail.ru, **SPIN-код:** 9162-6720, **ORCID:** 0000-0002-6340-8623

**Литвицкий Петр Францевич**, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [*Petr F. Litvitskiy*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** litvicki@mma.ru, **SPIN-код:** 6657-5937, **ORCID:** 0000-0003-0151-9114

**Горбачева Любовь Руфэлевна**, д.б.н., профессор [*Liubov R. Gorbacheva*, PhD, Professor]; **e-mail:** gorbacheva@mail.bio.msu.ru, **SPIN-код:** 4394-0575, **ORCID:** 0000-0002-3910-8831

**Киселева Екатерина Владимировна**, к.б.н. [*Ekaterina V. Kiseleva*, PhD]; **e-mail:** evkiseleva@mail.ru, **SPIN-код:** 7421-8496, **ORCID:** 0000-0002-2270-6595

**Бреславич Илья Дмитриевич**, ассистент [*Ilya D. Breslavich*]; **e-mail:** br\_i@inbox.ru, **SPIN-код:** 9615-9237, **ORCID:** 0000-0002-9321-9102

**Куценко Кирил Игоревич**, к.м.н. [*Kirill I. Kutsenko*, MD, PhD]; **e-mail:** ceamler@gmail.com, **SPIN-код:** 8964-3717, **ORCID:** 0000-0001-9299-5153

**Шишкина Людмила Валентиновна**, к.м.н. [*Lyudmila V. Shishkina*, MD, PhD]; **e-mail:** lshishkina@nsi.ru, **SPIN-код:** 6341-2050, **ORCID:** 0000-0001-7045-7223

А.В. Важенин<sup>1</sup>, Н.В. Ворошина<sup>1</sup>, А.С. Доможирова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва, Российская Федерация

# Организационные аспекты совершенствования первичной диагностики злокачественных новообразований визуальных локализаций в сельском муниципальном районе

**Обоснование.** Доля злокачественных новообразований, выявляемых на III–IV стадиях заболевания, в Челябинской области велика и составляет 43,9%. Рак молочной железы (РМЖ) в 2018 г. выявлен на III–IV стадиях в 24%, а рак шейки матки (РШМ) — в 51,14%. Несмотря на то что злокачественные новообразования вульвы и влагалища ежегодно диагностируются в единичных случаях, уровень запущенности достигает 66,7 и 100% соответственно, что обуславливает необходимость разработки организационных мер. **Цель исследования** — повысить уровень выявления злокачественных новообразований молочной железы и шейки матки на ранних стадиях с привлечением врачей-онкологов территориальных поликлиник к первичной диагностике. **Методы.** Пациентки с раком молочной железы и раком шейки матки, впервые выявленные в смотровом кабинете поликлиники центральной районной больницы, территориально размещенном и функционально подчиненном онкологу сельского муниципального района. Сравнительная оценка показателей раннего выявления опухолей в районе с высокой запущенностью РМЖ и РШМ и результатов после введения новой организационной структуры. **Результаты.** В территориальной поликлинике сельского муниципального района был организован кабинет первичной диагностики и диспансеризации пациентов со злокачественными новообразованиями визуальных локализаций. Кабинет организуется как структурное подразделение поликлиники для профилактического осмотра населения с целью раннего выявления злокачественных новообразований, обеспечения консультативной, диагностической помощи и диспансерным наблюдением за больными со злокачественными новообразованиями и предраковыми заболеваниями и своевременной реализации маршрутизации онкологических больных, предусмотренной приказом минздрава субъекта РФ. **Заключение.** Привлечение онколога территориальных поликлиник к участию в профилактических осмотрах, ранее находившихся в компетенции фельдшера смотрового кабинета, за первый год работы увеличило выявление и снизило запущенность РМЖ и РШМ на 8,3 и 3,7% соответственно. Создание центра патологии молочной железы в областном онкологическом центре, на третьем уровне специализированной медицинской помощи по профилю «онкология», позволило сократить частоту малигнизации доброкачественных и предраковых заболеваний молочной железы.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, рак молочной железы, запущенные стадии, смотровой кабинет

**Для цитирования:** Важенин А.В., Ворошина Н.В., Доможирова А.С. Организационные аспекты совершенствования первичной диагностики злокачественных новообразований визуальных локализаций в сельском муниципальном районе. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):234–239. doi: 10.15690/vramn1322.

## Введение

Доля злокачественных новообразований, выявляемых на III–IV стадиях заболевания, в Челябинской области составляет 43,9%. Рак молочной железы (РМЖ) в 2018 г. выявлен на III–IV стадиях в 24%, а рак шейки матки (РШМ) — в 51,1% [3]. Низкая активность выявления злокачественных новообразований на профилактических осмотрах в Челябинской области требует поиска новых моделей организации раннего обнаружения опухолей, по крайней мере визуальных локализаций, адаптации сложившейся практики к современному потенциалу областной онкологической службы [1]. В качестве иллюстрации приведем показатели 2017 г., когда на профилактических осмотрах РМЖ был выявлен только в половине случаев заболевания, РШМ — лишь в каждом третьем (35,5%). Запущенность опухолевого процесса — III–IV стадия — составила 59,1% случаев для РМЖ и 42,2% для РШМ. И хотя злокачественные новообразования

вульвы и влагалища выявляются ежегодно в единичных случаях, доля их запущенности достигала 66,7 и 100% соответственно [2].

Высокий уровень запущенности впервые выявленных злокачественных новообразований объясняется рядом причин, в том числе недостаточным объемом мероприятий, ориентированных на раннюю диагностику, низкой онкологической настороженностью населения [4], дефицитом медицинских кадров и недостаточной клинической грамотностью специалистов первичной медико-санитарной помощи в определении первичных онкологических проявлений и наконец ограниченной материально-технической базой медицинских организаций [5, 6].

Совершенствование системы ранней диагностики злокачественных новообразований является одной из задач федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» до 2024 г., который разработан с целью повышения качества онкологической помощи

и предполагает увеличение показателя выявления опухолевого процесса на ранних стадиях [7].

Первым шагом, предворяющим созданию в Челябинской области программы мероприятий, призванных модернизировать практику ранней диагностики злокачественных новообразований визуальных локализаций женской репродуктивной системы, стал анализ кадрового и квалификационного потенциала сотрудников первичной медико-санитарной помощи, которые принимают участие в начальной диагностике названных злокачественных новообразований [8]. Обращает на себя внимание низкий уровень онкологической грамотности, выявленный в результате проведенного исследования. Визуально распознать РШМ способны только 34,0% акушеров-гинекологов, ведущих амбулаторный прием, и 30,5% фельдшеров смотровых кабинетов, а также каждый шестой (14,7%) врач общей практики.

В случае с РМЖ показатели еще ниже: заподозрить опухоль могут лишь 12,7% акушеров-гинекологов и 16,6% фельдшеров смотровых кабинетов [9]. Курсы повышения квалификации как одного из основных способов решения проблемы низкого уровня профессиональной подготовки медицинского персонала в случае с онкологическими заболеваниями недостаточно, поскольку в данной ситуации не учитывается скорость прогрессирования злокачественных новообразований и перехода их в поздние стадии, что осложняет поиск подходов к комплексной терапии. Если проблему онкологической грамотности медработников решать лишь таким образом, жизнь пациентов будет поставлена под угрозу [10].

**Цель исследования** — повысить уровень выявления злокачественных новообразований молочной железы и шейки матки на ранних стадиях с привлечением онкологов территориальных поликлиник к первичной диагностике.

## Материал и методы

Для проведения организационного эксперимента в 2018 г. был выбран один из сельских муниципальных районов Челябинской области, отвечающий ряду требований:

- поликлиника центральной районной больницы (ЦРБ) должна иметь смотровой кабинет и быть укомплектована должностью врача-онколога первичного онкологического кабинета;
- территория района должна демонстрировать показатели заболеваемости РШМ и РМЖ ниже средних по сельским муниципальным районам области, но их динамика за пятилетний период с 2013 по 2017 г., предшествующий реализации предложенной модели, не должна принципиально отличаться от динамики средних показателей по сельским районам, когда предполагаются недовыявление и недоучет обозначенной патологии;
- показатели запущенности за тот же период должны быть выше средних показателей для соответствующей группы территорий.

Полнее других сформулированным требованиям отвечали Кунашакский сельский муниципальный район и Кунашакская ЦРБ. В табл. 1 отражена онкологическая эпидемиологическая ситуация в районе накануне организационного эксперимента.

Общая численность женщин фертильного возраста в Кунашакском районе в 2018 г. составила 6031 человек, и все они были обследованы в течение года либо на медицинских осмотрах, либо при обращении в поликлинику на предмет выявления злокачественных новообразований визуальных локализаций.

Учитывая, что РШМ и РМЖ относятся к злокачественным новообразованиям визуальных локализаций,

A.V. Vazhenin<sup>1</sup>, N.V. Voroshina<sup>1</sup>, A.S. Domozhirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Institution of Health of the Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology), Moscow, Russian Federation

## Organizational Aspects of Improving Primary Diagnostic malignant Neoplasms of Visual Localizations in the Rural Municipal Area

**Background.** The proportion of malignant neoplasms detected at the III–IV stages of the disease in Chelyabinsk region is large and 43.9%. Breast cancer in 2018 was detected at stages III–IV at 24% and cervical cancer at 51.14%. Despite the fact that malignant neoplasms of vulva and vagina are diagnosed annually in isolated cases, the level of neglect reaches 66.7 and 100% respectively, which makes it necessary to develop organizational measures. **Aims** — to increase the level of detection of visual localities OF female reproductive system organs in the early stages with the involvement of oncologists of regional clinics in the primary diagnosis. **Materials and methods.** Patients with malignant neoplasms of the reproductive system of visual localizations, first identified in the examining cabinet of the polyclinic of the central district hospital, geographically located and functionally subordinate oncologist of the rural municipal district. Comparative assessment of early detection of tumors in an area with high breast cancer and cervical cancer and results following the introduction of a new organizational structure. **Results.** Patients with malignant neoplasms of the reproductive system of visual localizations, first identified in the examining cabinet of the polyclinic of the central district hospital, geographically located and functionally subordinate oncologist of the rural municipal district. Comparative assessment of early detection of tumors in an area with high breast cancer and cervical cancer and results following the introduction of a new organizational structure. **Conclusions.** The involvement of oncologist of territorial polyclinics to participate in preventive examinations, which were previously within the competence of the medical assistant of the “Examining Cabinet”, during the first year of work increased detection and reduced the incidence of breast and cervical cancer by 8.3 and 3.7% respectively. The creation of the “Breast Pathology Center” in the regional oncology center, at the third level of specialized medical care on the profile of oncology, allowed to reduce the frequency of malignancy of benign and pre-cancer breast diseases.

**Keywords:** cervical cancer, breast cancer, examining cabinet

**For citation:** Vazhenin AV, Voroshina NV, Domozhirova AS. Organizational Aspects of Improving Primary Diagnostic malignant Neoplasms of Visual Localizations in the Rural Municipal Area. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):234–239. doi: 10.15690/vramn1322.

**Таблица 1.** Отдельные показатели онкоэпидемиологической ситуации и состояния онкологической помощи в Кунашакском районе Челябинской области при злокачественных новообразованиях молочной железы и шейки матки в среднем за 2013–2017 гг.

Злокачественные новообразования	Показатель			
	Заболеваемость, на 100 тыс.	Смертность, на 100 тыс.	Доля запущенных форм, %	Выявление на профосмотрах, %
Рак молочной железы	64,7	25,5	40,1	24,3
Рак шейки матки	23,5	9,2	55,1	25,1

основной метод ранней диагностики на первом уровне специализированной медицинской помощи по профилю онкология, т.е. районным онкологом, при подозрении на опухоль — визуальный осмотр с пальпацией молочной железы и/или взятие мазка шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования в момент обращения женщины в смотровой кабинет.

Далее уже врач-онколог в этот же день определял план обследования данной категории пациенток. Консультация онколога в день обращения в смотровой кабинет позволяет в кратчайшие сроки направить пациенток для консультации и обследования в учреждения второго или третьего уровней. Пациентки с подозрением на злокачественные новообразования молочных желез направлялись в ГБУЗ «Челябинский центр онкологии и ядерной медицины» в Центр диагностики и лечения опухолей молочных желез — для пациентов сельских муниципальных образований это второй и третий уровни диагностики и комплексного подхода в лечении. Для верификации диагноза используются современные технические возможности и методики: томография молочных желез, маммография, трепанобиопсии под контролем ультразвуковой диагностики, вакуум-аспирация под контролем ультразвуковой диагностики и вакуум-аспирация под контролем маммографии. При подтверждении диагноза РМЖ в течение 10 дней выполнялось иммуно-гистохимическое исследование опухоли. Наличие в полном объеме клинической информации позволяет провести консилиум в составе онколога, радиолога и химиотерапевта и определить план лечения с персональным подходом для каждой пациентки.

Пациентки с подозрением на рак шейки матки направлялись в гинекологическое отделение ЦРБ для проведения биопсии шейки матки с целью верификации опухоли. После подтверждения диагноза консультация онколога-гинеколога и дополнительное обследование проводились в ГБУЗ «Челябинский центр онкологии и ядерной медицины».

Анализ статистической закономерности выполнялся с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics Base 22.0. Для выявления статистической значимости различий и сходства показателей сравниваемых групп рассчитывался непараметрический критерий Вилкоксона–Уайта для несвязанных совокупностей (T). Случайность либо значимость изменений уровней показателей заболеваемости в динамике определялась посредством критерия итераций (Z).

### Результаты и обсуждение

В Челябинской области в середине 2000-х годов были произведены масштабные изменения в организации работы смотровых кабинетов, в чем регион был пионером относительно других территорий. Функционирование кабинетов регламентировала новая нормативная докумен-

тация. В 2010 г. практика организации смотровых кабинетов в разных регионах России была суммирована в ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» и нашла отражение в методических рекомендациях [4]. Основным сотрудником смотрового кабинета, согласно рекомендациям, является фельдшер, который подчиняется заведующему отделением профилактики, имеющему, как правило, сертификат терапевта. При этом врачи-онкологи, состоящие в штате всех городских поликлиник и сельских ЦРБ, к процессу первичной диагностики злокачественных новообразований в смотровых кабинетах не привлечены, хотя в большинстве случаев не имеют на амбулаторном приеме необходимой нагрузки, соответствующей занятым должностям.

Изменение сложившейся ситуации было предложено в экспериментальной организационной модели, где первичное диагностическое обследование на предмет обнаружения злокачественных новообразований выполнялось силами фельдшера, прошедшего подготовку по выявлению опухолей визуальных локализаций, и онколога. Эксперимент возглавил заместитель главного врача по поликлинической части Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины.

Данная экспериментальная модель предполагает создание кабинета первичной диагностики и диспансеризации пациентов со злокачественными новообразованиями (Кабинет), который объединял кабинет онколога, выполнявшего общее руководство, и смотровой кабинет. Располагается Кабинет в двух смежных комнатах с отдельными входами/выходами в коридор поликлиники. В одной из них фельдшер принимает пациентов в соответствии с функционалом смотрового кабинета, в другой онколог ведет амбулаторный прием. Если у фельдшера во время осмотра пациента возникают подозрения относительно злокачественных новообразований, он обращается к онкологу и передает ему пациента. При установлении злокачественного новообразования медицинская сестра оформляет документацию, помогает при сборе материала для исследований и согласовывает с врачом дальнейшую маршрутизацию больного.

В связи с экспериментом предполагалось повышение эффективности первичной диагностики и уменьшение частоты запущенных случаев злокачественных новообразований как РШМ и РМЖ, так и других локализаций, упомянутых приказом Минздрава РФ от 19.04.1999 № 135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра». Начало эксперименту положил приказ главного врача ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» от 11.12.2017 № 1201 «О проведении организационного эксперимента по совершенствованию диагностики злокачественных новообразований визуальных локализаций».

Уровень выявляемости злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, имеющих визуальную локализацию, в экспериментальном районе (см. пункт «Материал и методы») достоверно ( $T < T_{05}$ )

**Таблица 2.** Заболеваемость злокачественными новообразованиями визуальных локализаций репродуктивной системы у женщин фертильного возраста в разрезе сравниваемых территорий, 2013–2017 гг., на 100 тыс. женщин фертильного возраста

Территория	2013	2014	2015	2016	2017
Кунашакский сельский муниципальный район	54,8	52,0	52,5	55,4	53,3
Другие сельские муниципальные районы	65,5	50,0	64,4	90,0	64,8

ниже, чем в среднем по сельским муниципальным районам. При этом его динамика за пятилетний период (2013–2017 гг.) значимо не отличается от динамики средних показателей сельских муниципальных районов ( $r = +0,83 \pm 0,01$ ) (табл. 2).

Важное отличие выявляемости в Кунашакском районе состоит в том, что в среднем частота запущенных случаев РМЖ и РШМ, обнаруживаемых на III–IV стадиях, достоверно ( $T < T_{05}$ ) выше, чем средний показатель сельских муниципальных районов области (рис. 1).

Кабинет был организован в территориальной поликлинике Кунашакской Центральной районной больницы. Работа Кабинета как первого уровня первичной специализированной медицинской помощи по профилю «онкология» регламентировалась отдельными Положением и Стандартом оснащения.

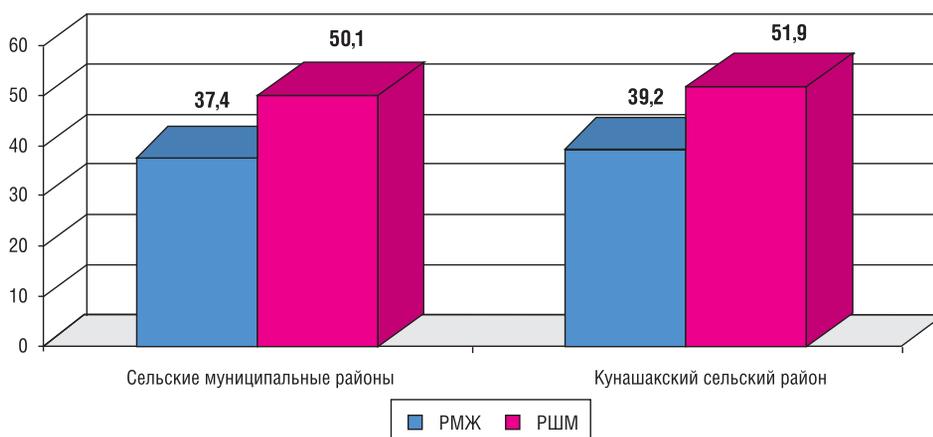
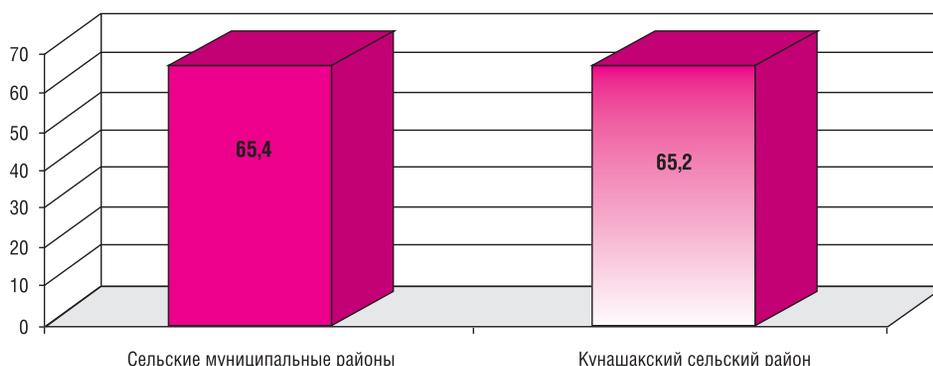
Являясь структурным подразделением поликлиники, Кабинет призван решать следующие задачи:

- проводить профилактические осмотры населения с целью ранней диагностики и диспансерное наблюдение пациентов со злокачественными новообразованиями и предраковыми заболеваниями;
- обеспечивать пациентов консультативной и диагностической помощью;

- выполнять своевременную последующую маршрутизацию онкологических больных.

В процессе деятельности Кабинета практически сразу обнаружилась проблема — нарушенное распределение пациентов по двум направлениям (медицинский осмотр и прием онколога) из-за того, что многим женщинам, обратившимся в смотровой кабинет, требовался осмотр онколога. В связи с этим нагрузка на врача-онколога значительно увеличилась, но сократились маршрут пациентки и время для постановки диагноза. Также уменьшилось количество обращений пациенток до начала специализированного лечения: у пациенток с РМЖ время от первого обращения до начала специализированного лечения сократилось с 35 до 14 дней; у пациенток с РШМ от первого обращения до госпитализации на лечение в онкологический центр — с 26 до 16 дней.

За год функционирования Кабинета выявляемость злокачественных новообразований визуальных локализаций репродуктивной системы у женщин фертильного возраста в Кунашакском районе увеличилась до 65,2 на 100 тыс. соответствующего контингента, тем самым ее показатели приблизились ( $T > T_{05}$ ) к среднему уровню выявляемости данных форм злокачественных новообразований в сельских муниципальных районах (рис. 2).

**Рис. 1.** Средний уровень выявления III и IV стадий РМЖ и РШМ у женщин фертильного возраста в разрезе сравниваемых территорий, 2013–2017 гг., %**Рис. 2.** Выявляемость злокачественных новообразований визуальных локализаций репродуктивной системы у женщин фертильного возраста в разрезе изучаемых территорий, 2018 г., на 100 тыс. женщин фертильного возраста

**Таблица 3.** Выявление РМЖ и РШМ III и IV стадий в 2018 г. в разрезе изучаемых территорий, %

Территория	РМЖ		РШМ	
	III стадия	IV стадия	III стадия	IV стадия
Кунашакский сельский муниципальный район	30,9	5,0	46,1	2,9
Сельские муниципальные районы	29,0	8,5	48,0	3,3

Повышение качества диагностики не только увеличило выявляемость злокачественных новообразований, но и уменьшило частоту запущенных случаев РМЖ и РШМ (табл. 3). Так, доля III и IV стадий РМЖ достоверно ( $T < T_{05}$ ) сократилась по сравнению и с показателями района за пятилетний (2013–2017 гг.) период, и с показателями сельских муниципальных районов Челябинской области в 2018 г.

Обращает на себя внимание, что в среднем по районам области частота запущенных случаев РМЖ несколько увеличилась на 0,1%, а в Кунашакском районе — напротив, уменьшилась на 8,4%.

По частоте запущенных случаев РШМ продолжает опережать РМЖ, но имеет схожую динамику изменения показателей. Так, в Кунашакском районе доля III–IV стадий РШМ достоверно сократилась по сравнению и с пятилетним (2013–2017 гг.) периодом — 49,0 и 51,9% соответственно, и со средним показателем сельских районов области, составившим в 2018 г. 51,3%. Также, как и в случае с запущенностью РМЖ, этот показатель для РШМ в среднем по сельским районам вырос на 2,4%, а в Кунашакском — напротив, снизился на 5,6%.

Работа Кабинета оказалась недоступной многим женщинам фертильного возраста со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов, поскольку эти пациентки часто обращаются сразу в женскую консультацию. С тем чтобы охватить и эту часть контингента, улучшив таким образом выявляемость соответствующих форм злокачественных новообразований, было решено повысить онкологическую компетентность акушера-гинеколога путем обучения на цикле повышения квалификации по онкогинекологии. Пройдя обучение в объеме 72 ч, врач начал вести прием лишь с конца декабря 2018 г. По этой причине показатели запущенности за указанный год не претерпели изменений.

В ходе организационного эксперимента обнаружилось и то, что в Кунашакском районе женщин фертильного возраста, имеющих доброкачественные и предраковые заболевания молочной железы, в 2–3 раза больше, чем с РМЖ. Однако они находятся вне системы онкологической помощи — им зачастую недоступно полноценное лечение и наблюдение. Чтобы решить выявленную проблему и улучшить раннюю диагностику РМЖ, в Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины, который для жителей Кунашакского района является медицинским учреждением одновременно второго и третьего уровней для оказания специализированной медицинской онкологической помощи, был создан Центр патологии молочной железы (Центр).

Улучшение качества диагностики и оказания помощи женщинам, имеющим доброкачественные опухоли и предраковые заболевания молочной железы, их правильная маршрутизация — это основные цели создания Центра. Его деятельность регламентирована специально

разработанным Положением и Стандартом оснащения. В Центре, функционирующем с ноября 2018 г., в течение полугода помощь получили 1190 пациенток. В процессе ее оказания было выполнено 195 томографий молочных желез, 545 маммографий (ММГ), 433 трепанобиопсии под контролем ультразвуковой диагностики (УЗДГ), 11 вакуум-аспираций под контролем УЗДГ и 6 вакуум-аспираций под контролем ММГ.

### Заключение

Организационный эксперимент по модернизации практики ранней диагностики злокачественных новообразований РШМ и РМЖ позволяет сделать несколько предварительных выводов.

Во-первых, участие врача-онколога территориальной поликлиники в профилактических осмотрах совместно с фельдшером смотрового кабинета только за год работы увеличило выявляемость злокачественных новообразований визуальных локализаций и уменьшило частоту запущенных случаев РМЖ и РШМ на 8,3 и 3,7% соответственно.

Во-вторых, не подлежит сомнению необходимость включения в штат женской консультации акушера-гинеколога, имеющего дополнительную специализацию по онкогинекологии, или повышения квалификации по этим вопросам уже работающих там врачей.

В-третьих, создание Центра патологии молочной железы на третьем уровне специализированной медицинской онкологической помощи позволило сократить время маршрутизации пациентки от первичного обращения до обследования и лечения в специализированном центре до 14 дней, что соответствует порядкам оказания специализированной помощи по профилю «онкология».

Для подтверждения первых положительных результатов, зафиксированных в 2018 г., наблюдение будет продолжено в последующие годы. По итогам работы в первом полугодии 2019 г. установленные ранее тенденции сохранились.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** А.В. Важенин — концепция и дизайн исследования, одобрение направления рукописи на публикацию; Н.В. Ворошина — сбор материала, статистическая обработка, написание статьи; А.С. Доможирова — научная интерпретация и редактирование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Важенин А.В., Доможирова А.С., Пшиченко С.В. *Эпидемиологические особенности онкологической ситуации Челябинской области и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2015 году.* — Челябинск, 2015. — 69 с. [Vazhenin AV, Domozhirova AS, Pshichenko SV. *Epidemiologicheskie osobennosti onkologicheskoy situacii Chelyabinskoy oblasti i pokazateli sostoyaniya onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu v Chelyabinskoy oblasti v 2015 godu.* Chelyabinsk; 2015:69. (In Russ).]
2. Важенин А.В., Доможирова А.С., Аксенова И.А. *Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2017 году.* — Челябинск, 2018. — 88 с. [Vazhenin AV, Domozhirova AS, Aksenova IA. *Epidemiologicheskie osobennosti onkologicheskoy situacii i pokazateli sostoyaniya onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu v Chelyabinskoy oblasti v 2017 godu.* Chelyabinsk; 2018:88. (In Russ).]
3. Важенин А.В., Доможирова А.С., Аксенова И.А., Ратнер Е.В. *Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2018 году.* — Челябинск, 2019. — 84 с. [Vazhenin AV, Domozhirova AS, Aksenova IA, Ratner EV. *Epidemiologicheskie osobennosti onkologicheskoy situacii i pokazateli sostoyaniya onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu v Chelyabinskoy oblasti v 2018 godu.* Chelyabinsk; 2019:84. (In Russ).]
4. Huh WK, Ault KA, Chelmow D. Use of primary high-risk human papilloma virus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):178–182. doi: 10.1097/AOG.0000000000000669.
5. Кривонос О.В., Чиссов В.И., Старинский В.В. *Роль и задачи смотрового кабинета поликлиники как этапа в организации профилактических мероприятий, направленных на совершенствование онкологической помощи населению.* — М., 2010. — 34 с. [Krivonos OV, Chissov VI, Starinskij VV. *Rol' i zadachi smotrovogo kabineta polikliniky kak etapa v organizacii profilakticheskikh meropriyatij, napravlennykh na sovershenstvovanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu.* Moskva; 2010, 34 s. (In Russ).]
6. Черенков В.Г., Петров А.Б., Александрова И.В. Рак вульвы: современные методы диагностики и хирургического лечения // *Вопросы онкологии.* — 2016. — № 62 (4). — С. 508–511. [Cherenkov VG, Petrov AB, Aleksandrova IV. Cancer of the vulva: modern methods of diagnostics and surgical treatment. *Problems in oncology*, 2016;62(4):508–511. (In Russ).]
7. Хмелевский Е.В. Лучевая терапия при раке молочной железы // Каприн А.Д., Рожкова Н.И. (ред.). *Маммология: национальное руководство.* — М., 2016. — С. 375–390. [Hmelevskij EV. Radiation therapy for breast cancer. Ed. by Kaprin AD, Rozhkova NI. *Mammology: national guide.* Moscow; 2016:375–390. (In Russ).]
8. Ворошина Н.В., Важенин А.В., Тюков Ю.А. Эффективность системы выявления злокачественных новообразований молочных желез и шейки матки по оценке женщин фертильного возраста // *Уральский медицинский журнал.* — 2019. — № 4 (172). — С. 91–95. [Voroshina NV, Vazhenin AV, Tyukov YuA. The opinion of patients about the timeliness and efficiency of diagnosis of malignant tumors of visual localization in the female reproductive system. *Ural medical journal.* 2019;4(172):91–95. (In Russ).]
9. Тюков Ю.А., Маркина А.Ю., Матвеева Е.С., Ворошина Н.В. Особенности выявляемости злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин фертильного возраста // *Дневник Казанской медицинской школы.* — 2017. — IV (XVIII). — С. 114–115. [Tyukov YuA, Markina AYu, Matveeva ES, Voroshina NV. Features detection of malignant tumors of the reproductive system in women of childbearing age. *Diary of the Kazan medical school.* 2017;IV(XVIII):114–115. (In Russ).]
10. Важенин А.В., Доможирова А.С., Аксенова И.А., Новикова Т.С. *Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2016 году.* — Челябинск, 2017. — 83 с. [Vazhenin AV, Domozhirova AS, Aksenova IA, Novikova TS. *Epidemiologicheskie osobennosti onkologicheskoy situacii i pokazateli sostoyaniya onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu v Chelyabinskoy oblasti v 2016 godu.* Chelyabinsk, 2017:83. (In Russ).]

239

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ворошина Наталья Владимировна** [Nataliya V. Voroshina]; адрес: 454087, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42, Россия [address: 42 Blucher str., 454087, Chelyabinsk, Russia]; e-mail: natalyavoroshina67@gmail.com, SPIN-код: 1809-3712, ORCID: 0000-0003-0793-6867

**Важенин Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Andrey V. Vazhenin, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: onco74@chelonco.ru, SPIN-код: 1350-9411, ORCID: 0000-0002-7807-8479

**Доможирова Алла Сергеевна**, д.м.н. [Alla S. Domozhirova, MD]; e-mail: 2356563@mail.ru, SPIN-код: 2715-4236, ORCID: 0000-0003-0806-3164

Т.А. Гребенникова, Т.Т. Цориев,  
Ю.Р. Воробьева, Ж.Е. Белая

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России,  
Москва, Российская Федерация

## Остеосаркопения: патогенез, диагностика и возможности терапии

*Остеосаркопения, выделенная как отдельный синдром относительно недавно, в 2009 г., представляет собой сочетание саркопении и остеопении или остеопороза. Остеосаркопения развивается преимущественно в пожилом возрасте, приводит к снижению качества жизни пациентов, повышению риска падений и патологических переломов у ослабленных пациентов. При этом пациенты с остеосаркопенией имеют худшие показатели физических функций по сравнению с лицами, страдающими лишь одним из компонентов синдрома. Важную роль в профилактике остеосаркопении играют образ жизни пациентов, соблюдение режима питания с потреблением адекватного количества белка, расширение физической активности, превентивное назначение препаратов кальция и витамина D. В статье суммированы данные о распространенности, патогенезе, факторах риска остеосаркопении, приведены диагностические критерии заболевания и подробно рассмотрены направления медикаментозной терапии.*

**Ключевые слова:** остеосаркопения, остеопороз, остеопения, саркопения, падения, деносумаб

**Для цитирования:** Гребенникова Т.А., Цориев Т.Т., Воробьева Ю.Р., Белая Ж.Е. Остеосаркопения: патогенез, диагностика и возможности терапии. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):240–249. doi: 10.15690/vramn1243.

240

### Введение

Увеличение средней продолжительности жизни населения планеты приводит к повышению распространенности заболеваний, связанных со старением организма. Саркопения и остеопения/остеопороз представляют собой хронические заболевания, которые часто диагностируются у ослабленных пожилых пациентов.

Термин «саркопения» был предложен в 1988 г. для обозначения дефицита мышечной массы [1]. В 2009 г. создана Европейская рабочая группа по изучению саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP), которая в 2010 г. выпустила консенсус по диагностике заболевания, где саркопения рассматривалась в аспекте уменьшения не только мышечной массы, но и мышечной силы [2]. Спустя 10 лет с учетом имеющихся результатов исследований некоторые положения были пересмотрены. Так, было изменено само определение саркопении: «прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышением вероятности неблагоприятных событий, включая падения, переломы, ограничение физических

возможностей и смерть» [3]. На первый план теперь выходит оценка именно мышечной силы как лучшего прогностического фактора неблагоприятных исходов.

Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [4]. Дифференциальная диагностика между остеопенией и остеопорозом основывается на результатах остеоденситометрии, при которой значения T-критерия от  $-1,0$  до  $-2,5$  SD относятся к остеопении, а  $-2,5$  SD и менее рассматриваются как остеопороз.

Саркопения и остеопения имеют общие факторы риска и механизмы развития, что связано с наличием взаимосвязи между мио- и остеогенезом. Концепция «костно-мышечной единицы» естественным образом предполагает, что нарушение функции одного из звеньев этого комплекса неизбежно сказывается на другом. В связи с этим геронтологами Нилом Бинкли и Бьорном Бюрингом в 2009 г. был предложен новый термин — «остеосаркопения», обозначающий сочетание проявлений обоих патологических состояний: низкотравмати-

T.A. Grebennikova, T.T. Tsoriev, Yu.R. Vorobyova, Zh.E. Belaya

The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

## Osteosarcopenia: Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Approaches

*Osteosarcopenia was identified as a separate syndrome in 2009, and is defined as a combination of sarcopenia and osteopenia/osteoporosis. Osteosarcopenia develops mainly in old age, leads to a decrease in quality of life, an increased risk of falls and low-traumatic fractures. Patients with osteosarcopenia have worse indicators of physical functions, compared with people suffering from only one of the components of the syndrome. An important role in the osteosarcopenia prevention is played by the lifestyle of patients, Adherence to diet with the consumption of adequate amount of protein, physical activity and preventive prescription of calcium and vitamin D are important for osteosarcopenia prevention. The article summarizes data on the prevalence, pathogenesis and risk factors of osteosarcopenia, provides diagnostic criteria for the disease and discusses therapeutic approaches.*

**Keywords:** osteosarcopenia, osteoporosis, osteopenia, sarcopenia, falls, denosumab.

**For citation:** Grebennikova TA, Tsoriev TT, Vorobyova YuR, Belaya ZhE. Osteosarcopenia: Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):240–249. doi: 10.15690/vramn1243.

ческие переломы, возникающие при падениях, которые происходят вследствие ослабленности возрастными изменениями скелетной мускулатуры [5]. Пожилые люди с остеосаркопенией имеют худшие показатели физических функций и больше подвержены переломам, кроме того, смертность у них выше по сравнению с лицами, страдающими лишь одним из компонентов синдрома [6]. Следовательно, для профилактики развития переломов необходима оценка мышечной силы и массы для исключения саркопении, а при выявлении остеосаркопении лечение должно быть направлено как на укрепление скелета, так и на развитие мышц.

### Эпидемиология

Набор пика костной массы происходит к 30 годам, после чего отмечается постепенное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК). Подсчитано, что с 30 до 70 лет потеря костной массы может составлять 30%, причем более серьезные изменения происходят у женщин в постменопаузе [7]. Согласно данным Национального исследования здоровья и питания III (NHANES III), в США насчитывается более 40 млн людей с остеопенией [8], подобная распространенность наблюдается и в России — около 20 млн человек [9]. В отличие от костной, мышечная масса достигает своего пика раньше — в возрасте около 25 лет. К 50 годам она уменьшается примерно на 5%, после чего ежегодная потеря составляет 1–2%, что в итоге к 80 годам приводит к уменьшению мышечной массы на 30% [10]. Предполагается, что распространенность саркопении с клинически значимыми проявлениями составляет 13% у лиц в возрасте 60–70 лет и 50% у лиц старше 80 лет [2]. EWGSOP было подсчитано, что распространенность данного заболевания среди населения составляет до 33% [11]. Таким образом, саркопения (отвечающая диагностическим критериям — см. раздел «Диагностика») в настоящее время затрагивает около 50 млн человек во всем мире и в течение следующих 40 лет может развиться у более чем 200 млн [2].

Остеосаркопения — недавно введенное понятие, поэтому сравнительно мало исследований, оценивающих ее эпидемиологию. В Италии было установлено,

что из 300 женщин с переломами у 58% имелась саркопения [12]. В другом исследовании, проведенном в Великобритании, было показано, что у женщин в постменопаузе распространенность саркопении составляла 25% среди пациенток с остеопенией и 50% — среди пациенток с остеопорозом [6].

### Патофизиология

В развитии остеосаркопении главную роль, конечно, играют возрастные изменения в костной и мышечной тканях. Тем не менее имеются и другие факторы риска (табл. 1), которые могут усугублять течение остеосаркопении, поэтому их необходимо учитывать при подборе терапии [13]. Так, например, женский пол предрасполагает к развитию остеосаркопении. Это связано с тем, что мужчины к 30 годам набирают более высокий пик как костной (на 25%), так и мышечной (на 40%) массы, при этом мышечная сила мужчин на 60% больше по сравнению с женщинами. Более высокая МПК объясняется антропометрическими параметрами: мужчины в среднем на 8% выше женщин, их кости крупнее, что влияет на результаты денситометрического исследования [14]. Снижение уровня половых гормонов в пожилом возрасте как у женщин, так и мужчин является фактором развития остеосаркопении [15]. Так, тестостерон за счет воздействия на фибробласты посредством активации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и частичного влияния на дофаминергические рецепторы способствует повышению мышечной и соответственно костной массы [16]. Эстрогены также способствуют возрастанию МПК за счет увеличения преимущественно кортикальной костной ткани. Поэтому восполнение дефицита половых гормонов рассматривается в качестве одной из стратегий профилактики остеосаркопении.

Выделяют первичную остеосаркопению, связанную со старением организма, и вторичную вследствие наличия системных заболеваний (ХОБЛ, ВИЧ-инфекция и др.), которая может развиваться у лиц молодого возраста. К наиболее частым причинам вторичной остеосаркопении относятся прием глюкокортикоидных гормонов и сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). Патогенетические

Таблица 1. Факторы риска остеосаркопении

Остеопороз (osteopenia)	Саркопения	Остеопороз + саркопения
Европеоидная или монголоидная раса. Низкотравматические переломы в анамнезе	Низкий уровень белка крови (альбумина). Прием ингибиторов АПФ. Инсульт. Дислипидемия	Возраст. Женский пол. Генетическая предрасположенность и другие факторы, связанные с наследственностью. Низкая масса тела. Ожирение. Сидячий образ жизни / малоподвижность. Курение. Высокое потребление алкоголя. Прием глюкокортикостероидов. Низкое потребление продуктов с достаточным содержанием кальция и белка. Низкий уровень витамина D. Гипогонадизм (для мужчин). Менопауза (для женщин). Гиперпаратиреоз. Низкий уровень гормона роста. Ревматоидный артрит. Хроническая болезнь почек. Проживание в доме престарелых

механизмы влияния данных патологических состояний до конца не изучены и представляют особый интерес для научных изысканий. Остеосаркопения — мультифакторное заболевание, развивающееся вследствие патологических механических, эндокринных, паракринных воздействий на костно-мышечную единицу. Среди гормональных факторов важную роль играют ИФР-1, половые гормоны, витамин D, изменение концентрации которых рассматривается в качестве звеньев патогенеза. Например, соматотропный гормон (СТГ) и ИФР-1 являются ключевыми регуляторами роста костей и мышц, опосредуя свои эффекты через несколько сигнальных путей, в связи с чем терапия гормоном роста рассматривалась в качестве метода лечения остеосаркопии. Кроме того, проводились пилотные исследования экспрессии генов с изучением эпигенетических механизмов патогенеза при эндокринных заболеваниях: акромегалии (характеризующейся избытком СТГ и ИФР-1) и болезни Иценко—Кушинга (которая рассматривалась как модель глюкокортикоидного остеопороза) [17, 18]. У пациентов с данными патологиями также изучалось содержание гормоноподобных соединений (фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23), остеокальцина, иризина, интерлейкина 6 (ИЛ-6), декорина, миостатина), продуцируемых костной и мышечной тканью [19]. Подобных работ как при первичной, так и вторичной остеосаркопии с каждым годом становится все больше, что в будущем, вероятно, позволит подробно объяснить пути взаимодействия между мио- и остеогенезом.

Сниженная физическая активность является доказанным фактором риска как остеопороза, так и саркопии у пожилых пациентов [20]. Это связано с тем, что при мышечных сокращениях, помимо увеличения мышечной массы, происходит ряд других важных изменений, в первую очередь в гуморальной регуляции костного ремоделирования: благодаря выделению в кровотоки ИЛ-6 происходит активация остеокальцина, и наоборот, выделение костной тканью биоактивного остеокальцина вызывает повышение секреции миоцитами ИЛ-6, усиливает потребление глюкозы и свободных жирных кислот мышцами и, как следствие, индуцирует гипертрофию мышечных волокон [21]. Кроме того, растяжение коллагеновых волокон и надкостницы, изменение механического давления (даже незначительное) на различные участки скелета и интенсивности кровоснабжения в подвергаемых нагрузке костях также оказывают влияние на обменные и репаративные процессы в костной и мышечной тканях [22–24]. С возрастом физическая активность, как правило, снижается, и большую часть времени пожилые пациенты ведут сидячий образ жизни. Кроме того, снижается калорийность рациона питания, уменьшается потребление белка, часто отмечается дефицит витамина D, что совокупно и по отдельности способствует снижению мышечной и костной массы. Также необходимо учитывать и негативное влияние потребления алкоголя и курения на мышечную и костную ткани [25].

### Диагностика

Диагностика остеосаркопии в целом не представляет особой сложности, так как заключается в подтверждении одновременного наличия у пациента обеих составляющих — остеопороза (osteopenia) и саркопии.

Остеопения и остеопороз устанавливаются в соответствии с критериями ВОЗ в ходе проведения рентге-

новской остеоденситометрии по отклонениям значений T-критерия МПК от среднего значения для молодых здоровых лиц  $\leq -1,0SD$  для остеопении и  $\leq -2,5SD$  для остеопороза соответственно [26]. Кроме того, к критериям диагностики остеопороза помимо снижения МПК относят наличие патологических переломов крупных костей скелета (тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела предплечья, хирургической шейки плечевой кости) и/или высокую индивидуальную 10-летнюю вероятность основных патологических переломов (согласно алгоритму FRAX®) [4].

Саркопения же представляет собой прогрессирующее патологическое снижение силы и массы скелетных мышц, которое превышает ожидаемое в процессе старения организма. Для скрининга саркопии используются опросник SARC-F (из пяти вопросов) или формула Ишии [27], включающая в себя возраст, окружность голени в области максимальной толщины икроножной мышцы и силу сжатия кисти.

Критериям диагностики саркопии являются:

- 1) низкая мышечная сила — оценивается по силе сжатия кисти с помощью динамометра (пороговое значение для подтверждения снижения мышечной силы — менее 27 кг (или деканьютонов для некоторых динамометров) для мужчин и менее 16 кг для женщин) или по результатам теста подъема со стула (затрачивание более >15 с на пять вставаний);
- 2) снижение мышечной массы — оценивается путем измерения мышечной массы конечностей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (osteodensitometry). Пороговое значение — менее 20 кг для мужчин и менее 15 кг для женщин;
- 3) снижение функциональных возможностей — оценивается по скорости ходьбы (устанавливается при значении  $\leq 0,8$  м/с), по краткой батарее тестов физического функционирования — КБТФФ (при соответствии 8 п. и менее), по тесту «встань и иди» на время (затрачивание 20 с и более), по ходьбе на 400 м (6 мин и более (незавершение теста в заданное время)).

Диагноз может быть установлен, если имеются два и более указанных признака [3]. Для измерения этих параметров в настоящее время используются различные инструменты: функциональные тесты, инструментальные методы, опросники (табл. 2). EWGSOP также предлагает алгоритм для диагностики и определения тяжести саркопии (рис. 1), который представляется достаточно удобным для использования в рутинной клинической практике, а также рекомендуется для применения в научных исследованиях [3].

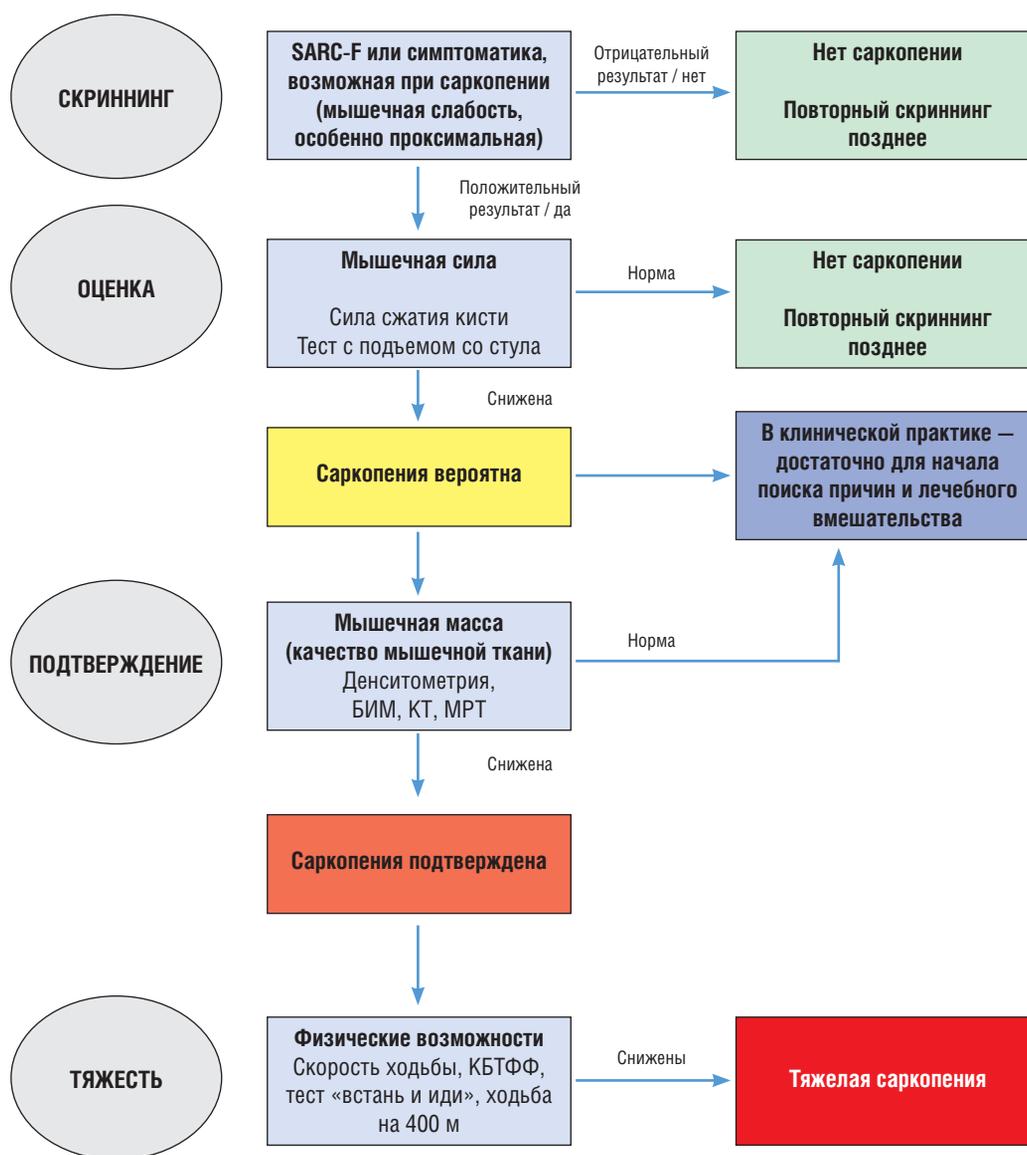
### Немедикаментозная терапия

Набор пика костной массы детерминирован генетически, в то время как потеря костной и мышечной массы связана с факторами окружающей среды. Из них особенно хорошо изучено негативное влияние употребления алкоголя и курения. В настоящее время убедительных данных о положительном эффекте от прекращения курения не получено, однако по результатам метаанализа спустя 10 лет отмечалось снижение риска перелома шейки бедренной кости [28].

В рамках немедикаментозного лечения остеосаркопии основное место занимают рекомендации по питанию и физической активности. Было выяснено, что физические упражнения являются стимулом для синтеза белков

**Таблица 2.** Клинические методы для измерения мышечной силы, мышечной массы и функциональных возможностей при саркопении (согласно рекомендациям Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей, EWGSOP2)

Показатель	Метод
Мышечная сила	Сила сжатия кисти. Тест с подъемом со стула
Мышечная масса (качество мышечной ткани)	Мышечная масса конечностей по результатам денситометрии. Мышечная масса тела, рассчитанная при биоимпедансометрии. Срез поясничного пояса при МСКТ или МРТ
Функциональные возможности	Скорость ходьбы. КБТФФ



**Рис. 1.** Саркопения: алгоритм EWGSOP2 для скрининга, диагностики и количественной оценки тяжести в клинической практике (адаптировано из Cruz-Jentoff, et al.): БИМ — биоимпедансометрия; КБТФФ — краткая батарея тестов физического функционирования

мышечной ткани, а регулярная физическая активность не менее трех раз в неделю в течение, как минимум, 20 мин может значительно повысить мышечную и костную массу, увеличить мышечную силу, предотвращая падения и переломы у пожилых людей [11, 29]. Вместе с тем адекватное потребление кальция, витамина D, белка

представляет важным в лечении пациентов как с остеопенией, так и с саркопенией.

В отношении оптимального потребления кальция для профилактики потери МПК и роли дефицита кальция в патогенезе остеопороза долгое время велись дискуссии. Действительно независимо от возраста избыточное

потребление кальция способствует повышению МПК, однако не обязательно приводит к снижению риска переломов и может вызывать развитие мочекаменной болезни [30]. Для пожилых людей суточная норма потребления кальция составляет 1000–1200 мг [4, 13]. Как правило, с едой пожилые люди получают около 750 мг/сут, поэтому в таких случаях рекомендуется добавление пероральных препаратов кальция в дозе 500 мг/сут [13].

Витамин D играет одну из ключевых ролей в метаболизме костей и скелетных мышц. Однако среди пожилых пациентов очень часто встречается дефицит витамина D, что обусловлено низкой инсоляцией, снижением функции почек и недостаточным потреблением витамина D с продуктами питания. У таких пациентов отмечен более высокий риск падений и переломов, что связано со снижением мышечной силы и МПК. Употребление 700–800 МЕ витамина D (колекальциферол) в сутки ассоциировано с понижением риска падений, переломов бедра и смертности [31]. На сегодняшний день рекомендуется компенсация дефицита витамина D с поддержанием его уровня в крови  $\geq 30$  нг/мл, при этом профилактические дозы колекальциферола составляют 1000–2000 МЕ/сут [32].

Кроме перечисленного, для достижения терапевтического эффекта у пожилых пациентов важно адекватное потребление белка. Известно, что потребление животного белка более 0,8 мг/кг массы тела в день усиливает анаболизм мышечного белка, а также защищает от потери костной и мышечной массы. Белок, получаемый с продуктами питания, способствует увеличению реабсорбции кальция, снижению паратиреоидного гормона и увеличению выработки ИФР-1 [33]. Существуют особые клинические ситуации, например травмы, синдром мальабсорбции, хирургические вмешательства (особенно на желудочно-кишечном тракте), при которых потеря белка непроизвольно повышается. В таких случаях можно утверждать, что потребность в белке для пожилых людей должна быть выше, чем обычно. Однако необходимо помнить, что высокобелковая диета может способствовать снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и развитию мочекаменной болезни у предрасположенных лиц. Также пациентам с прогрессирующим снижением СКФ часто рекомендуется ограничение белка с пищей. В настоящее время Европейская ассоциация по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза (ESCEO) рекомендует потребление белка с продуктами питания от 1,0 до 1,2 г/кг массы тела в день, что соответствует 20–25 г белка в каждый прием пищи [34]. Согласно рекомендациям Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) и Исследовательской группы PROT-AGE, суточная потребность в белке для лиц пожилого возраста составляет 1,2–1,5 г/кг массы тела в день, а для пациентов с недостаточным питанием — свыше 2 г/кг массы тела в день [35].

### Возможности медикаментозной терапии остеосаркопении

Медикаментозное лечение остеосаркопении является новой областью для применения лекарственных препаратов. В связи с новизной выделенного заболевания в настоящее время имеется мало клинических исследований по препаратам, направленным на лечение остеосаркопении. Тем не менее такие работы ведутся, и с каждым годом их становится все больше. Далее представлены основные лекарственные препараты, которые

показали двойное влияние — как на прибавку МПК, так и на увеличение мышечной силы и потенциально могут использоваться для лечения остеосаркопении. Более того, ведутся клинические испытания фармакологических препаратов, созданных непосредственно для лечения нового синдрома комплекса.

### Деносумаб

Деносумаб представляет собой полное человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL). RANKL является компонентом основного сигнального пути остеокластогенеза — RANKL/RANK/OPG [36]. Блокируя RANKL, деносумаб тормозит созревание остеокластов и за счет подавления резорбции костной ткани приводит к увеличению МПК [37]. Эффективность терапии деносумабом была доказана в исследовании FREEDOM, в котором женщины с постменопаузальным остеопорозом на протяжении 36 мес получали деносумаб в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес. Согласно результатам исследования, лечение деносумабом снижало риск как позвоночных, так и внепозвоночных патологических переломов, в том числе переломов шейки бедренной кости [38]. Вместе с тем было отмечено, что в группе пациентов, получавших деносумаб, наблюдалось меньшее количество падений (4,5%), чем в группе сравнения (5,7%) ( $p = 0,02$ ) [38].

При изучении на крысах высокий уровень экспрессии RANKL приводил не только к потере МПК, но и к нарушению мышечной структуры и силы. Данные изменения связаны с прежде всего с увеличением секреции в мышцах Ptp-RG и миостатина. Однако повышение их уровня не настолько выражено, как при мышечной дистрофии [39], что позволяет предположить наличие других механизмов в развитии остеосаркопении. Деносумаб способствовал нивелированию перечисленных изменений не только у крыс с гиперэкспрессией RANKL, но и в мышечной модели остеосаркопении, что доказывает участие сигнального пути RANKL/RANK/OPG в снижении мышечной силы [40].

У людей положительное влияние деносумаба на функцию скелетных мышц впервые было отмечено при мышечной дистрофии [41]. В недавнем исследовании было показано, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом в сочетании с мышечной слабостью, которые получали лечение деносумабом более трех лет, отмечалось увеличение мышечной силы, что коррелировало с повышением МПК [40]. Следует отметить, что в группе сравнения на фоне лечения бифосфонатами взаимосвязи между мышечной силой и МПК не отмечалось. Вероятнее всего, влияние деносумаба на мышечную ткань происходит параллельно с антирезорбтивным действием в костной ткани и не является следствием замедления костного ремоделирования [40]. Данное специфическое действие деносумаба на мышцы, по-видимому, способствует снижению числа падений, что наблюдалось в исследовании FREEDOM.

Таким образом, помимо лечения остеопороза деносумаб может рассматриваться в качестве терапии саркопении и, следовательно, использоваться при остеосаркопении. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования по изучению непосредственного влияния деносумаба на мышечную ткань и ее функции.

### Препараты тестостерона

Снижение уровня тестостерона с возрастом рассматривается как одна из причин развития остеосаркопении

[42]. Влияние тестостерона на костное ремоделирование осуществляется опосредованно, через преобразование тестостерона в эстрадиол [43], способствуя минерализации костной ткани и увеличению ее прочности [42], в то время как увеличение мышечной силы происходит за счет повышения синтеза белка [44], а также активирования бета-катенина в миоцитах с последующим усилением миогенеза [45]. Исследование эффективности препаратов тестостерона при остеосаркопении не проводилось, однако известны их положительные эффекты отдельно на МПК и мышечную силу у мужчин с гипогонадизмом [46]. Известно, что в низких дозах препараты тестостерона способствуют увеличению мышечной массы [47], а в более высоких дозах повышают и мышечную силу [46], причем как у мужчин, так и у женщин [48]. В 2019 г. опубликованы результаты клинического исследования применения препаратов тестостерона у пожилых мужчин, согласно результатам которого на фоне года лечения препаратами тестостерона отмечалось статистически значимое повышение минеральной плотности трабекулярной костной ткани, однако для изучения влияния тестостерона на снижение риска переломов необходимо более длительное наблюдение [49]. Кроме того, отмечены положительные эффекты терапии тестостероном на повышение мобильности пациентов, тем не менее снижения риска падений выявлено не было [50]. Таким образом, на основании имеющихся в настоящее время данных нельзя однозначно сказать об эффективности использования препаратов тестостерона в качестве монотерапии остеосаркопении, так как долгосрочные эффекты не изучены.

### **Селективные модуляторы андрогенных рецепторов**

Селективные модуляторы андрогенных рецепторов (SARM), в отличие от тестостерона, с различной чувствительностью связываются с андрогенными рецепторами, обладают выраженным анаболическим эффектом преимущественно в мышечной и костной тканях, не влияя при этом на предстательную железу у мужчин и не вызывая андрогенизацию у женщин [51]. Первые стероидные SARM были разработаны в 1940-х годах, тогда как нестероидные синтезированы относительно недавно [52]. В связи с тем что SARM потенциально могут использоваться спортсменами для улучшения физических показателей, препараты данной группы с января 2008 г. запрещены Всемирным антидопинговым агентством для применения в спорте.

Нандролон является синтетическим анаболическим стероидом, который имеет химическую структуру, схожую с тестостероном, однако обладает умеренной андрогенной и более сильной анаболической активностью. Нандролон способствует увеличению мышечной массы, но в исследованиях не было доказано, что препарат повышает мышечную силу [53–55]. Проводилось клиническое исследование MK0773 (стероидный SARM) для лечения саркопении у пожилых женщин, однако препарат не показал статистически значимого повышения мышечной силы по сравнению с плацебо [56]. Исследование было прекращено из-за повышения риска развития сердечной недостаточности [57].

Препараты из группы нестероидных SARM находятся на различных стадиях клинических исследований. LGD-4033 способствовал увеличению мышечной массы при исследовании в группе молодых здоровых мужчин [58], однако долгосрочные эффекты препарата и его

влияние на мышечную силу не изучены. Препарат BMS-564929 находится на стадии доклинических исследований [57]. Энобосарм показал дозозависимое увеличение мышечной массы и расширение физической активности у здоровых женщин в постменопаузе и у пожилых мужчин [59]. У онкологических больных с кахексией на фоне терапии энобосармом отмечался набор мышечной массы, который, однако, был статистически незначим по сравнению с плацебо [60].

В целом препараты группы SARM в лечении саркопении не показали преимуществ перед тестостероном.

### **Гормон роста**

При физиологическом старении организма уровень гормона роста и ИФР-1 снижается [61]. Эффективность лечения остеопороза гормоном роста изучалась во многих исследованиях, однако на фоне терапии не было отмечено прибавки МПК [62]. Его влияние на мышечную ткань впервые описано в 1990 г., когда выявили увеличение мышечной массы у пожилых мужчин на фоне приема препаратов гормона роста [61]. Впоследствии оказалось, что гормон роста не повышает мышечную силу у пожилых пациентов [63] и при длительном применении вызывает развитие таких побочных эффектов, как синдром запястного канала и гинекомастия [64]. Не было также выявлено повышения мышечной силы по данным динамометрии у пациентов с акромегалией, несмотря на визуальное увеличение мышечной массы [27].

### **Антитела к миостатину**

Миостатин секретируется в мышцах и препятствует их избыточному росту [65]. Дефицит миостатина оказывает положительное влияние как на мышцы (вызывая их гипертрофию), так и на формирование костной ткани. В разработке находится несколько препаратов, которые представляют собой антитела к миостатину: стимулаб (MYO-029), ландогрозумаб (LY2495655), тревогрумаб (REGN1033) [57]. На мышинной модели антитела к миостатину вызывали увеличение мышечной массы и силы [66]. Во II фазе клинического исследования у пожилых людей (в возрасте старше 75 лет) с падениями в анамнезе ландогрозумаб способствовал набору мышечной массы и улучшению функциональных показателей мышечной силы [67]. Результаты доклинических исследований показали, что антитела к миостатину в сочетании с физической нагрузкой положительно влияют и на костную ткань, повышая МПК [68].

Альтернативным подходом к блокированию действия миостатина является конкурентное связывание его рецепторов. В стадии клинических испытаний находится препарат сотатерцепт (ACE-011) — гибридный белок рецептора активина ПА, через который осуществляет свое действие миостатин. Согласно доклиническим исследованиям, он и обладает анаболическим действием на костную ткань, и способствует увеличению мышечной массы [69]. Однако, учитывая выявленное положительное влияние препарата на гематологические показатели, в настоящее время проводятся клинические испытания сотатерцепта для лечения бета-талассемии и множественной миеломы [70]. Еще один препарат, блокирующий действие миостатина, — ACE-083, он прошел I фазу клинических испытаний на 58 здоровых женщинах в постменопаузе [71]. ACE-083 продемонстрировал статистически значимое увеличение мышечной массы, но положительного влияния на силу мышц выявлено не было, в связи с чем

исследование препарата в данном направлении было завершено (ClinicalTrials.gov).

Бимаграмаб — моноклональное антитело к рецепторам активина ПА и ПВ, изначально разрабатывался для лечения миозита, но не показал свою эффективность в II/III-фазах клинического исследования. Вместе с тем было продемонстрировано, что бимаграмаб увеличивает объем мышц, мышечную массу и функциональные показатели мышечной силы [72]. Кроме того, в клинических исследованиях было выявлено снижение жировой массы и инсулинорезистентности на фоне терапии препаратом. В настоящее время бимаграмаб находится во II фазе клинических исследований при саркопении, восстановлении после хирургического лечения перелома бедра и у пациентов с СД 2 типа и ожирением (ClinicalTrials.gov).

Все препараты, блокирующие действие миостатина, находятся на начальных этапах клинических исследований, однако некоторые из них уже продемонстрировали потенциал в лечении саркопении. Возможности медикаментозного воздействия на синтез миостатина, его биологическое действие продолжают изучаться, и данное направление представляется наиболее перспективным для лечения остеосаркопении в будущем.

## 246 Грелин

Грелин регулирует массу тела за счет влияния на аппетит и синтез СТГ гипофизом. У онкологических пациентов с кахексией агонист грелина — анаморелин — способствовал увеличению частоты приемов пищи, мышечной массы, но мышечная сила оставалась без изменений [73]. Мациморелин — пероральный агонист грелина, в связи со стимулирующим действием на секрецию СТГ он ранее был одобрен FDA для диагностики дефицита гормона роста у взрослых, а в настоящее время проходит клинические испытания для лечения кахексии (ClinicalTrials.gov). Капроморелин — агонист рецептора грелина — исследовался в группе пожилых пациентов с саркопенией в течение года [74]. Препарат увеличивал и мышечную массу, и мышечную силу по результатам функциональных проб, однако исследование было прекращено в связи с недостижением запланированного результата [74]. В целом представляется маловероятным, что агонисты грелина будут оказывать существенное влияние на функцию мышц у пациентов с саркопенией.

### Активаторы быстрого скелетно-мышечного тропонина

Препараты данной группы нацелены на усиление ответа мышечных волокон на сигнал, поступающий от мотонейронов, за счет увеличения временного интервала, во время которого кальций связывается с тропониновым комплексом [57]. Тирасемтив — первый подобный препарат, проходил клинические исследования у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, однако не показал достаточного эффекта, в связи с чем его дальнейшее изучение прекратилось. Препарат второго поколения — реддеземтив (СК-2127107) — продемонстрировал лучшую переносимость и эффективность, чем его предшественник, и находится во II фазе клинических ис-

следований у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, со спинальной мышечной атрофией, с хронической обструктивной болезнью легких и у пожилых людей с ограниченными возможностями передвижения (ClinicalTrials.gov).

## Заключение

В данной обзорной статье предпринята попытка обобщить имеющиеся данные об остеосаркопении. Важно отметить, что остеосаркопенией — комбинированный гериатрический синдром, имеющий различные негативные последствия для пациента: в первую очередь это повышенный риск падений, патологические переломы, снижение качества жизни, ограничение физической активности и смертность пациентов. Учитывая высокую вероятность инвалидизации больных и социально-экономическую нагрузку на общество, необходимы своевременные профилактика и диагностика данного состояния.

Для обеспечения должного понимания взаимодействия мио- и остеогенеза и воздействия внешних влияний на костно-мышечную единицу необходимо продолжать проводить исследования с целью уточнения патогенеза заболевания и, исходя из этого, разрабатывать таргетную терапию для комбинированного лечения остеопороза и саркопении.

В настоящее время наибольший вклад в ведение пациентов с подтвержденной остеосаркопенией вносит модификация образа жизни: отказ от алкоголя и курения, расширение физической активности пациентов, соблюдение рекомендаций по питанию. Из доступных на данный момент в клинической практике лекарственных препаратов в качестве медикаментозного лечения остеосаркопении может рассматриваться деносуаба, однако необходимо дальнейшее изучение его влияния на мышечную ткань.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена при финансовой поддержке стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам (конкурс 2019-2021) № СП-178.2019.4.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Т.А. Гребенникова — проведение поисково-аналитической работы по патофизиологии, возможностям медикаментозной терапии остеосаркопении, редактирование текста рукописи; Т.Т. Цориев — подготовка раздела по диагностике остеосаркопении в соответствии с последними данными, подготовка наглядных материалов статьи (таблицы, рисунок); Ю.В. Воробьева — проведение поисково-аналитической работы по патофизиологии и немедикаментозной терапии остеосаркопении; Ж.Е. Белая — редактирование, одобрение и направление рукописи на публикацию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(5):1231–1233. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231.
2. Cruz-Jentoft A, Baeyens J, Bauer J, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the Euro-

- pean Working Group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
3. Cruz-Jentoft A, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601–601. doi: 10.1093/ageing/afz046.
  4. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — № 6. — С. 392–426. [Mel'nichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LY, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.)]
  5. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX®: it's time to consider "Sarco-Osteopenia". *J Clin Dent*. 2009;12(4):413–416. doi: 10.1016/j.jocd.2009.06.004.
  6. Huo Y, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(4):290–295. doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.018.
  7. Cheung AM, Papaioannou A, Morin S, et al. Postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(21):2095–2097. doi: 10.1056/nejmc1602599.
  8. Wright N, Looker A, Saag K, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res*. 2014;29(11):2520–2526. doi: 10.1002/jbmr.2269.
  9. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — Т. 14. — № 2. — С. 3–6. doi: 10.14341/osteo201123-6. [Lesnyak O. Audit sostoyaniya problemy osteoporoz v stranakh vostochnoy evropy i tsentral'noy azii. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(2):3–6. doi: 10.14341/osteo201123-6. (In Russ.)]
  10. Lauretani F, Russo C, Bandinelli S, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95(5):1851–1860. doi: 10.1152/jappphysiol.00246.2003.
  11. Cruz-Jentoft A, Landi F, Schneider S, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748–759. doi: 10.1093/ageing/afu115.
  12. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(1):71–74. doi: 10.1016/j.archger.2010.02.002.
  13. Fatima M, Brennan-Olsen S, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X1986700. doi: 10.1177/1759720X19867009.
  14. Laurent M, Dubois V, Claessens F, et al. Muscle-bone interactions: from experimental models to the clinic? A critical update. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;432:14–36. doi: 10.1016/j.mce.2015.10.017.
  15. Ucer S, Iyer S, Kim H, et al. The effects of aging and sex steroid deficiency on the murine skeleton are independent and mechanistically distinct. *J Bone Miner Res*. 2016;32(3):560–574. doi: 10.1002/jbmr.3014.
  16. Dubois V, Simitsidellis I, Laurent M, et al. Enobosarm (GTx-024) modulates adult skeletal muscle mass independently of the androgen receptor in the satellite cell lineage. *Endocrinology*. 2015;156(12):4522–4533. doi: 10.1210/en.2015-1479.
  17. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Никитин А.Г., и др. Экспрессия микро-РНК, регулирующих костное ремоделирование, в плазме крови у пациентов с акромегалией // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — № 3. — С. 32–37. doi: 10.14341/omet2017332-37. [Grebennikova T, Belaya Z, Nikitin A, et al. Expression of microRNA related to bone remodeling regulation in plasma in patients with acromegaly. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3):32–37. doi: 10.14341/omet2017332-37. (In Russ.)]
  18. Никитин А.Г., Белая Ж.Е., Бровкина О.И., и др. Эпигенетическая регуляция в костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — № 1. — С. 15–16. [Nikitin AG, Belaya ZhE, Brovkina OI, et al. Epigenetic regulation in bone tissue. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(1):15–16. (In Russ.)]
  19. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Содержание миокинов в сыворотке крови у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом и акромегалией: одномоментное исследование «случай–контроль» // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т. 71. — № 3. doi: 10.15690/vramn659. [Tsoriev TT, Belaya ZE, Rozhinskaya LY, et al. Serum myokines levels in patients with endogenous cushing syndrome and acromegaly: cross-sectional case-control study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3). doi: 10.15690/vramn659. (In Russ.)]
  20. Daly R. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric*. 2017;20(2):119–124. doi: 10.1080/13697137.2017.1286890.
  21. Mera P, Laue K, Ferron M, et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab*. 2016;23(6):1078–1092. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.004.
  22. Colnot C, Zhang X, Knothe Tate ML. Current insights on the regenerative potential of the periosteum: molecular, cellular, and endogenous engineering approaches. *J Orthop Res*. 2012;30:1869–1878. doi: 10.1002/jor.22181.
  23. Evans SF, Parent JB, Lasko CE, et al. Periosteum, bone's "smart" bounding membrane, exhibits direction-dependent permeability. *J Bone Miner Res*. 2013;28:608–617. doi: 10.1002/jbmr.1777.
  24. Henrotin Y. Muscle: a source of progenitor cells for bone fracture healing. *BMC Med*. 2011;9:136. doi: 10.1186/1741-7015-9-136.
  25. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1). doi: 10.1007/s11657-017-0324-5.
  26. Kanis J, Melton L, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2009;9(8):1137–1141. doi: 10.1002/jbmr.5650090802.
  27. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14:93–101. doi: 10.1111/ggi.12197.
  28. Shen G, Li Y, Zhao G, et al. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Injury*. 2015;46(7):1333–1340. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.008.
  29. Hirschfeld H, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2781–2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.
  30. Cuenca-Sánchez M, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. Controversies surrounding high-protein diet intake: satiating effect and kidney and bone health. *Adv Nutr*. 2015;6(3):260–266. doi: 10.3945/an.114.007716.
  31. Cramer J, Cruz-Jentoft A, Landi F, et al. Impacts of high-protein oral nutritional supplements among malnourished men and women with sarcopenia: a multicenter, randomized, double-blinded, controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(11):1044–1055. doi: 10.1016/j.jamda.2016.08.009.
  32. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — № 4. — С. 60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84. [Pigarova E, Rozhinskaya L, Belaya J, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. doi: 10.14341/probl201662460-84. (In Russ.)]
  33. Rizzoli R, Stevenson J, Bauer J, et al. Erratum to "The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and

- Osteoarthritis (ESCEO)”. *Maturitas*. 2015;80(3):337. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.11.005.
34. Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, et al. Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019. doi: 10.1007/s00198-019-05184-3.
  35. Deutz N, Bauer J, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2014;33(6):929–936. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.007.
  36. Kearns A, Khosla S, Kostenuik P. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2007;29(2):155–192. doi: 10.1210/er.2007-0014.
  37. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза — применение моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаб) // *Остеопороз и остеопатии*. — 2011. — № 2. — С. 1. [Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Novye napravleniya v terapii osteoporoz — primeneniye monoklonal'nyh chelovecheskih antitel k RANKL (denosumab). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;2:1. (In Russ.)]
  38. Cummings S, Martin J, McClung M, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv*. 2009;64(12):805–807. doi: 10.1097/01.ogx.0000363236.41902.96.
  39. Dong H, Huang H, Yun X, et al. bilirubin increases insulin sensitivity in leptin-receptor deficient and diet-induced obese mice through suppression of ER stress and chronic inflammation. *Endocrinology*. 2014;155(3):818–828. doi: 10.1210/en.2013-1667.
  40. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest*. 2019;129(8):3214–3223. doi: 10.1172/jci125915.
  41. Lefkowitz S, Lefkowitz D, Kethley J. Treatment of facioscapulothoracic muscular dystrophy with Denosumab. *Am J Case Rep*. 2012;13:66–68. doi: 10.12659/ajcr.882771.
  42. Tracz M, Sideras K, Boloña E, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2011–2016. doi: 10.1210/jc.2006-0036.
  43. LeBlanc E, Nielson C, Marshall L, et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3337–3346. doi: 10.1210/jc.2009-0206.
  44. Wolfe R, Ferrando A, Sheffield-Moore M, et al. Testosterone and muscle protein metabolism. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(1):S55–S60. doi: 10.1016/s0025-6196(19)30644-5.
  45. Haren M, Siddiqui A, Armbrrecht H, et al. Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle. *International Journal of Andrology*. 2011;34(1):55–68. doi: 10.1111/j.1365-2605.2010.01061.x.
  46. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):678–688. doi: 10.1210/jc.2004-1184.
  47. Wittert G, Chapman I, Haren M, et al. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(7):M618–M625. doi: 10.1093/gerona/58.7.m618.
  48. Morley J, Perry H. Androgens and women at the menopause and beyond. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(5):M409–M416. doi: 10.1093/gerona/58.5.m409.
  49. Snyder P, Kopperdahl D, Stephens-Shields A, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):471. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539.
  50. Bhasin S, Ellenberg S, Storer T, et al. Effect of testosterone replacement on measures of mobility in older men with mobility limitation and low testosterone concentrations: secondary analyses of the Testosterone Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(11):879–890. doi: 10.1016/s2213-8587(18)30171-2.
  51. Mohler M, Bohl C, Jones A, et al. Nonsteroidal selective androgen receptor modulators (SARMs): dissociating the anabolic and androgenic activities of the androgen receptor for therapeutic benefit. *J Med Chem*. 2009;52(12):3597–3617. doi: 10.1021/jm900280m.
  52. Bhasin S, Jasuja R. Selective androgen receptor modulators as function promoting therapies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):232–240. doi: 10.1097/mco.0b013e32832a3d79.
  53. Sharma S, Arneja A, McLean L, et al. Anabolic steroids in COPD: a review and preliminary results of a randomized trial. *Chron Respir Dis*. 2008;5(3):169–176. doi: 10.1177/1479972308092350.
  54. Frisoli A, Chaves P, Pinheiro M, et al. The effect of nandrolone decanoate on bone mineral density, muscle mass, and hemoglobin levels in elderly women with osteoporosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(5):648–653. doi: 10.1093/gerona/60.5.648.
  55. Macdonald J, Marcora S, Jibani M, et al. Nandrolone decanoate as anabolic therapy in chronic kidney disease: a randomized phase II dose-finding study. *Nephron Clinical Practice*. 2007;106(3):c125–c135. doi: 10.1159/000103000.
  56. Papanicolaou D, Ather S, Zhu H, et al. A phase IIA randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(6):533–543. doi: 10.1007/s12603-013-0335-x.
  57. Morley J. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2015;98(4):319–333. doi: 10.1007/s00223-015-0022-5.
  58. Basaria S, Collins L, Dillon E, et al. The safety, pharmacokinetics, and effects of LGD-4033, a novel nonsteroidal oral, selective androgen receptor modulator, in healthy young men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;68(1):87–95. doi: 10.1093/gerona/gls078.
  59. Dalton J, Barnette K, Bohl C, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(3):153–161. doi: 10.1007/s13539-011-0034-6.
  60. Dobs A, Boccia R, Croot C, et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):335–345. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70055-x.
  61. Rudman D, Feller A, Nagraj H, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*. 1990;323(1):1–6. doi: 10.1056/nejm199007053230101.
  62. Barake M, Arabi A, Nakhoul N, et al. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;59(1):39–49. doi: 10.1007/s12020-017-1440-0.
  63. Kim MJ, Morley JE. The hormonal fountains of youth: myth or reality? *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11):5–14.
  64. Liu H, Bravata D, Olkin I, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):104. doi: 10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00005.
  65. Elkina Y, von Haehling S, Anker S, et al. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(3):143–151. doi: 10.1007/s13539-011-0035-5.
  66. Camporez J, Petersen M, Abudukadier A, et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(8):2212–2217. doi: 10.1073/pnas.1525795113.
  67. Becker C, Lord S, Studenski S, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised,

- phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):948–957. doi: 10.1016/s2213-8587(15)00298-3.
68. Tang L, Gao X, Yang X, et al. Combination of weight-bearing training and Anti-MSTN polyclonal antibody improve bone quality in rats. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2016;26(6):516–524. doi: 10.1123/ijsnem.2015-0337.
69. Attie K, Borgstein N, Yang Y, et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ace-031 in healthy volunteers. *Muscle Nerve.* 2012;47(3):416–423. doi: 10.1002/mus.23539.
70. Scullen T, Santo L, Vallet S, et al. Lenalidomide in combination with an activin A-neutralizing antibody: preclinical rationale for a novel anti-myeloma strategy. *Leukemia.* 2013;27(8):1715–1721. doi: 10.1038/leu.2013.50.
71. Glasser C, Gartner M, Wilson D, Miller B, Sherman M, Attie K. Locally acting ACE-083 increases muscle volume in healthy volunteers. *Muscle Nerve.* 2018;57(6):921–926. doi: 10.1002/mus.26113.
72. Amato A, Sivakumar K, Goyal N, et al. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology.* 2014;83(24):2239–2246. doi: 10.1212/wnl.0000000000001070.
73. Garcia J, Boccia R, Graham C, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):108–116. doi: 10.1016/s1470-2045(14)71154-4.
74. White H, Petrie C, Landschulz W, et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1198–1206. doi: 10.1210/jc.2008-0632.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Гребенникова Татьяна Алексеевна**, к.м.н. [*Tatiana A. Grebennikova*, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia]; e-mail: grebennikova@hotmail.com, SPIN-код: 4380-5447, ORCID: 0000-0003-1413-1549

**Цориев Тимур Тамерланович**, к.м.н. [*Timur T. Tsooriev*, MD]; e-mail: timur.tsooriev@gmail.com, SPIN-код: 7234-2499, ORCID: 0000-0001-9074-2291

**Воробьёва Юлия Романовна**, клинический ординатор [*Juliya R. Vorobeva*, Resident]; e-mail: ju.vorobeva.ru@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2884-1349

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [*Zhanna E. Belaya*, MD, PhD]; e-mail: jannabelaya@gmail.com, SPIN-код: 4746-7173, ORCID: 0000-0002-6674-6441

О.С. Торопова, А.Ф. Бровкина, Д.А. Сычёв

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

# Эндокринная офтальмопатия: фармакогенетические маркеры эффективности глюкокортикостероидной терапии

*В основе патологического процесса эндокринной офтальмопатии лежит повреждение мягких тканей орбиты на фоне нарушения функции щитовидной железы и даже ее эутиреоидного состояния, приводящих к морфологическим изменениям экстраокулярных мышц и орбитальной клетчатки — клеточной инфильтрации тканей Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, тучными и плазматическими клетками с выработкой провоспалительных цитокинов, фибробластов и гликозаминогликанов, способствующих увеличению содержимого орбиты в объеме с развитием экзофтальма и фиброза тканей в исходе воспалительного процесса. Глюкокортикостероиды являются «золотым стандартом» патогенетического лечения больных таких клинических форм эндокринной офтальмопатии, как отечный экзофтальм и эндокринная миопатия. Свойства препаратов данной группы таковы, что их можно использовать для подавления всех стадий воспаления в орбитальных тканях, предотвращая прогрессирование заболевания. Несмотря на имеющийся многолетний опыт применения различных методик глюкокортикостероидной терапии, на сегодняшний день не существует единых критериев эффективности данного лечения у больных эндокринной офтальмопатией. В статье представлены особенности глюкокортикостероидной терапии эндокринной офтальмопатии, а также данные литературы, на основании которых предприняты попытки объяснения причин резистентности к глюкокортикостероидам с учетом фармакогенетического профиля.*

**Ключевые слова:** эндокринная офтальмопатия, глюкокортикоидная терапия, полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора, система цитохрома P450.

**Для цитирования:** Торопова О.С., Бровкина А.Ф., Сычёв Д.А. Эндокринная офтальмопатия: фармакогенетические маркеры эффективности глюкокортикостероидной терапии. *Вестник РАМН.* 2020;75(3):250–255. doi: 10.15690/vramn1176.

250

## Актуальность

Эндокринная офтальмопатия — прогрессирующее аутоиммунное заболевание мягких тканей орбиты, в основе развития которого лежит воспаление экстраокулярных мышц, орбитальной клетчатки с формированием фиброза тканей орбиты в исходе заболевания.

Понятие «эндокринная офтальмопатия» собирательное и включает в себя несколько клинических форм [1]. По принятой классификации А. Бровкиной [1] выделяют три клинических формы эндокринной офтальмопатии —

тиреотоксический псевдоэкзофтальм (отсутствуют патологические изменения в мягких тканях орбиты), отечный экзофтальм и эндокринная миопатия. Наибольшее клиническое значение имеют отечный экзофтальм и эндокринная миопатия, для которых характерно наличие элементов хронического воспаления в мягких тканях орбиты (экстраокулярные мышцы и орбитальная клетчатка). Именно у больных, страдающих этими клиническими формами, используют глюкокортикостероидную терапию.

Глюкокортикостероиды как безальтернативное средство для лечения таких больных (парентерально, перо-

O.S. Toropova, A.F. Brovkina, D.A. Sychev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

## Endocrine Ophthalmopathy: Pharmacogenetic Markers of Efficiency of Glucocorticoid Therapy

*The pathological process of endocrine ophthalmopathy is based on damage to the soft tissues of the orbit against the background of impaired thyroid function and even its euthyroid state. The pathogenetic mechanisms of the development of clinical symptoms of endocrine ophthalmopathy (EOP) are based on morphological changes in extraocular muscles (EOM) and orbital tissue: cellular tissue infiltration by representatives of the immune system (T- and B-lymphocytes, macrophages, mast and plasma cells), with the production of pro-inflammatory cytokines, fibroblasts and glycosaminoglycans, contributing to an increase in the contents of the orbit in volume with the development of exophthalmos and tissue fibrosis at the end of the inflammatory process. Glucocorticoids are the “gold standard” for the pathogenetic treatment of patients with clinical forms of endocrine ophthalmopathy: edematous exophthalmos and endocrine myopathy. The properties of drugs of this group are such that they can be used to suppress all stages of inflammation in the orbital tissues, preventing the progression of the disease. Despite the many years of experience in applying various glucocorticoid therapy techniques, to date there are no uniform criteria for the effectiveness of this treatment in patients with endocrine ophthalmopathy. The article presents the features of glucocorticoid therapy of endocrine ophthalmopathy, as well as literature data, on the basis of which attempts have been made to explain the causes of glucocorticoid resistance taking into account the pharmacogenetic profile.*

**Keywords:** endocrine ophthalmopathy, glucocorticoid therapy, glucocorticoid receptor gene polymorphism, cytochrome P450 system.

**For citation:** Toropova OS, Brovkina AF, Sychev DA. Endocrine Ophthalmopathy: Pharmacogenetic Markers of Efficiency of Glucocorticoid Therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(3):250–255. doi: 10.15690/vramn1176.

рально, ретробульбарные инъекции) используют с 1953 г. [2, 3]. Эффективность достигается за счет подавления воспаления в орбитальных тканях и предотвращения таким образом перехода процесса в стадию фиброза. Однако давно отмечено, что не все больные эндокринной офтальмопатией одинаково отвечают на терапию глюкокортикостероидами. До настоящего времени невозможно объяснить отсутствие результата на фоне проводимого лечения при некоторых формах отечного экзофтальма [4], а также у отдельных больных отечным экзофтальмом и эндокринной миопатией в активной стадии процесса (выраженный экзофтальм, отек и гиперемия слезного мясца и полулунной складки, расширенные и извитые сосуды эписклеры в месте прикрепления экстраокулярных мышц к склере, хемоз, офтальмогипертензия, ограничение подвижности глаз, диплопия). Среди критериев эффективности обозначены активность заболевания, непродолжительность анамнеза, раннее начало глюкокортикостероидной терапии (в течение 13 мес от появления симптомов) при полной компенсации показателей гормонов щитовидной железы [5]. Наряду с этим встречаются больные с коротким анамнезом заболевания, достаточно четко выраженными признаками воспаления, но не отвечающие на лечение.

### Фармакогенетические маркеры эффективности глюкокортикостероидной терапии эндокринной офтальмопатии

С момента изучения генома человека ученые начали обращать внимание на тот факт, что атипичные фармакологические ответы (до 50%), в частности неэффективность лекарственных средств или нежелательные (побочные) лекарственные реакции, обусловлены генетическими особенностями пациентов [6–9]. Это относится к полиморфным участкам генов белков, так называемым полиморфным маркерам или аллельным вариантам, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств [9–11].

К настоящему моменту есть основания полагать, что на молекулярном уровне свое действие на клетки-мишени глюкокортикостероиды осуществляют посредством регуляции транскрипции генов, что обусловлено их взаимодействием со специфическими рецепторами, которые обнаружены практически во всех клетках и представляют собой белковый комплекс [12–14].

История открытия рецептора глюкокортикоидов насчитывает более 40 лет [15], когда был обнаружен внутриклеточный белок, обладающий высоким сродством и специфичностью к кортизолу и дексаметазону по химическому составу [16, 17]. Первые упоминания о транспортировке глюкокортикоидного рецептора из цитоплазмы клетки в ядро и связывании его с ДНК относятся к 1970-м годам [18–20].

Глюкокортикостероиды, проникая через клеточную мембрану, связываются с рецепторами глюкокортикоидов в цитоплазме клетки. Образовавшийся комплекс глюкокортикоид–рецептор транспортируется в ядро клетки, где взаимодействует со специфическими глюкокортикоид-отвечающими участками ДНК, что приводит к образованию матричного РНК (информационного) с последующим формированием регуляторных белков и ферментов, предопределяющих стероидный ответ [21].

С учетом молекулярных механизмов формирования стероидного ответа установить причины развития резис-

тентности к препаратам данного ряда представляется сложным. Полагают, что полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора может препятствовать формированию комплекса глюкокортикоид–рецептор, снижать транскрипцию и угнетать экспрессию генов, кодирующих белки, ответственные за клеточный ответ на терапию [15, 22–24].

### Ген *NR3C1*

Ген глюкокортикоидного рецептора (pГК) *NR3C1* находится на длинном плече хромосомы 5 и включает более 150 тыс. пар оснований. Ген представлен 9 экзонами, которые кодируют последовательность из 777 аминокислот [25, 26]. Известно около 2571 полиморфного варианта гена pГК, но пока практическое значение получили некоторые из них, в частности *N363S* (rs6195), *BCII* (rs41423247), *ER/23EK* (rs6189/rs6190), *TthIII* (rs10052957). Клинический интерес представляют полиморфные варианты гена pГК, которые замедляют взаимодействие гормона с рецептором, определяют его нестабильность и снижают активность [27]. Полиморфизм гена обусловлен изменением аминокислотной последовательности по типу замены единичного нуклеотида (single nucleotide polymorphism, SNP) [28, 29].

Частота встречаемости полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора невысока. Так, например, вариант *N363S* отмечен у ~4% населения, а *ER22/23EK* — у 3%. Частота встречаемости полиморфизма pГК может зависеть от этнической принадлежности. Так, в одной популяции частота встречаемости полиморфизма *N363S* составила 7,4% [30], а в двух других вообще не наблюдалась [31, 32]. Подобное распределение полиморфизма можно объяснить экологическими, социальными факторами и неоднородностью популяции [33].

Среди рассмотренных работ зарубежной литературы в период с 2012 по 2018 г. обнаружена одна публикация, которая посвящена анализу влияния полиморфизма *ER/23EK* (rs6189/rs6190), *N363S* (rs6195), *BCII* (rs41423247) гена *NR3C1* на чувствительность к глюкокортикостероидной терапии у больных орбитопатией Грейвса (синоним термина «эндокринная офтальмопатия», используемый в зарубежной литературе). Следует подчеркнуть, что в этом исследовании авторы не смогли найти полиморфные варианты гена глюкокортикоидного рецептора *NR3C1*, которые были бы в значительной степени связаны с терапевтическим ответом. Причиной явилась малая когорта пациентов (40 человек) для обнаружения достоверного значения в генетическом исследовании с учетом очень низкой частоты полиморфизма гена *NR3C1* [34].

В отечественной литературе в 2019 году появилась работа, посвященная изучению взаимосвязи полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора и ответа на глюкокортикостероидную терапию. Из четырех исследуемых полиморфных вариантов гена (rs56149945, rs41423247, rs6189, rs6190) авторы определили в качестве причины формирования истинной стероидрезистентности полиморфный вариант 39739G>A/rs6189 по гетерозиготному типу [35]. Отдавая должное первенству публикации, следует все же подчеркнуть выводы самих авторов, что «встречаемость некоторых полиморфизмов соответствовала статистической значимости на уровне тенденции» и была связана с небольшим количеством пациентов, не исключена также и особенность выборки больных.

Наряду с эндокринной офтальмопатией роль полиморфных вариантов гена рецептора *NR3C1* на формирование резистентности к глюкокортикостероидам из-

учали при других аутоиммунных заболеваниях, сходных по своей морфологической картине (ревматоидный артрит, бронхиальная астма, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит).

Оказалось, что полиморфные варианты гена *NR3C1* — *N363S* (rs6195) и *BCII* (rs41423247) — ассоциированы с повышенной чувствительностью к глюкокортикоидным стероидам, а *ER/23EK* (rs6189/rs6190), *TthIII* (rs10052957), *9β* (rs6198), *rs6196*, *rs7701443*, *rs860457* связаны с резистентностью к ним (подавляют экспрессию гена *NR3C1*) (табл.).

В качестве причины формирования резистентности рассматривают не только наличие отдельного полиморфного варианта гена глюкокортикоидного рецептора, но и отдельный генотип каждого индивидуума.

Так, носители аллеля *BcII-G*, *N363S-G* связаны с высокими показателями терапевтического ответа на глюкокортикоидную терапию, а аллель *9β-G*, *ER22/23EK-A/A* — с пониженной восприимчивостью [33, 36–42].

### Гены изоферментов цитохрома P450

Допустимым объяснением неэффективности проводимой глюкокортикоидной терапии могут быть изменения, связанные с метаболизмом стероидов с участием ферментов системы цитохрома (cytochrome, CYP) P450.

Представителями системы цитохрома P450 являются ферменты, которые локализируются в мембране эндоплазматического ретикулума клеток, главным образом печени, желудочно-кишечного тракта, а также в почках, легких, центральной нервной системе и принимают участие в реакции окисления I фазы биотрансформации лекарственного вещества, в ходе которой образуются

водорастворимые соединения путем внедрения молекулы кислорода в молекулу субстрата [43, 44].

К настоящему времени изучено более 1000 ферментов системы цитохрома, однако только 9 из них активно участвуют в биотрансформации лекарственных средств.

Предполагают, что в процессе инактивации лекарственного вещества ведущее место занимает ген цитохрома P450, полиморфизм которого определяет ферментативную активность белкового продукта этого гена [45–47]. Полиморфизм гена также обусловлен заменой одного нуклеотида в цепочке ДНК по типу SNP.

Гены, которые кодируют ферменты, участвующие в биотрансформации лекарственных средств, отличаются *многовариантным* полиморфизмом, что и объясняет различия в фармакокинетике, фармакодинамике и эффективности применяемых препаратов [48, 49]. В геноме человека насчитывают более 100 генов системы цитохрома P450, из них 48 так называемых псевдогенов [50], а доля измененных генов может варьировать от 10 до 30% в популяции.

Считают, что полиморфизм генов ферментов оказывает влияние на эффективность терапии не только за счет изменения процессов всасывания и экскреции препаратов, но также за счет структуры и функции рецепторов, на которые воздействуют лекарственные вещества. Полиморфизм генов ферментов CYP может быть причиной индивидуальных различий в скорости превращений лекарственных препаратов. Определенный набор полиморфных генов изоферментов у индивидуума определяет способность к повышенной или пониженной биотрансформации эндогенного вещества. Наличие однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в гене, который кодирует определенный фермент, может приво-

**Таблица.** Гены-кандидаты, ассоциированные с ответом на терапию глюкокортикоидными препаратами при аутоиммунных заболеваниях

Ген	Полиморфизм	Ответ на терапию
<i>NR3C1</i>	rs6189/rs6190	Аллель А ассоциирована с пониженной чувствительностью к ГКС при ревматоидном артрите, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и идиопатическом нефротическом синдроме
	rs6195	Аллель G ассоциирована с повышенной чувствительностью к ГКС при ревматоидном артрите, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и идиопатическом нефротическом синдроме
	rs41423247	Аллель G ассоциирована с повышенной чувствительностью к ГКС у больных ревматоидным артритом, идиопатическим нефротическим синдромом; пониженной чувствительностью при бронхиальной астме
	rs6196	Ассоциированы с пониженной чувствительностью к ГКС при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите
	rs7701443	
	rs860457	
	rs10052957	Ассоциирован с пониженной чувствительностью к ГКС при идиопатическом нефротическом синдроме
rs6198	Аллель G ассоциирована с пониженной чувствительностью к ГКС при ревматоидном артрите и идиопатическом нефротическом синдроме	
<i>CYP3A4</i>	rs35599367 (intron6C>T)	Аллель T ассоциирована с пониженной активностью изофермента CYP3A4
<i>CYP3A5</i>	rs776746 (6986A>G)	Генотип GG ассоциирован с повышенной чувствительностью к ГКС

Примечание. ГКС — глюкокортикоид.

диль к выработке ферментов с измененной активностью, что вызывает, в свою очередь, изменение фармакокинетики лекарственных препаратов, метаболизируемых этим изоферментом [51]. Следует обратить внимание, что носитель определенного аллельного варианта гена может по-разному реагировать на терапевтические дозы лекарственного средства [52].

Доказано, что вероятность развития побочных реакций отмечается у больных с замедленными метаболическими реакциями, в то время как при сверхбыстром метаболизме концентрация того же вещества в плазме может и не достигать терапевтического уровня [53, 54].

Наиболее важным механизмом индукции ферментов цитохрома P450 является взаимодействие лекарственного вещества с конкретными внутриклеточными рецепторами — белками-регуляторами транскрипции гена. Этот комплекс, проникая в ядро клетки, действует на специфическую область гена, что приводит к увеличению экспрессии гена, кодирующего систему цитохрома [54, 55]. Исходя из этого положения, есть основание полагать, что степень активности фермента цитохрома P450 напрямую зависит от взаимодействия глюкокортикоидного рецептора с гормоном.

Наибольший интерес представляют ферменты CYP3A4 и CYP3A5, участвующие в метаболизме большого числа лекарственных препаратов, в том числе глюкокортикостероидов [56, 57]. В литературе недостаточно данных об участии полиморфизма генов цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP3A5) и их генотипов в метаболизме глюкокортикостероидов. Имеются сведения о том, что возможна ассоциация между полиморфизмом ферментов

системы цитохрома P450 и риском развития таких аутоиммунных заболеваний, как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, нефротический синдром [58–60].

### Заключение

Полученные в процессе изучения литературы данные о молекулярных механизмах формирования стероидного ответа, индивидуальных особенностях глюкокортикостероидов могут послужить основой для исследований, направленных на изучение влияния генетического полиморфизма глюкокортикоидного рецептора и системы ферментов цитохрома P450 на эффективность терапии и выявление факторов формирования глюкокортикостероидной резистентности у больных эндокринной офтальмопатией.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90038.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С. Классификация эндокринной офтальмопатии // *Проблемы эндокринологии*. — 2006. — Т.52. — №5. — С. 11–15. [Brovkina AF, Stoyukhina AS. Classification of endocrine ophthalmopathy. *Problems of endocrinology*. 2006;52(5):11–15. (In Russ).]
2. Kinsell LW, Partridge JW, Foreman N. The use of ACTH and cortisone in the treatment and in the differential diagnosis of malignant exophthalmos. *Ann Intern Med*. 1953;38(5):913–917. doi: 10.7326/0003-4819-38-5-913.
3. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2594–2605. doi: 10.1056/NEJMcpr0801880.
4. Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Аубакирова А.С. Мослехи Ш. Липогенный вариант отечного экзофтальма (клиника, лечение) // *Вестник офтальмологии*. — 2008. — Т.124. — №2. — С. 28–30. [Brovkina AF, Yatsenko OYu, Aubakirova AS, Moslekhi Sh. Lipogenic type of edematous exophthalmos: clinical picture, treatment. *Annals of ophthalmology*. 2008;124(2):28–30. (In Russ).]
5. Бровкина А.Ф. Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринной офтальмопатии // *Вестник РАМН*. — 2003. — №5. — С. 47–55. [Brovkina AF. Recent aspects of pathogenesis and treatment of endocrinous ophthalmopathy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2003;(5):47–55. (In Russ).]
6. Меркулов В.М., Климова Н.В., Меркулова Т.И. Рецептор глюкокортикоидов: переход из цитоплазмы в клеточное ядро, хроматиновый и внутриядерный шапероновый циклы // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. — 2015. — Т.19. — №3. — С. 255–263. [Merkulov VM, Klimova NV, Merkulova TI. Glucocorticoid receptor: translocation from the cytoplasm to the nuclei, chromatin and intranuclear chaperone cycles. *Vavilov journal of genetics and breeding*. 2015;19(3):255–263. (In Russ).]
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1024 с. [Kukes VG. *Klinicheskaya farmakologiya*. Ed by V.G. Kukes, D.A. Sychev. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (In Russ).]
8. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348(6):538–549. doi: 10.1056/NEJMr020526.
9. Серединин С.Б. Лекции по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004. — 303 с. [Seredinin SB. *Lektsii po farmakogenetike*. Moscow: MIA; 2004. 303 p. (In Russ).]
10. Бочков Н.П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2002. — №2. — С. 4–6. [Bochkov NP. Geneticheskie podkhody k otsenke bezopasnosti i effektivnosti lekarstvennykh sredstv. *Klinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv v Rossii*. 2002;(2):4–6. (In Russ).]
11. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348(6):529–537. doi: 10.1056/NEJMr020021.
12. Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*. 1988;240(4854):889–895. doi: 10.1126/science.3283939.
13. Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;275(1-2):2–12. doi: 10.1016/j.mce.2007.05.018.
14. Pratt WB, Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev*. 1997;18(3):306–360. doi: 10.1210/edrv.18.3.0303.
15. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat*. 2003;21(6):557–568. doi: 10.1002/humu.10213.

16. Baxter JD, Tomkins GM. Specific cytoplasmic glucocorticoid hormone receptors in hepatoma tissue culture cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68(5):932–937. doi: 10.1073/pnas.68.5.932.
17. Beato M, Kalimi M, Feigelson P. Correlation between glucocorticoid binding to specific liver cytosol receptors and enzyme induction in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 1972;47(6):1464–1472. doi: 10.1016/0006-291x(72)90237-9.
18. Higgins SJ, Rousseau GG, Baxter JD, Tomkins GM. Early events in glucocorticoid action. Activation of the steroid receptor and its subsequent specific nuclear binding studied in a cell-free system. *J Biol Chem*. 1973;248(16):5866–5872.
19. Rousseau GG, Higgins SJ, Baxter JD, et al. Binding of glucocorticoid receptors to DNA. *J Biol Chem*. 1975;250(15):6015–6021.
20. Simons SS, Martinez HM, Garcea RL, et al. Interaction of glucocorticoid receptor-steroid complexes with acceptor sites. *J Biol Chem*. 1976;251(2):334–343.
21. Robert HO, John AC. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1033–1044. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.007.
22. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373(9678):1905–1917. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60326-3.
23. Haarman EG, Kaspers GJ, Veerman AJ. Glucocorticoid resistance in childhood leukaemia: mechanisms and modulation. *Brit J Haematol*. 2003;120(6):919–929. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04189.x.
24. Lei SF, Deng FY, Liu XH, et al. Polymorphisms of four bone mineral density candidate genes in Chinese populations and comparison with other populations of different ethnicity. *J Bone Miner Metab*. 2003;21(1):34–42. doi: 10.1007/s007740300006.
25. Grobbee DE, de Jong FH, van Duyn CM, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes*. 2002;51(10):3128–3134. doi: 10.2337/diabetes.51.10.3128.
26. Орловский М.А. Аллельный полиморфизм рецептора глюкокортикоидных гормонов NR3C1 (GR): от молекулярной биологии к клинике // *Biopolymers and Cell*. — 2012. — Т.28. — №5. — С. 338–351. [Orlovskiy MA. Allelic polymorphism of glucocorticoid receptor NR3C1 (GR): from molecular biology to clinical implications. *Biopolymers and cell*. 2012;28(5):338–351. (In Russ.)] doi: 10.7124/bc.000061.
27. Приступа Л.Н., Кмыта В.В., Савченко О.В. Ген глюкокортикоидного рецептора: структура, полиморфизм и клинические ассоциации // *Georgian Medical News*. — 2013. — №219. — С. 53–57. [Pristupa LN, Kmyta VV, Savchenko OV. Gen gliukokortikoidnogo retseptora: struktura, polimorfizm i klinicheskie assotsiatsii. *Georgian Medical News*. 2013;(219):53–57. (In Russ).]
28. Lin RC, Wang WY, Morris BJ. High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *Br Med J*. 1999;319(7221):1337–1338. doi: 10.1136/bmj.319.7221.1337.
29. Strickland I, Kisich K, Hauk PJ, et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exp Med*. 2001;193(5):585–593. doi: 10.1084/jem.193.5.585.
30. Lange P, Koper J, Brinkmann A. Natural variants of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor do not alter sensitivity to glucocorticoids. *Mol Cell Endocrinol*. 1999;153(1-2):163–168. doi: 10.1016/s0303-7207(99)00072-6.
31. Grzanka A, Rogala B. Molecular mechanism of glucocorticoids and difficult asthma. *Allerg Asthma Immunol*. 2000;5:247–252.
32. Ikeda Y, Suehiro T, Shiinoki T, et al. A polymorphism in the promoter region of the glucocorticoid receptor gene is associated with its transcriptional activity. *Endocr J*. 2001;48(6):723–726. doi: 10.1507/endocrj.48.723.
33. Gross KL, Cidlowski JA. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(9):331–339. doi: 10.1016/j.tem.2008.07.009.
34. Vannucchi G, Covelli D, Campi I, et al. The therapeutic outcomes of intravenous steroids therapy for active Graves orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorph of the glucocorticoid receptor. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(1):55–61. doi: 10.1530/EJE-13-0611.
35. Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Батырбекова Ф.Х., и др. Генетические факторы развития резистентности к глюкокортикоидам у больных эндокринной офтальмопатией // *Эффективная фармакотерапия*. — 2019. — Т.15. — №33. — С. 18–23. [Saakyan SV, Panteleyeva OG, Bатыrbekova FH, et al. Genetic factors of glucocorticoid resistance in patients with grave's ophthalmopathy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(33):18–23. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-18-23.
36. Van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:333–357. doi: 10.1210/rp.59.1.333.
37. Jewell CM, Cidlowski JA. Molecular evidence for a link between the N363S glucocorticoid receptor polymorphism and altered gene expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3268–3277. doi: 10.1210/jc.2007-0642.
38. Turner JD, Alt SR, Cao L, et al. Transcriptional control of the glucocorticoid receptor: CpGislands, epigenetic sand more. *Biochem Pharmacol*. 2010;80(12):1860–1868. doi: 10.1016/j.bcp.2010.06.037.
39. De Rijk R, Schaaf M, de Kloet E. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;81(2):103–122. doi: 10.1016/s0960-0760(02)00062-6.
40. Quax RA, Koper JW, Huisman AM, et al. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and in the glucocorticoidinduced transcript 1 gene are associated with disease activity and response to glucocorticoid bridging therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35(8)1325–1333. doi: 10.1007/s00296-015-3235-z.
41. Залетова Н.К., Востокова Л.П., Чухловин А.Б., и др. Генетические факторы, влияющие на эффективность терапии глюкокортикоидами при хронических воспалительных заболеваниях кишечника у детей // *Педиатр*. — 2015. — Т.6. — №3. — С. 91–97. [Zaletova NK, Vostokova LP, Chukhlovin AB, et al. Genetic factors modifying response to glucocorticoid treatment in chronic pediatric inflammatory bowel diseases. *Pediatr*. 2015;6(3):91–97. (In Russ).]
42. Keskin O, Uluca U, Birben E. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):507–513. doi: 10.1111/pai.12566.
43. Backes WL, Kelley RW. Organization of multiple cytochrome P450s with NADPH-cytochrome P450 reductase in membranes. *Pharmacol and Ther*. 2003;98(2):221–233. doi: 10.1016/s0163-7258(03)00031-7.
44. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Current Drug Metabolism*. 2002;3(6):561–597. doi: 10.2174/138920002337054.
45. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Гасанов Н.А. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе // *Клиническая медицина*. — 2007. — Т.85. — №2. — С. 58–63. [Kukes VG, Sychev DA, Gasanov NA. Present-day problems of clinical pharmacogenetics. *Klinicheskaya meditsina*. 2007;85(2):58–63. (In Russ).]
46. Баранов В.С., Баранова Е.В., Ивашенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». — СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с. [Baranov VS, Baranova YeV, Ivashchenko TE, Aseyev MV. *Genom cheloveka i geny "predraspolozhennosti"*. Saint-Peterburg: Intermedika; 2000. 272 p. (InRuss).]
47. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В.? и др. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 — 248 с. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'yev IV, et

- al. *Klinicheskaya farmakogenetika*: Uchebnoye posobiye. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 248 p. (In Russ.)]
48. Readman A. Implications of cytochrome P450 2C9 polymorphism on warfarin metabolism and dosing. *Pharmacotherapy*. 2001;21(2):235–241. doi: 10.1592/phco.21.2.235.34106.
  49. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(8):587–603. doi: 10.2165/00003088-200140080-00003.
  50. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(4):193–200. doi: 10.1016/j.tips.2004.02.007.
  51. Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1147–1156. doi: 10.2147/DDDT.S149069.
  52. Buck ML. The cytochrome P450 enzyme system and its effect on drug metabolism. *Pediatr Pharmacother*. 1997;3(5):211–216.
  53. Lohoff FW. Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(3):423–439. doi: 10.1517/14656560903508762.
  54. Tompkins LM, Wallace AD. Mechanisms of cytochrome P450 induction. *J Biochem Mol Toxicol*. 2007;21(4):176–181. doi: 10.1002/jbt.20180.
  55. Azzalis LA, Fonseca FL, Simon KA, et al. Effects of ethanol on CYP2E1 levels and related oxidative stress using a standard balanced diet. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(3):324–329. doi: 10.3109/01480545.2011.619192.
  56. Zuber R, Anzenbacherov E, Anzenbacher P. Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism. *J Cell Mol Med*. 2002;6(2):189–198. doi: 10.1111/j.1582-4934.2002.tb00186.x.
  57. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;27(4):383–391. doi: 10.1038/86882.
  58. Ito A, Okada Y, Hashita T. Sex differences in the blood concentration of tacrolimus in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients with CYP3A5\*3/\*3. *Biochem Genet*. 2017;55(3):268–277. doi: 10.1007/s10528-017-9795-8.
  59. Takahiro M, Christopher R, Ward RM. The inhaled glucocorticoid fluticasone propionate efficiently inactivates cytochrome P450 3A5, a predominant lung P450 enzyme. *Chem Res Toxicol*. 2010;23(8):1356–1364. doi: 10.1021/tx100124k.
  60. Teeninga N, Guan Z, Stevens J. Population pharmacokinetics of prednisolone in relation to clinical outcome in children with nephrotic syndrome. *Ther Drug Monit*. 2016;38(4):534–545. doi: 10.1097/FTD.0000000000000308.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Торопова Ольга Сергеевна [Olga S. Toropova]**; адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1 p. 1 Barricadnaya str., 125993 Moscow, Russia]; e-mail: olya\_toropova@mail.ru, SPIN-код: 3894-6802, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1474-1216>

**Бровкина Алевтина Фёдоровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Alevtina F. Brovkina, MD, PhD, Professor]; e-mail: anab@list.ru, SPIN-код: 7973-6793, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9940-1642>

**Сычёв Дмитрий Алексеевич**, д.м.н., профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН [Dmitry A. Sychev, MD, PhD, Professor]; e-mail: rmaro@rmaro.ru, SPIN-код: 4525-7556

М.Ю. Егорова<sup>1</sup>, И.А. Шувалова<sup>1</sup>,  
О.И. Звонарева<sup>1,2</sup>, И.Д. Пименов<sup>1</sup>, О.С. Кобякова<sup>1</sup>,  
И.А. Деев<sup>1</sup>, Е.С. Куликов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация,

<sup>2</sup> Университет Маастрихта, Маастрихт, Нидерланды

## Клинические исследования — личная перспектива врача-исследователя?

**Обоснование.** Организация клинических исследований (КИ) требует участия и координации медицинских работников, пациентов, государственных и частных сторон. Препятствия для участия какой-либо из этих групп создают риск снижения потенциала реализации КИ. Врачи-исследователи являются ключевым человеческим ресурсом при проведении КИ. Их мотивация участия может оказать существенное влияние на набор и удержание пациентов, на качество собранных данных, от чего зависит общий исход исследования.

**Цель исследования** — оценить факторы, влияющие на участие в проведении КИ российских врачей-исследователей, и определить их роль в отношениях с пациентами-участниками. **Методы.** Исследование организовано в рамках многоцентрового российского исследования «Лицом к лицу». Было проведено анкетирование (<https://clck.ru/NoV9F>) исследователей из 10 городов России (2017–2018 гг.). Участие в опросе для врачей было анонимным и добровольным. В исследование не включались специалисты со стажем работы менее 1 года.

Для статистической обработки результатов использовался пакет программ Statistica for Windows v. 10.0. **Результаты.** В исследовании приняли участие 78 респондентов. Большинство врачей-исследователей высоко оценивали значимость исследований для науки ( $4,84 \pm 0,39$ ), общества ( $4,67 \pm 0,46$ ) и несколько ниже — для пациентов-участников ( $4,44 \pm 0,61$ ). Каждый пятый опрошенный связывал ожидания врачей-исследователей с улучшением своего финансового положения и накоплением опыта ( $n = 14$ ; 18,18%). Однако в роли мотивирующего фактора выступила возможность работать с новыми технологиями лечения и диагностики ( $n = 41$ ; 52,56%). Часть вопросов анкеты была посвящена отношению респондентов к участникам КИ. Согласно анкетированию, подавляющее большинство врачей-исследователей ( $n = 29$ ; 37,18%) считают, что главная причина участия пациентов в КИ — получение качественной и бесплатной медицинской помощи. Наиболее значимым препятствием включенности участников в КИ выступили побочные действия исследуемого препарата ( $n = 38$ ; 48,71%). **Заключение.** Российские врачи-исследователи подчеркивают важность проводимых КИ для науки и общества, специалисты склонны внимательно относиться к благополучию пациентов-участников. При этом специфика мотивации врачей-исследователей (дополнительный заработок и профессиональное саморазвитие) и мотивации пациентов-участников (КИ как возможность получения качественной медицинской помощи) формируется под воздействием особенностей функционирования российской системы здравоохранения.

**Ключевые слова:** клиническое исследование, мотивация исследователей, отношение к пациентам

**Для цитирования:** Егорова М.Ю., Шувалова И.А., Звонарева О.И., Пименов И.Д., Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С. Клинические исследования — личная перспектива врача-исследователя? Вестник РАМН. 2020;75(3):256–263. doi: 10.15690/vramn1356.

### Обоснование

Быстрое развитие новых методов лечения и диагностики и создание лекарственных средств привели к резкому увеличению числа клинических исследований (КИ). Исследования требуют участия, координации и сотрудничества со стороны медицинских работников, пациентов, а также государственных и заинтересованных частных сторон. Препятствия для участия какой-либо из этих групп создают риск снижения потенциала реализации КИ, что, в свою очередь, приводит к снижению осведомленности медицинских работников о стандартах медицинской помощи.

Барьеры, с которыми обычно сталкиваются врачи при проведении КИ, отмечены во многих исследованиях [1–4]. В Австралии был проведен систематический обзор [4], направленный на определение причин низкой вовлеченности врачей-исследователей в КИ в развивающихся странах, по результатам которого препятствиями для проведения КИ названы отсутствие финансового и человеческого потенциала, этические и нормативные ограничения, отсутствие исследовательской среды [5]. В исследовании под руководством Antal E. Solyom помимо перечисленных обозначены культурные, коммерческие, политические и социальные факторы [6]. В развитых странах причинами неучастия врачей-исследователей выступают ограниченные сроки набора пациентов, процедура получения согласия, дополнительные управленче-

ские и административные обязанности [6, 7]. Рядом ученых было высказано предположение, что неадекватный опыт врачей в области КИ и дефицит вспомогательного персонала оказывают значительное воздействие на низкую мотивацию участия врачей-исследователей в КИ [8].

В 2017 г. нашим коллективом уже была рассмотрена данная проблема, однако с другого ракурса — со стороны участников КИ. Результаты анкетирования пациентов на территории Российской Федерации подчеркнули важную роль врача-исследователя в принятии решения пациентом-участником и показали, что отношения врача и пациента развиваются в тесном, доверительном взаимодействии [9]. Малазийские ученые [8] считают, что врачи-исследователи являются связующим звеном между исследовательской и практической средами, чем могут способствовать как развитию клинически значимых результатов исследований, так и распространению основанных на фактических данных методов лечения в повседневной клинической практике [8]. Однако в мире существует опасение, что КИ могут изменить отношения между врачом и пациентом, а связь врача и пациента — быть нарушена в результате участия в КИ [2, 8, 10].

Иначе говоря, врачи-исследователи являются ключевым человеческим ресурсом при проведении КИ. Их мотивация участия может оказать существенное влияние на набор и удержание пациентов, качество собранных данных, что благоприятно сказывается на общем исходе исследования.

**Цель исследования** — оценка факторов, влияющих на участие в проведении КИ российских врачей-исследователей, и определение их роли в отношениях с пациентами-участниками.

## Методы

### Дизайн исследования

Представлены результаты одномоментного сравнительного многоцентрового российского исследования «Лицом к лицу». Настоящая статья включает данные, характеризующие сторону врачей-исследователей: каковы факторы, влияющие на участие в проведении КИ российских врачей-исследователей, и какова их роль в отношениях с пациентами-участниками?

### Критерии соответствия

В исследование были включены врачи, имеющие опыт работы в КИ в качестве врачей-исследователей, чей стаж работы был не менее 1 года. Отсутствовали ограничения в отношении количества КИ, в которых работали респонденты. Последними критериями включения считались добровольное информированное согласие специалистов на участие в исследовании анонимно и разрешение на обработку предоставленных данных, о чем была соответствующая запись в начальной части опросника.

### Условия проведения исследования

Основным методом являлось анкетирование врачей-исследователей. Анкета была представлена в электронном виде и размещена на сайте: <https://clck.ru/NoV9F>. Особое внимание уделялось географическому разнообразию респондентов. Откликнувшиеся исследовательские центры (из таких городов, как Томск, Кемерово, Санкт-

Петербург, Новокузнецк, Пятигорск, Саратов, Уфа, Пермь, Красноярск, Ханты-Мансийск, Ярославль, Воронеж, Челябинск, Калуга) просили распространить информацию о данном проекте среди своих исследователей. Врачи-исследователи, заинтересованные в участии, могли пройти по ссылке, предоставленной в приглашении к участию, и заполнить анкету в электронной форме.

### Продолжительность исследования

Анкетирование врачей-исследователей было проведено в период с мая 2017 по январь 2019 г.

### Исходы исследования

Результаты настоящего исследования подтверждают необходимость изучения отношения российского общества к клиническим исследованиям с различных сторон, в том числе и со стороны врачей-исследователей. В достижении конечного результата наиболее важным представляется оценка роли, мотивации и деятельности врачей-исследователей в КИ.

### Анализ в подгруппах

В настоящем исследовании приняли участие 79 врачей-исследователей. Необходимым представлялось проанализировать мнение респондентов относительно существующих барьеров и стимулов, влияющих на участие врачей-исследователей в работе КИ, положительные и отрицательные факторы, влияющие на принятие решения об участии в КИ пациентов-участников, по мнению респондентов, была рассмотрена характеристика собственной работы — ее значимость для общества и др. По оцениваемым параметрам респондентов делили на группы в зависимости от выполняемой роли в клинических исследованиях: I группа — главный исследователь, II группа — координатор, III группа — соисследователь и иные.

M.Yu. Egorova<sup>1</sup>, I.A. Shuvalova<sup>1</sup>, O.I. Zvonareva<sup>1,2</sup>, I.D. Pimenov<sup>1</sup>,  
Kobyakova O.S.<sup>1</sup>, I.A. Deev<sup>1</sup>, E.S. Kulikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> University of Maastricht, Maastricht, Netherlands

## Clinical Trials — the Personal Perspective of the Research Physician?

**Background.** The organization of clinical trials (CTs) requires the participation and coordination of healthcare providers, patients, public and private parties. Obstacles to the participation of any of these groups pose a risk of lowering the potential for the implementation of CTs. Researchers are a key human resource in conducting of CT. Their motivation for participation can have a significant impact on the recruitment and retention of patients, on the quality of the data collected, which determines the overall outcome of the study. **Aims** — to assess the factors affecting the inclusion of Russian physicians-researchers in CT, and to determine their role in relations with patients-participants. **Materials and methods.** The study was organized as a part of the Russian multicenter face-to-face study. A survey was conducted of researchers from 10 cities of Russia (2017–2018). The participation in the survey for doctors was anonymous and voluntary. **Results.** The study involved 78 respondents. Most research doctors highly value the importance of research for science ( $4,84 \pm 0,39$ ), society ( $4,67 \pm 0,46$ ) and slightly lower for participating patients ( $4,44 \pm 0,61$ ). The expectations of medical researchers are related to improving their financial situation and attaining new experience ( $n = 14$ ; 18,18%). However, the opportunity to work with new technologies of treatment and diagnosis ( $n = 41$ ; 52,56%) acted as a motivating factor. According to the questionnaire, the vast majority of research doctors ( $n = 29$ ; 37,18%) believe that the main reason for patients to participate in CT is to receive quality and free medical care. The most significant obstacle to the inclusion of participants in CT was the side effects of the study drug ( $n = 38$ ; 48,71%). **Conclusions.** The potential of clinical researchers in Russia is very high. The patient-participant acts for the research doctor as the subject of the study, and not the object, so the well-being of the patient is not indifferent to the doctor. However, the features of the functioning of our health care system form the motivation of doctors-researchers (additional earnings, professional self-development) and the way they perceive the motivation of patients (CT as an opportunity to receive quality medical care).

**Keywords:** clinical trial, researchers' motivation, attitude towards patients

**For citation:** Egorova MYu, Shuvalova IA, Zvonareva OI, Pimenov ID, Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov ES. Clinical Trials — the Personal Perspective of the Research Physician? *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(3):256–263. doi: 10.15690/vramn1356.

### Методы регистрации исходов

Ответы респондентов на вопросы анкеты автоматически анонимизировались и фиксировались в электронном виде. В итоге была получена электронная база, где собраны ответы всех опрошенных. После окончания сбора данных предварительная база данных была переведена в Excel для дальнейшего статистического анализа.

### Этическая экспертиза

Независимый этический комитет Сибирского государственного медицинского университета, согласно выписке из протокола от 02.05.2017 № 5280, постановил одобрить проведение исследования по протоколу «Исследование восприятия клинических исследований пациентами и врачами-исследователями F2F II (F2F – face to face)» на базе Сибирского государственного медицинского университета.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался, поскольку поисковый дизайн исследования этого не требовал.

**Методы статистического анализа данных.** Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет программ Statistica for Windows v. 10.0. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни. Для оценки вероятностей использовали программу Statcalc v. 6. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот. Описание количественных данных выполнено в виде абсолютных величин, процентов, медианы. Проверка нормальности распределения значений признака производилась посредством оценки *t*-теста Стьюдента в виде  $X \pm x$ , где  $X$  — среднее арифметическое,  $x$  — стандартное отклонение. Разницу значений считали значимой при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследовании принимали участие 78 респондентов — 21,79% мужчин и 78,20% женщин, средний возраст которых составил  $39,69 \pm 12,12$  года ( $39,76 \pm 12,04$  года против  $39,67 \pm 12,24$  года).

Большинство опрошенных респондентов представляли узкие терапевтические специальности, такие как неврология ( $n = 17$ ; 21,79%), кардиология ( $n = 13$ ; 16,67%), эндокринология ( $n = 13$ ; 16,67%), терапия ( $n = 9$ ; 11,53%), ревматология ( $n = 8$ ; 10,27%) и др.

Медицинский стаж респондентов составил от 1 года до 44 лет.

Опрошенные врачи-исследователи участвовали в организации от 1 до 25 КИ, при этом 60,26% ( $n = 47$ ) в качестве соисследователей; 30,77% ( $n = 24$ ) — в качестве главных исследователей; 7,69% ( $n = 6$ ) — в качестве координаторов; 1,28% ( $n = 1$ ) — в качестве медицинских сестер. При этом 96,15% ( $n = 75$ ) из них работали непосредственно с субъектами исследования. В среднем на выполнение КИ, как показало анкетирование, врачи-исследователи тратят до трети (32,74%) своего времени.

Респонденты оценили свой ежемесячный суммарный заработок в пределах от 10 тыс. до 300 тыс. руб. (медиана — на уровне 40 тыс. руб.), при этом доля КИ от общего заработка в среднем составляла 27,42%: у главных исследователей — 23,96% ( $n = 24$ ); у координаторов —

37,00% ( $n = 6$ ); у соисследователей — 27,28% ( $n = 47$ ) ( $p = 0,43$ ).

Более половины врачей-исследователей ( $n = 47$ ; 60,25%) обучались GCP менее 5 лет назад; 30,76% ( $n = 24$ ) — в текущем году; 3,85% ( $n = 3$ ) — более 5 лет назад; 5,13% ( $n = 4$ ) не обучались.

На момент анкетирования у 34,62% опрошенных не было ученой степени ( $n = 27$ ), 41,03% являлись кандидатами медицинских наук ( $n = 32$ ), еще 24,36% ( $n = 19$ ) — докторами медицинских наук. Не имели ученого звания 55 человек (70,51%), 13 респондентов были профессорами (16,67%), а 10 человек (12,82%) — доцентами. Количество выполненных публикаций врачей-исследователей варьировалось от 0 до 219 (при этом у главных исследователей в среднем —  $94,36 \pm 65,87$  публикации; у соисследователей —  $27,19 \pm 48,99$ ; у координаторов —  $20,00 \pm 18,96$  публикации), а среднее значение индекса Хирша (РИНЦ) составляло  $4,56 \pm 3,93$ .

Результаты анкетирования показали, что при работе с КИ большинство врачей-исследователей ( $n = 48$ ; 61,54%) сталкивались с недостатком ресурсов, а именно с дефицитом кадров, площади, оборудования.

Таким образом, портрет участника анкетирования выглядит следующим образом: женщина около 40 лет, с терапевтической специальностью, с высокой публикационной активностью (индекс Хирша составляет 5), с 16-летним стажем, обучающаяся GCP менее 5 лет назад, занимающая роль соисследователя в КИ, которая участвовала в организации 16 исследований и которая тратит на активность, связанную с КИ, до 1/3 своего времени, а доля клинических исследований от общего заработка составляет 27%.

### Основные результаты исследования

Большинство врачей-исследователей высоко оценивают значимость исследований для науки ( $4,84 \pm 0,39$ ), общества в целом ( $4,67 \pm 0,46$ ) и несколько ниже — для пациентов-участников ( $4,44 \pm 0,61$ ) ( $p \leq 0,05$ ).

При этом, по мнению 66,66% ( $n = 52$ ) респондентов, пациенты, которые участвуют в КИ, получают лучшую медицинскую помощь, чем пациенты, получающие лечение в рутинной практике; так считают 79,16% ( $n = 14$ ) главных исследователей и 61,11% ( $n = 33$ ) исследователей, выполняющих иные роли.

Опрошенные в основном ссылались на собственный опыт и опыт коллег, мнение пациентов, а также приводили ряд аргументов, которые включали следующие:

- чаще более высокая квалификация врача-исследователя, чем врача, не имеющего опыт работы с КИ;
- возможность применения врачами-исследователями высокотехнологичной диагностики и новых лекарств;
- большее количество времени для анализа результатов, регулярного наблюдения за пациентом у врачей-исследователей;
- более высокая комплаентность у пациентов, участвующих в КИ, чем у пациентов, получающих лечение вне КИ.

Согласно полученным результатам, при выборе исследования положительно относятся к наличию группы плацебо 51,28% ( $n = 40$ ) врачей-исследователей. У большинства респондентов ( $n = 48$ ; 61,53%) возникали ситуации, когда врачи-исследователи не включали пациента в КИ, хотя он соответствовал критериям включения, тем самым заботясь о его благополучии. На дополнительно поставленный вопрос: «Если да, то какие это могут быть

ситуации?» 31 врач-исследователь из 78 не дали ответа, остальные представили следующие позиции:

- низкая комплаентность пациента, по мнению врача-исследователя;
- неприятные для врача-исследователя личностные качества пациента;
- высокий риск для пациента при участии в КИ, превышающий, по мнению врача-исследователя, пользу;
- удаленность проживания пациента;
- наличие более эффективного лечения, по мнению врача-исследователя;
- отсутствие времени на оформление документации для регистрации пациента — участника в КИ.

Также интересно было узнать мнение респондентов касательно вопроса: «Что является приоритетным — качество или продолжительность жизни пациента?». Для 73,07% ( $n = 57$ ) врачей-исследователей наиболее значимым представлялось качество жизни пациентов. Этому мнению придерживались 62,50% ( $n = 15$ ) главных исследователей и 77,77% ( $n = 42$ ) ученых, выполняющих иные роли.

### Дополнительные результаты исследования

**Мотивация исследователей.** Интерес представляют факторы, стимулирующие врачей-исследователей участвовать в КИ. Был задан вопрос: «Какова ваша основная мотивация участия в КИ?». Участникам предлагалось выбрать один из представленных вариантов ответа (табл. 1).

По мнению врачей-исследователей, важно несколько мотивационных факторов. На первое место респонденты поставили возможность работать с новыми технологиями лечения и диагностики (52,56%), при этом отмечалась заинтересованность у 66,66% главных исследователей и 46,29% координаторов, соисследователей и др. Менее значимым фактором выступал хороший заработок, который мотивировал 26,92% врачей-исследователей независимо от выполняемой роли. Возможности появления новых препаратов привлекают 6,41% респондентов, причем данный вариант ответа встречался чаще у исследователей, занимающих второстепенные роли (7,40 против 4,16%). Другие факторы интересовали врачей-исследователей в наименьшей степени.

Интересно, что врачи-исследователи связывали свои ожидания преимущественно с улучшением своего финансового положения и накоплением опыта (18,18%), а также с «возможностью помочь пациентам», с «профессиональным развитием», с «применением новых лекарственных препаратов». Дополнительный заработок для докторов играет немаловажную роль: так, 75,64% ( $n = 59$ ) ученых стимулирует к набору осознание того, что доход от КИ

связан с количеством включенных участников, из них 70,21% ( $n = 33$ ) соисследователей; 79,17% ( $n = 19$ ) главных исследователей и 100,00% ( $n = 6$ ) координаторов. Возможно, именно поэтому, если протокол предусматривает более агрессивную терапию в сравнении с рутинной практикой, отказывались в проведении КИ лишь 23,08% ( $n = 18$ ) докторов, а если участник будет получать лучшее для него лечение в рамках рутинной практики, ему все равно предложат участие в КИ 38,89% ( $n = 21$ ) врачей-исследователей, выступающих в качестве соисследователей, координаторов и др., и 33,33% ( $n = 6$ ) главных исследователей.

**Отношение к пациентам.** Часть вопросов анкеты была посвящена отношению респондентов к участникам клинического исследования.

Согласно анкетированию, подавляющее большинство врачей-исследователей ( $n = 29$ ; 37,18%) считают, что главная причина участия пациентов в КИ — получение участником качественной медицинской помощи. Чуть менее важным представляется (30,8%;  $n = 24$ ) «получение участником доступа к новым лекарственным препаратам». «Возможность помочь другим людям с такими же заболеваниями» заняла третью позицию ( $n = 9$ ; 11,54%), однако ни координаторы, ни главные исследователи не посчитали этот аргумент для участия в исследовании необходимым для пациентов-участников. Для соисследователей утверждение было значимо в 17,02% ( $n = 8$ ) случаев. Менее важными, по мнению опрошенных врачей-исследователей ( $n = 7$ ; 8,97%), оказались желание внести вклад в развитие медицины и науки, а также возможность консультироваться у высококвалифицированных медицинских специалистов ( $n = 6$ ; 7,69%). Самыми непопулярными ответами были получение платы за участие ( $n = 2$ ; 2,56%) и такие факторы в совокупности, как получение пациентом качественной медицинской помощи, доступ к высококвалифицированным специалистам и для здоровых добровольцев получение платы за участие ( $n = 1$ ; 1,28%). Тех, кто считал, что КИ не несет пользы для пациентов и здоровых добровольцев, не оказалось.

Наиболее значимым препятствием включенности участников в КИ, по мнению респондентов, выступают побочные действия исследуемого препарата ( $n = 38$ ; 48,71%). На второе место врачи-исследователи выставили позицию «получение участником лекарства-«пустышки» вместо экспериментального препарата» ( $n = 19$ ; 24,35%), однако ни один соисследователь не посчитал этот риск убедительным. Немаловажным является недоступность пациентам нового лекарства, показавшего свою эффективность в КИ; данный тезис встречался в 12,82% случаев ( $n = 10$ ). С утверждением, что риском для пациентов и здоровых добровольцев может выступать возможность

Таблица 1. Мотивация врачей-исследователей, %

Фактор	Общая доля	Главный исследователь	Другие исследователи
Возможность работать с новыми технологиями лечения и диагностики	52,56 ( $n = 41$ )	66,66 ( $n = 16$ )	46,29 ( $n = 25$ )
Хороший заработок	26,92 ( $n = 21$ )	20,83 ( $n = 5$ )	29,62 ( $n = 16$ )
Помощь пациентам	10,25 ( $n = 8$ )	8,33 ( $n = 2$ )	11,11 ( $n = 6$ )
Вклад в появление новых препаратов	6,41 ( $n = 5$ )	4,16 ( $n = 1$ )	7,40 ( $n = 4$ )
Заработок, новые методы в лечении	1,28 ( $n = 1$ )	0,00 ( $n = 0$ )	1,85 ( $n = 1$ )
Продвижение по карьерной лестнице	1,28 ( $n = 1$ )	0,00 ( $n = 0$ )	1,85 ( $n = 1$ )
Все перечисленное	1,28 ( $n = 1$ )	0,00 ( $n = 0$ )	1,85 ( $n = 1$ )

нанесения непоправимого вреда здоровью участникам исследования, согласились только 17,02% ( $n = 8$ ) соисследователей, остальные врачи-исследователи придерживаются другого мнения. И лишь 2 респондента посчитали, что риски участия пациентов в КИ отсутствуют.

Анализируя ответы на поставленные выше вопросы, интересным представляется возможность классификации в зависимости от влияния на пациентов факторов вовлеченности в КИ, по мнению врачей-исследователей.

Респонденты оценивали, какие факторы положительно влияют на принятие решения участия пациентов в КИ. В данном пуле вопросов 1 означало «совсем не важно», 5 — «чрезвычайно важно» (табл. 2).

В результате опроса было выяснено, что чрезвычайно важным для всех исследуемых, по мнению врачей-исследователей, фактором, положительно влияющим на принятие решения пациентами-участниками, было получение бесплатного лечения. Причем главные исследователи выставляли достоверно более высокий балл, чем координаторы, соисследователи и др. ( $4,96 \pm 0,20$  против  $4,69 \pm 0,60$ ;  $p = 0,03$ ). Вторым по значимости фактором было наблюдение профессиональными специалистами; оценка врачей-исследователей, занимающих второстепенные роли, была достоверно ниже ( $4,59 \pm 0,60$ ;  $p = 0,03$ ) оценки главных исследователей ( $4,88 \pm 0,34$ ;  $p = 0,02$ ). Менее важными, по мнению респондентов, были оказание более качественной медицинской помощи и регулярное наблюдение за состоянием больных. Стоит отметить, что статистически значимых различий в оцен-

ках опрошенных в зависимости от выполняемой роли выявлено не было ( $p = 0,09$  и  $p = 0,66$  соответственно), баллы в среднем составляли  $4,53 \pm 0,73$  и  $4,49 \pm 0,62$  соответственно. Оценка врачей-исследователей в отношении утверждения «возможность пройти дополнительное обследование» в среднем составила  $4,40 \pm 0,70$  балла. Самую низкую оценку получило утверждение «возможность принести пользу обществу», баллы главных исследователей —  $3,17 \pm 1,30$ , других исследователей —  $3,11 \pm 1,22$ . Интересно, что респонденты указывали и иные факторы, которые способны положительно влиять на принятие решения участников, такие, например, как материальное вознаграждение (встречалось в двух случаях), продление листка нетрудоспособности, доверие врачу-исследователю и др.

Аналогичным образом изучались факторы, отрицательно влияющие на принятие решения об участии пациентов в КИ, по мнению врачей-исследователей. Респондентам предлагалось оценить утверждения по пятибалльной шкале, где 1 означало «совсем не важно», 5 — «чрезвычайно важно» (табл. 3).

По данным проведенного опроса, наиболее отталкивающим фактором, по мнению врачей-исследователей, для пациентов-участников является риск побочных явлений, в среднем была выставлена оценка в  $4,32 \pm 0,71$  балла, все лица независимо от распределения ролей одинаково согласились с этим утверждением. Следующим по значимости был риск попадания в группу плацебо, при этом лица, занимающиеся основной организацией исследования, были более категоричны в своих оцен-

**Таблица 2.** Факторы, положительно влияющие на принятие решения в КИ участников, по мнению врачей-исследователей

Фактор	Общая доля	Главный исследователь	Другие исследователи
Получение бесплатного лечения	$4,77 \pm 0,53^*$	$4,96 \pm 0,20^*$	$4,69 \pm 0,60^*$
Наблюдение профессиональными специалистами	$4,70 \pm 0,55^*$	$4,88 \pm 0,34^*$	$4,59 \pm 0,60^*$
Более качественная медицинская помощь	$4,53 \pm 0,73$	$4,70 \pm 0,62$	$4,44 \pm 0,77$
Регулярное наблюдение за состоянием	$4,49 \pm 0,62$	$4,46 \pm 0,59$	$4,50 \pm 0,64$
Возможность пройти дополнительные обследования	$4,40 \pm 0,70$	$4,37 \pm 0,82$	$4,40 \pm 0,66$
Знание о том, что можно прекратить участие в любой момент	$3,80 \pm 1,02$	$3,50 \pm 1,18$	$3,94 \pm 1,92$
Получение новых данных о заболевании	$3,64 \pm 1,10$	$3,67 \pm 1,13$	$3,63 \pm 1,10$
Получение результатов исследования по его окончании	$3,41 \pm 1,28$	$3,54 \pm 1,14$	$3,35 \pm 1,24$
Получение новых данных об исследуемом препарате	$3,40 \pm 1,37$	$3,58 \pm 1,41$	$3,31 \pm 1,36$
Возможность принести пользу обществу	$3,13 \pm 1,24$	$3,17 \pm 1,30$	$3,11 \pm 1,22$

\*  $p \leq 0,05$ .

**Таблица 3.** Факторы, отрицательно влияющие на принятие решения в КИ пациента, по мнению врачей-исследователей

Фактор	Общая доля	Главный исследователь	Другие исследователи
Риск побочных явлений	$4,32 \pm 0,71$	$4,33 \pm 0,56$	$4,31 \pm 0,77$
Риск попадания в группу плацебо	$4,11 \pm 1,02$	$4,20 \pm 0,97$	$4,07 \pm 1,04$
Новый исследуемый препарат	$3,45 \pm 1,00$	$3,29 \pm 0,90$	$3,50 \pm 1,04$
Необходимость регулярно заполнять дневники и формы	$3,15 \pm 1,04$	$3,37 \pm 1,01$	$3,05 \pm 1,05$
Необходимость проходить обследования и процедуры	$2,91 \pm 1,03^*$	$3,54 \pm 0,8^*$	$2,62 \pm 0,97^*$
Необходимость регулярного посещения клиники	$2,88 \pm 1,05$	$2,95 \pm 1,08$	$2,85 \pm 1,05$

\*  $p \leq 0,05$ .

ках ( $4,20 \pm 0,97$  балла главных исследователей против  $4,07 \pm 1,04$  балла других исследователей). Наименее важным фактором выступала необходимость проходить дополнительные обследования и процедуры, однако с данным мнением не согласны главные исследователи, которые выставляли значительно выше оценку ( $3,54 \pm 0,8$ ), чем исследователи, выполняющие второстепенные роли ( $2,62 \pm 0,97$ ). Необходимость регулярного посещения клиники, как считали врачи-исследователи, препятствовала решению пациентов об участии в КИ в наименьшей степени. Один из врачей-исследователей высказал мнение, что демотивирующим фактором к участию пациентов в КИ может выступать страх «эксперимента над больными».

### Нежелательные явления

Настоящее исследование не предполагало оценки эффективности и безопасности медицинской технологии, в связи с чем оценка нежелательных явлений не проводилась.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что в России есть все условия для реализации исследовательского потенциала врачей-исследователей. Наиболее привлекательным для последних выступает профессиональное развитие. В обсуждении целесообразно сконцентрироваться на вопросах, ответы на которые позволят исключить возможные барьеры, создающие препятствия для работы исследователей в Российской Федерации.

### Обсуждение основного результата исследования

Анкетирование показало, что распределение ролей врачей-исследователей в российских КИ в целом сопоставимо с данными аналогичных исследований. Так, Toshiko Ito-Ihara et al. (2013) при сравнении исследовательского потенциала между клиническими исследователями Университетской клиники Киото и Университетской больницы Сеула получили следующие результаты: среди респондентов из Киото встречались 29% ( $n = 57$ ) главных исследователей, 46% ( $n = 91$ ) соисследователей, 22% ( $n = 44$ ) координаторов, 2% ( $n = 3$ ) других; подобные показатели и в Сеуле — 33% ( $n = 50$ ) главных исследователей, 44% ( $n = 66$ ) соисследователей, 13% ( $n = 19$ ) координаторов, 8% ( $n = 12$ ) других [11].

Настоящее исследование показало, что основным стимулом участия в КИ у российских врачей-исследователей является возможность работать с новыми технологиями лечения и диагностики. По мнению отечественного ученого К.А. Апарцина, основным стимулом работы исследователя выступает «азарт исследователя», смысл определения которого шире определения «профессиональное обязательство (долг)» [12]. Интересно, что данная позиция была поддержана в крупном рандомизированном КИ, проводимом в Великобритании (James Raftery, 2009), целью которого было изучение в качестве мотивации клинических исследователей финансового стимулирования. Наиболее значимыми мотивирующими врачей-исследователей факторами, по мнению James Raftery et al., были интерес к вопросу исследования, интеллектуальное любопытство и потенциальная польза для пациентов (включая доступ к лечению и/или более тщательный мониторинг), менее значимыми факторами выступали альтруизм и карьерный рост. Дополнительный заработок

занимал последнюю позицию, что противоречит результатам настоящего исследования: для российских врачей-исследователей заработок играет немаловажную роль. Кроме того, авторство публикаций, по данным James Raftery et al., интересовало врачей-исследователей в минимальной степени [13].

Аналогичные результаты получили Conradie et al. в крупном многонациональном совместном исследовании ASOS (African Surgical Outcomes Study — Африканское исследование хирургических исходов) (2018), целью которого было понимание конкретных барьеров для КИ в развивающихся странах. Ученые отразили роль потенциала врачей-исследователей. Большинство ученых ( $n = 106$ ; 86,9%) были заинтересованы в содействии африканскому исследовательскому сотрудничеству, они хотели внести свой вклад в исследовательскую культуру. Вторым мотивирующим фактором выступал поиск новых терапевтических решений, улучшающих состояние больного. Наименее значимыми мотивациями были личное развитие и признание врача-исследователя [14]. Опрос Laura P. Forsythe et al. (США, 2017 г.) показал, что мотивирующим фактором участия в КИ для врачей-исследователей было оказание пациенту лучшей медицинской помощи (75%), что противоречит мнению российских врачей-исследователей — данный фактор встречался лишь в 7,27% случаев. Возможность внести вклад в научные знания отметили 57% американских клинических исследователей, возможность получать дополнительный заработок — 30% респондентов [15].

Определенный интерес представляют причины неучастия врачей-исследователей в КИ. А. Mahmud et al. (2018) оценивали факторы, влияющие на участие врачей-онкологов в КИ. Ученые утверждали, что наиболее неприятным фактором включения их в КИ является время, затраченное на ведение дополнительной документации, а выявление пациентов, которые удовлетворяют критериям исследования, получение информированного согласия и выполнение нестандартных тестов визуализации не считались значительными затратами времени [16]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях, проведенных в США (Laura P. Forsythe et al., 2017 г.), Японии и Северной Корее (Ito-Ihara et al., 2013 г.), которые отражали временной фактор в качестве потенциального барьера для ученых [11, 15]. Однако в России, несмотря на недостаток ресурсов, включающих кадры, площадь, оборудование, на которые указывали опрошенные врачи-исследователи, факторов, препятствующих их включению в КИ, практически не существует.

Анкетирование показало, что все респонденты считают, что пациенты-участники имеют лучшую медицинскую помощь, чем пациенты, получающие лечение в рутинной практике. Причем, по мнению опрошенных, мотивирующим фактором, влияющим на включенность в КИ пациентов, является получение качественной и бесплатной медицинской помощи. Данный вопрос не нашел освещения в зарубежной литературе, в связи с чем интересно сопоставить мнение касательно данной проблемы самих пациентов-участников. Так, в рамках английского исследования А.С. Hollis et al. (2018) было опрошено 200 пациентов, из которых 58% выбрали основной причиной для своего участия вариант ответа: «Я считаю, что результаты могут помочь другим пациентам в будущем». А ведущей причиной для 83% респондентов стало значительное расстояние от дома до места проведения клинического исследования [17]. Аналогичные выводы сделаны Kessel et al. осенью 2018 г. в Мюнхене, по данным их опроса самой актуальной

причиной участия для пациентов также стала возможность внести свой вклад в развитие методов терапии и диагностики онкологических заболеваний [18].

### Ограничения исследования

Конфиденциальность и некоторая закрытость такой сферы деятельности, как клинические исследования, повлияли на ограничение охвата опрошенных респондентов, что делает невозможным экстраполировать результаты исследования на других аналогичных участников.

### Заключение

В целом российские врачи-исследователи подчеркивают важность и значимость для науки и общества проводимых КИ. Исследовательский потенциал клинических исследователей в России очень высок. Клинические исследования проводят преимущественно врачи-исследователи с богатым опытом исследовательской деятельности, что подтверждают ученая степень и многочисленные публикации.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что характеристики оценки ожиданий, мотивации и опыта участия врачей-исследователей в клинических исследованиях на территории России несопоставимы с мировыми данными. Дополнительный заработок был наименее значимым стимулом к участию в КИ в таких странах, как Африка, США, Великобритания, что противоречит данным настоящего исследования: для российских врачей-исследователей заработок играет немаловажную роль, причем для главных исследователей ожидания выше, чем для исследователей прочих ролей.

Пациент-участник выступает для российского врача-исследователя в качестве субъекта исследования, а не объекта, таким образом, благополучие пациента небезразлично для врача. Однако особенности функционирования нашей системы здравоохранения формируют мотивацию врачей-исследователей (дополнительный заработок, профессиональное саморазвитие) и то, как они воспринимают мотивацию пациентов-участников (КИ как возможность получения качественной медицинской помощи).

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 18-78-10016).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** М.Ю. Егорова, И.А. Шувалова, О.И. Звонарева, И.Д. Пименов, О.С. Кобякова, И.А. Деев, Е.С. Куликов — ответственность за все аспекты работы, все вопросы, связанные с точностью или целостностью любой части работы надлежащим образом исследованы и решены; все соавторы внесли равный вклад в исследование, окончательное утверждение версии для публикации; О.И. Звонарева, И.Д. Пименов, Е.С. Куликов, О.С. Кобякова, И.А. Деев — концепция и дизайн исследования; М.Ю. Егорова, И.А. Шувалова — сбор и обработка материала; М.Ю. Егорова, И.А. Шувалова — статистическая обработка; И.Д. Пименов, М.Ю. Егорова, И.А. Шувалова — написание текста; О.И. Звонарева, Е.С. Куликов, И.Д. Пименов — редактирование.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Yanagawa H, Kishuku M, Akaike M, et al. View of physicians on and barriers to patient enrollment in a multicenter clinical trial: experience in a Japanese rural area. *International Archives of Medicine*. 2010;3(1)7. doi: 10.1186/1755-7682-3-7.
2. Messner DA, Moloney R, Warriner AH, et al. Understanding practice-based research participation: the differing motivations of engaged vs. non-engaged clinicians in pragmatic clinical trials. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 2016;4:136–140. doi: 10.1016/j.conctc.2016.08.003.
3. Butryn T, Cornejo K, Wojda TR, et al. Keys to success in clinical trials: a practical review. *Int J Acad Med*. 2016;2:203–216. doi: 10.4103/2455-5568.196881.
4. Alemayehu C, Mitchell G, Nikles J. Barriers for conducting clinical trials in developing countries — a systematic review. *International Journal for Equity in Health*. 2018;17(1). doi: 10.1186/s12939-018-0748-6.
5. Solyom A. Ethical challenges to the integrity of physicians: financial conflicts of interest in clinical research. *Accountability in Research*. 2004;11(2):119–139. doi: 10.1080/03050620490512313.
6. Dickinson C. Clinical research in the NHS today. *Journal of the Royal College of Physicians of London*. 1994;28(5):460–463. PMID: 7807437. PMCID: PMC5401014.
7. Taylor KM, Margolese RG, Soskolne CL. Physicians' reasons for not entering eligible patients in a randomized clinical trial of surgery for breast cancer. *N Engl J Med*. 1984;310(21):1363–1367. doi: 10.1056/NEJM198405243102106.
8. Rahman S, Majumder A, Shaban S, et al. Physician participation in clinical research and trials: issues and approaches. *Advances in Medical Education and Practice*. 2011;85. doi: 10.2147/amep.s14103.
9. Звонарева О.И., Куликов Е.С., Деев И.А., и др. Роль информированного согласия в принятии решения об участии в исследовании: данные многоцентрового исследования в России «Лицом к лицу» // Бюллетень сибирской медицины. — 2016. — № 4. — С. 40–51. doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-40-51. [Zvona-reva OI, Kulikov ES, Deev IA, et al. Role of informed consent in a decision-making on participation in the clinical trial: multicenter study in Russia “Face to Face”. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;4:40–51. (In Russ.)] doi:10.20538/1682-0363-2016-4-40-51.
10. Maslin-Prothero S. Factors affecting recruitment to breast cancer clinical trials: an examination of the British Association of Surgical Oncology II trial and the International Breast Cancer Intervention Study. PhD thesis. University of Nottingham; 2000. ETh: 342600.
11. Ito-Ihara T, Hong JH, Kim OJ, et al. An international survey of physicians regarding clinical trials: a comparison between Kyoto University Hospital and Seoul National University Hospital. *BMC Medical Research Methodology*. 2013;13(1). doi: 10.1186/1471-2288-13-130.
12. Апарцин К.А. «Азарт» исследователя. Организационные аспекты проведения клинических исследований. — М.: Ремедиум; 2017. — С. 48–49. [Apartsin KA. “Excitement” of the researcher. Organizational aspects of clinical trials. Moscow, Remedium; 2017. P. 49–50. (In Russ.)]
13. Raftery J, Kerr C, Hawker S, et al. Paying clinicians to join clinical trials: a review of guidelines and interview study of trialists. *Trials*. 2009;10(1). doi: 10.1186/1745-6215-10-15.
14. Conradie A, Duys R, Forget P, et al. Barriers to clinical research in Africa: a quantitative and qualitative survey of clinical researchers in

- 27 African countries. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(4):813–821. doi: 10.1016/j.bja.2018.06.013.
15. Forsythe LP, Frank LB, Workman TA, et al. Patient, caregiver and clinician views on engagement in comparative effectiveness research. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2017;6(3):231–244. doi: 10.2217/ser-2016-0062.
16. Mahmud A, Zalay O, Springer A, et al. Barriers to participation in clinical trials: a physician survey. *Current Oncology*. 2018;25(2):119. doi: 10.3747/co.25.3857.
17. Hollis AC, Davis ET. Understanding the factors that influence patient participation in orthopaedic clinical trials. *International Orthopaedics*. 2018;42(8):1769–1774. doi: 10.1007/s00264-018-3890-2.
18. Kessel KA, Vogel MME, Kessel C, et al. Cancer clinical trials — survey evaluating patient participation and acceptance in a university-based Comprehensive Cancer Center (CCC). *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2018;13:44–49. doi: 10.1016/j.ctro.2018.10.00.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Егорова Мария Юрьевна**, студентка VI курса лечебного факультета [*Maria Y. Egorova*, Student]; **адрес:** 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [**address:** 2 Moskovsky tract, 634050, Tomsk, Russia]; **e-mail:** egorova.m.u.egorova@ya.ru, **SPIN-код:** 4937-1342, **ORCID:** 0000-0003-3603-4774

**Шувалова Ирина Алексеевна**, студентка VI курса лечебного факультета [*Irina A. Shuvalova*, Student]; **e-mail:** 0-i-r-i-n-a-0@mail.ru, **SPIN-код:** 1334-6411, **ORCID:** 0000-0001-6079-172X

**Звонарева Ольга Игоревна**, научный сотрудник, PhD [*Olga I. Zvonareva*, Research Fellow, Assistant Professor, PhD]; **e-mail:** o.zvonareva@maastrichtuniversity.nl, **SPIN-код:** 9145-4513, **ORCID:** 0000-0001-5548-7491

**Пименов Игорь Дмитриевич**, научный сотрудник [*Igor D. Pimenov*, Research Fellow]; **e-mail:** igor.d.pimenov@gmail.com, **SPIN-код:** 3757-0769, **ORCID:** 0000-0003-3866-100X

**Кобякова Ольга Сергеевна**, д.м.н., профессор [*Olga S. Kobyakova*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** rector@ssmu.ru, **SPIN-код:** 1373-0903, **ORCID:** 0000-0003-0098-1403

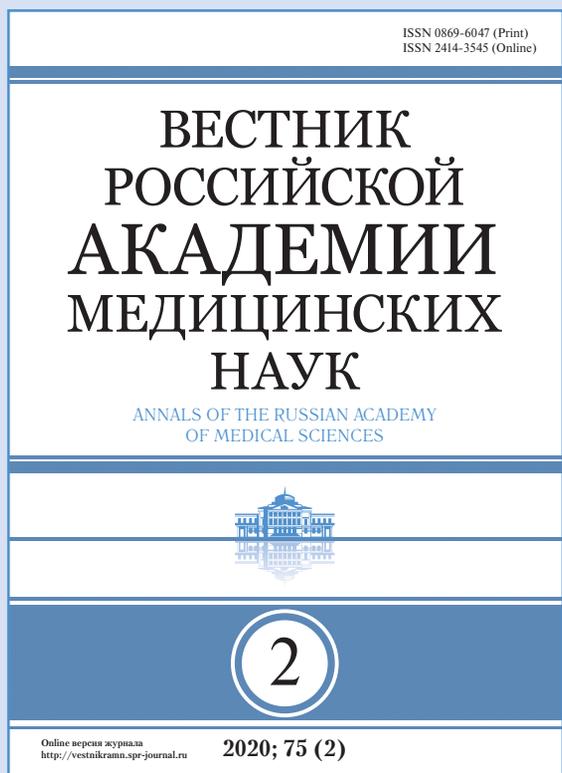
**Деев Иван Анатольевич**, д.м.н., профессор [*Ivan A. Deev*, MD, PHD, Professor]; **e-mail:** ivandeyev@yandex.ru, **SPIN-код:** 2730-004, **ORCID:** 0000-0002-4449-4810

**Куликов Евгений Сергеевич**, профессор, д.м.н. [*Evgeny S. Kulikov*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** evgeny.s.kulikov@gmail.com, **SPIN-код:** 9934-1476, **ORCID:** 0000-0002-0088-9204

# ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз  
педиатров  
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издается с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершённых клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

## Подписка через агентства:

- **«Роспечать»**  
Подписной индекс 71488  
Оплата по квитанции через отделения Почты России.
- **«Почта России»**  
Подписной индекс П4838  
Оплата по квитанции через отделения Почты России.



## Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 750 руб.
- одна статья — 450 руб.
- полгода (3 номера) — 2 250 руб.,
- год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться  
по электронной почте [sales@spr-journal.ru](mailto:sales@spr-journal.ru)  
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции:  
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1.