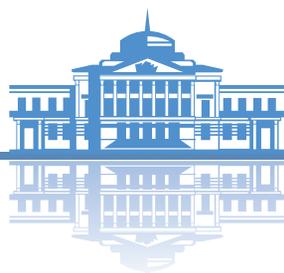


ISSN 0869-6047 (Print)
ISSN 2414-3545 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



5

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) — 1,382
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 2

SCOPUS:

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

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

2021 / том 76 / №5

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. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

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

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

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

Отпечатано ООО «Буки Веди», 117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, офис. 202;

тел.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

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 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

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

Scientific 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

2021 / 76 (5)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № 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. Free price. Not marked with content sign.

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

Printed at Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246; tel.: +7 (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИOBSTETRICS AND GYNAECOLOGY:
CURRENT ISSUES

А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, А.А. Чурганова, А.Г. Асланов
Инновационный подход к изучению состояния
рубца на матке после операции кесарево сечение
на основании сравнительного исследования

429

A.N. Strizhakov, I.V. Ignatko, A.A. Churganova, A.G. Aslanov
An Innovative Approach to Studying the State of the
Uterine Scar after Cesarean Section on the Basis of a
Comparative Study

Е.В. Шипицына

Микробиом плаценты: сдвиг парадигмы
или несовершенство методологии?

436

E.V. Shipitsyna

Placental Microbiome: a Paradigm Shift
or Flaw in the Methodology?

*С.А. Максимов, С.А. Шальнова, Г.А. Муромцева,
А.В. Капустина, А.Э. Имаева, С.Е. Евстифеева,
Ю.А. Баланова, Н.С. Карамнова, А.О. Конради,
С.А. Бойцов, О.М. Драпкина*

Менопауза и гиперурикемия у женщин
в российской популяции
(результаты исследования ЭССЕ-РФ)

449

*S.A. Maksimov, S.A. Shalnova, G.A. Muromceva,
A.V. Kapustina, A.E. Imaeva, S.E. Evstifeeva,
Y.A. Balanova, N.S. Karamnova, A.O. Konradi,
S.A. Bojcov, O.M. Drapkina*

Menopause and Hyperuricemia
in Women in the Russian Population
(Results of the ESSE-RF Study)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИGASTROENTEROLOGY:
CURRENT ISSUES

427

И.В. Маев, М.М. Осадчук, М.А. Осадчук

Синдром перекреста функциональных
желудочно-кишечных заболеваний у взрослых
и детей в контексте их преемственности

458

I.V. Maev, M.M. Osadchuk, M.A. Osadchuk

Cross-Functional Syndrome of Gastrointestinal Diseases
in Adults and Children in the Context
of Their Continuity

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИONCOLOGY:
CURRENT ISSUES

*Е.В. Слукханчук, В.О. Бицадзе, А.Г. Тян, Д.Х. Хизроева,
М.В. Третьякова, А.Г. Солопова, М. Муян, И. Элалами,
Ж.-К. Гри, С. Ай, А.Д. Макасария*

Факторы риска тромбозов у онкологических
больных

465

*E.V. Slukhanchuk, V.O. Bitsadze, A.G. Tyan,
J.H. Khizroeva, M.V. Tretyakova, A.G. Solopova,
M. Muiyang, I. Elalamy, J.-C. Gris, C. Ay,
A.D. Makatsariya*

Risk Factors in Cancer Patients

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯHEALTH CARE MANAGEMENT:
CURRENT ISSUES

*О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Н.Г. Куракова,
Л.А. Цветкова*

Цифровые двойники в здравоохранении: оценка
технологических и практических перспектив

476

*O.S. Kobyakova, V.I. Starodubov, N.G. Kurakova,
L.A. Tsvetkova*

Digital Twins in Healthcare: an Assessment of
Technological and Practical Prospects

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОФТАЛЬМОЛОГИИOPHTHALMOLOGY:
CURRENT ISSUES

*В.В. Нероев, М.В. Зуева, И.В. Цапенко,
Ю.А. Бубеев, О.М. Манько, А.Е. Смолевский,
А.М. Алескеров, М.А. Грачева*

Функциональная активность сетчатки
и зрительные вызванные корковые потенциалы
при моделировании факторов космического
полета в условиях четырехмесячной изоляции
в гермообъекте с искусственной средой обитания

488

*V.V. Neroev, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko,
Yu.A. Bubeev, O.M. Manko, A.E. Smolevskiy,
A.M. Aleskerov, M.A. Gracheva*

Functional Activity of the Retina
and Visual Evoked Cortical Potentials
in Simulation the Factors of Space Flight
in Conditions of Four Month Isolation
in a Hermetic Object with Artificial Habitat

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ**

И.Б. Бондарева, С.К. Зырянов, А.М. Казанова
Популяционная фармакокинетика меропенема
у недоношенных новорожденных

497

**PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES**

I.B. Bondareva, S.K. Zyryanov, A.M. Kazanova
Population Pharmacokinetics of Meropenem
in Preterm Infants

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

*М.В. Воронцова, К.Ю. Кулебякин, Н.В. Маказан,
Л.С. Созаева, П.А. Тюрин-Кузьмин*
Паратиреоидный гормон в регуляции процессов
роста и резорбции кости в норме и патологии

506

**ENDOCRINOLOGY:
CURRENT ISSUES**

*M.V. Vorontsova, K.Y. Kulebyakin, N.V. Makazan,
L.S. Sozaeva, P.A. Tyurin-Kuzmin*
Parathyroid Hormone in the Regulation of Bone Growth
and Resorption in Health and Disease

ЮБИЛЕЙ

Н.И. Брико, Е.Д. Лапонова
К 70-летию члена-корреспондента РАН
Владислава Ремировича Кучмы

518

ANNIVERSARY

N.I. Briko, E.D. Laponova
On the Occasion of the 70th Anniversary
of Corresponding Member of the Russian Academy
of Sciences Vladislav R. Kuchma

А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко,
А.А. Чурганова, А.Г. Асланов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Инновационный подход к изучению состояния рубца на матке после операции кесарево сечение на основании сравнительного исследования

Обоснование. В настоящее время во всем мире отсутствуют высокоинформативные методы оценки состояния рубца на матке. Данный факт не позволяет сформулировать четкие критерии отбора для проведения самопроизвольных родов у пациенток, ранее перенесших операцию кесарево сечение (КС). Результатом сформулированной проблемы являются не только рост частоты повторного абдоминального родоразрешения, но и связанное с его проведением пятикратное увеличение рисков развития интра- и послеоперационных осложнений у женщин репродуктивного возраста. **Цель исследования** — расширение представления о свойствах и структуре рубцовой ткани миометрия путем разработки физической модели на основании морфологических предикторов. **Методы.** В исследование вошли 49 женщин, которым была выполнена повторная плановая операция КС в родильном доме при ГКБ им. С.С. Юдина. У пациенток была иссечена рубцовая ткань в нижнем маточном сегменте, а полученный биоптат был разделен на два фрагмента. Первый был необходим для выполнения морфологического исследования, на основании результатов которого проводилось распределение на группы. В основную группу вошли 24 фрагмента, где рубцовая ткань была состоятельной, а в группу сравнения вошли 25 фрагментов, где по данным морфологического исследования были выявлены признаки несостоятельности. Дальнейшую оценку состояния рубца проводили с помощью второго фрагмента его ткани путем создания физической модели исследования, на основании которой оценивали зависимость удлинения от приложенной силы. Исследование было проведено в лаборатории научных исследований по разработке биопротезов ЦССХ им. А.Н. Бакулева. **Результаты.** Морфологический анализ подтвердил, что в основе несостоятельного рубца лежит дезорганизация соединительной ткани, свидетельствующая о возможном наличии у пациентки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ). Физическая модель исследования продемонстрировала, что столь трудно диагностируемая патология приводит к снижению эластичности, а следовательно, прочности и упругости рубца на матке. **Заключение.** В данный период для решения вопроса о возможности ведения естественных родов у женщин, перенесших операцию КС, мы нуждаемся в усовершенствовании методов оценки состояния рубца на матке. Возможно, созданная физическая модель поможет оценить прогностическую способность ультразвуковой эластографии в рамках данной проблемы. Важно помнить, что формирование рубца — конечный этап процессов регенерации, в связи с чем максимальное количество ответов можно получить при детальном исследовании морфологических и иммуногистохимических особенностей миометрия, поскольку именно он является первичной матрицей, за счет которой будет происходить формирование рубцовой ткани.

429

Ключевые слова: рубец на матке, кесарево сечение, дезорганизация соединительной ткани, физическое моделирование, ультразвуковая эластография

Для цитирования: Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Чурганова А.А., Асланов А.Г. Инновационный подход к изучению состояния рубца на матке после операции кесарево сечение на основании сравнительного исследования. *Вестник РАМН.* 2021;76(5):429–435. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1291>

Обоснование

В настоящее время частота операции кесарева сечения (КС) на территории Российской Федерации достигает 30,3% от общего числа родов, а в мире ежегодно проводят до 18,5 млн таких операций. При этом Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утверждает, что величина оптимального показателя для данного оперативного вмешательства — 15%. Ее мнение базируется на том, что увеличение частоты абдоминального родоразрешения в 50% наблюдений обусловлено проведением повторной операции, при которой риск как интра-, так и послеоперационных осложнений увеличивается в 5 раз [5, 7]. Столь высокая вероятность неблагоприятного исхода явилась поводом для осуществления консервативного ведения родов у пациенток с рубцом на матке.

Анализ данных литературы демонстрирует, что частота успешных самопроизвольных родов в когорте таких

пациенток составляет в Великобритании 63%, Новой Зеландии — 73, Австралии — 24, США — 45, а в России — лишь 5–8% [1, 2]. Столь низкие цифры на территории нашей страны, возможно, обусловлены тем, что спрогнозировать исход родов у женщин с рубцом на матке крайне затруднительно. В основе сформулированной проблемы лежит не только отсутствие надежных и высокоинформативных методов оценки состояния рубца на матке, но и непрерывное увеличение частоты различной соматической и акушерско-гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста, которая может оказывать негативное влияние на заживление ткани миометрия.

Т.А. Демура и соавт. (2016) в исследованиях доказали, что в основе несостоятельного рубца на матке лежит наличие дезорганизации соединительной ткани. Данное патологическое состояние является морфологическим проявлением синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ). Наличие такой трудно-

диагностируемой патологии приводит к генетически детерминированному снижению механической прочности соединительнотканной структуры, что клинически проявляется формированием неполноценного рубца на матке [3]. Отметим, что в формировании указанных осложнений беременности морфофункциональные особенности миометрия играют немаловажное значение. В связи с чем должны быть проведены дальнейшие исследования, направленные на детальное изучение влияния исходной структуры миометрия на формирование рубца на матке.

Цель исследования — расширение представления о свойствах рубцовой ткани миометрия путем разработки физической модели на основании морфологических предикторов.

Методы

Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели было проведено продольное проспективное обследование 58 женщин с рубцом на матке после операции КС, у которых интергравидарный интервал между родами в среднем составил $2,9 \pm 0,8$ года. Данные пациентки вошли в основную группу исследования.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- наличие только одной операции КС в анамнезе;
- отсутствие самопроизвольных родов;
- доношенная беременность.

Критерии исключения:

- наличие предполагаемой массы плода более 3500 г по данным УЗИ в настоящую беременность;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- аборт в анамнезе;
- доброкачественные новообразования матки в анамнезе;
- отягощенное течение послеродового периода после предыдущих родов.

Критерием неполноценности рубца и поводом для исключения из исследования также являлось локальное или тотальное истончение миометрия менее 3,0 мм по данным эхографии.

Условия проведения

Обследование и забор биопсии при проведении абдоминального родоразрешения были выполнены в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовском Университете) на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, базирующейся в родильном доме при ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина г. Москвы.

Проведение морфологического исследования было осуществлено в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовском Университете) на кафедре патологической анатомии им. академика А.И. Струкова. При его выполнении были использованы методы окраски по Ван Гизону и по Масону, которые позволили получить представление о состоянии соединительной и мышечной тканей.

Оценка механико-прочностных характеристик исследованного рубца на матке была проведена в лаборатории

A.N. Strizhakov, I.V. Ignatko, A.A. Churganova, A.G. Aslanov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

An Innovative Approach to Studying the State of the Uterine Scar after Cesarean Section on the Basis of a Comparative Study

Background. Today we have not really highly informative methods for assessing the state of the uterine scar. This fact does not allow us to formulate clear selection criteria for spontaneous delivery for patients who had cesarean section (CS). The result of the formulated problem is not only an increase in the frequency of repeated abdominal delivery, but also a fivefold increase in the risks of intraoperative and postoperative complications for women of reproductive age. **Aims** — explore the property, structure and morphological features of the myometrial scar tissue by developing a physical model based on morphological predictors. **Materials and methods.** The study included 49 women who ahead a second caesarean section in the maternity hospital at the S.S. Yudin state medical center. The patients had scar tissue excised in the lower uterine segment and the resulting biopsies were divided into 2 fragments. The first fragment of biopsies was necessary for performing a morphological study, based on the results of which randomization was carried out into groups. The main group included 24 fragments, where the scar tissue was well-established, and the comparison group included 25 fragments, where according to morphological research, signs of its insolency were revealed. Further assessment of the scar state was performed using the second fragment of biopsies by creating a physical model of the study, on the basis of which the dependence of elongation on the applied force was estimated. The study was conducted in the laboratory of scientific research on the development of bioprotheses of the CSSC A.N. Bakuleva. **Results.** Based on a morphological study, it was confirmed that the failure of the scar is based on the disorganization of connective tissue, indicating the possible presence of undifferentiated connective tissue dysplasia for the patient. The physical model of the study demonstrated that the presence of such a difficult-to-diagnose pathology leads to a decrease in the elasticity, and therefore-the strength and elasticity of the scar on the uterus. **Conclusions.** For this period of time, we need to improve methods for assessing the condition of the uterine scar in order to resolve the issue of the possibility of conducting natural childbirth for patients after undergoing CS surgery. It is possible that the created physical model will be able to evaluate the predictive ability of ultrasonic elastography within the framework of this problem. It is important to remember that scar formation is the final stage of regeneration, therefore, the maximum number of answers to a detailed study of morphological and immunohistochemical features of the myometrium, as it is the primary matrix on which will be the formation of scar tissue.

Keywords: uterine scar, cesarean section, connective tissue disorganization, physical modeling, ultrasound elastography

For citation: Strizhakov AN, Ignatko IV, Churganova AA, Aslanov AG. An Innovative Approach to Studying the State of the Uterine Scar after Cesarean Section on the Basis of a Comparative Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(5):429–435. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1291>

научных исследований по разработке биопротезов ЦССХ им. А.Н. Бакулева г. Москвы.

Продолжительность исследования

Исследование было проведено в период 2018–2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Анализ структуры показаний к предыдущей операции КС показал, что оно было выполнено в связи с неправильным положением плода, устойчивым поперечным положением плода и полным предлежанием плаценты (рис. 1).

При оценке течения настоящей беременности у женщин, вошедших в исследование, установлено, что оно было осложнено угрозой прерывания беременности в 33% (16) наблюдений, в 67% (33) наблюдений осложнений во время беременности отмечено не было. При поступлении в стационар всем пациенткам были проведены стандартные клинично-лабораторные методы обследования. В обязательном порядке выполнены ультразвуковое исследование плода, доплерометрическая оценка кровотока в системе «мать–плацента–плод» и эхографическая оценка толщины рубца на матке. Важно отметить, что никаких отклонений от нормы при обследовании не выявлено, а оценка шейки матки по шкале Bishop у всех пациенток составляла не менее 6 баллов в доношенной беременности.

У всех пациенток во время операции мы также проводили оценку состояния рубца на матке. Отметим, что интраоперационно у 9 женщин было диагностировано тотальное истончение рубца до 1–2 мм, что явилось поводом для их исключения из исследования. У оставшихся 49 женщин рубцовая ткань была иссечена, а полученные биоптаты были разделены на два фрагмента. Первый фрагмент отправили для проведения морфологического исследования, а второй был необходим для создания физической модели.

В основу создания физической модели исследования легло изучение механико-прочностных характеристик рубца. Для этого использовали второй фрагмент интраоперационного материала. Он был преобразован в полоски 50 мм длиной, 5 мм шириной и 0,5 мм толщиной. Все образцы помещены в разрывную машину Zwick/Roell BZ2.5/TN1S и закреплены в ней винтовыми захватами. Далее мы прикладывали нагрузку к одному концу образца электродвигателем со скоростью 50 мм/мин, второй конец оставался неподвижным. Оптический датчик, закрепленный с движущимся концом образца рубца, измерял

его растяжение как функцию прикладываемого напряжения и обеспечивал обратную связь с электродвигателем. В результате мы получали зависимости удлинения от приложенной силы.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Конечной точкой исследования является оценка свойств рубцовой ткани миометрия путем разработки физической модели на основании морфологических предикторов.

Дополнительные исходы исследования — разработка прогностической модели выбора тактики родоразрешения беременных после операции КС.

Анализ в подгруппах

После получения результатов морфологического исследования нам удалось разделить образцы на группы. В основную группу вошло 24 фрагмента, где рубцовая ткань была состоятельной, а в группу сравнения — 25 фрагментов, где по данным морфологического исследования были выявлены признаки несостоятельности.

Методы регистрации исходов

По результатам зависимости нам удалось определить механико-прочностные характеристики образцов рубца: σ_B — максимальное напряжение при растяжении, МПа; ε_R — относительное удлинение при разрыве, %; $E_{\text{мод}}$ — модуль упругости (модуль Юнга), Н/мм². Эти данные были зафиксированы в виде деформационной кривой.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета от 19 февраля 2018 г. (протокол № 02-18 от 19 февраля 2018 г).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с помощью пакета прикладных статистических программ (STATISTICA 64 BIT for WINDOWS, а также статистических функций программы Microsoft Office Excel 2016) и калькуляторов сайта Medstatistic.ru. При нормальном распределении сравнение средних значений проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок при сравнении двух групп. Определяли относительный риск. Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой совокупности проводили методом χ^2 Пирсона

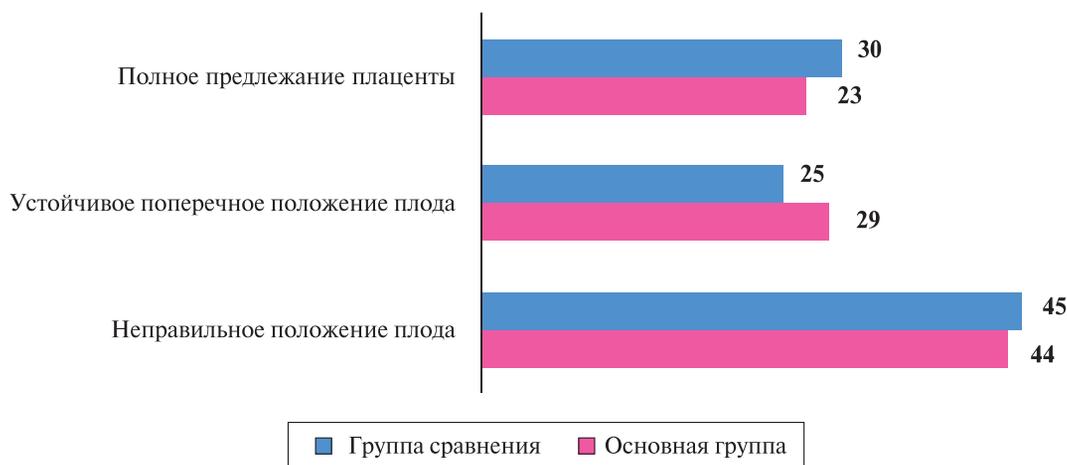


Рис. 1. Показания к первой операции кесарева сечения, %

и методом Фишера. Различия в частотах считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Важнейшим критерием, который характеризует заживление раны матки, является морфофункциональная состоятельность рубца. Заживление послеоперационной раны — это сложный процесс репарации ткани, который включает в себя воспалительную реакцию, неоангиогенез, формирование и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, которые в итоге приводят к частичной реконструкции стенки.

В нашем исследовании морфологический анализ носил обзорный характер, в связи с чем были использованы методы окрашивания гематоксилином и эозином по Ван Гизону и по Масону.

О несостоятельности рубцовой ткани при окрашивании по Ван Гизону свидетельствовало наличие обширных участков дезорганизации соединительной ткани, которые окрашивались в красный цвет. Также о несостоятельности рубца свидетельствовали наличие разрывов гладкомышечных элементов и выраженная воспалительная реакция. В срезах, где рубцовая ткань была состоятельна, а воспалительная реакция выражена слабо. Участки дезорганизации соединительной ткани либо отсутствовали, либо были выражены незначительно. Также было отмечено, что во всех образцах наблюдались незначительные явления отека стромы миометрия и дистрофии лейомиоцитов, что, скорее всего, связано с тем, что регулярная родовая деятельность отсутствовала во всех наблюдениях (рис. 2).

При окрашивании биоптатов по Масону о несостоятельности рубца свидетельствовали признаки дезорганизации соединительной ткани, которые характеризовались

не только ее избыточным наличием, но и присутствием участков ее разволокнения. У состоятельного рубца признаки дезорганизации соединительной ткани полностью отсутствовали, в срезах она была компактно расположена, ее количество — умеренным (рис. 3).

В основе оценки механико-прочностных характеристик рубцовой ткани лежало изучение зависимости удлинения от приложенной силы. Значения таких параметров, как максимальное напряжение при растяжении, относительное удлинение при разрыве и модуль упругости, были вычислены автоматически компьютером и зафиксированы с помощью деформационной кривой (рис. 4).

Нам удалось установить, что сопротивляемость к растяжению (модуль Юнга) у состоятельного рубца достигла 0,90 Н/мм², в то время как у несостоятельного среднее значение данного показателя составило 0,10 Н/мм² ($p > 0,05$). Такие данные свидетельствуют о том, что состоятельный рубец способен не только выдерживать более высокую нагрузку, но и восстанавливать свою первоначальную форму после ее прекращения. Клинически это проявляется нормальным течением родовой деятельности.

Следующим оцениваемым значением выступало максимальное удельное напряжение (σ) — прочность. При наличии состоятельного рубца данный показатель достигал 1,6 МПа, в то время как при наличии несостоятельного рубца этот параметр был несколько ниже — 1,1 МПа ($p > 0,05$).

Отметим, что разницу в значениях первых двух параметров назвать достоверной нельзя, возможно, это связано с небольшим количеством наблюдений. Однако из представленных цифр видно, что для состоятельного рубца на матке характерна тенденция к более высоким показателям прочности и упругости.

432

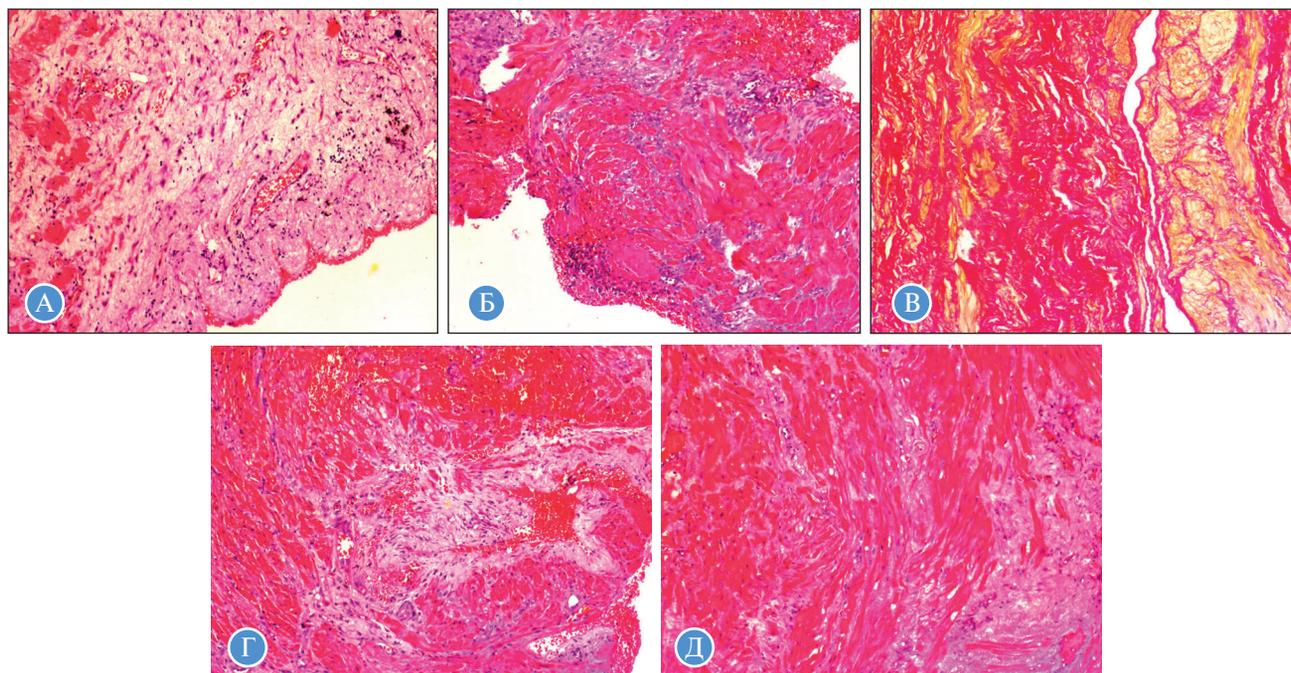


Рис. 2. Морфологические характеристики рубцовой ткани в основной группе и группе сравнения: А–В — несостоятельный рубец: А — обширный участок дезорганизации соединительной ткани (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); Б — разрывы гладкомышечных элементов и выраженная воспалительная реакция (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); В — обширные участки дезорганизации соединительной ткани (окрашены в красный цвет, окраска по ван Гизону, $\times 250$); Г, Д — состоятельный рубец: Г — гладкомышечные элементы расположены компактно (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); Д — участок соединительной ткани с незначительными признаками дезорганизации, воспалительная реакция выражена умеренно (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$). А–В — группа сравнения. Г, Д — основная группа.

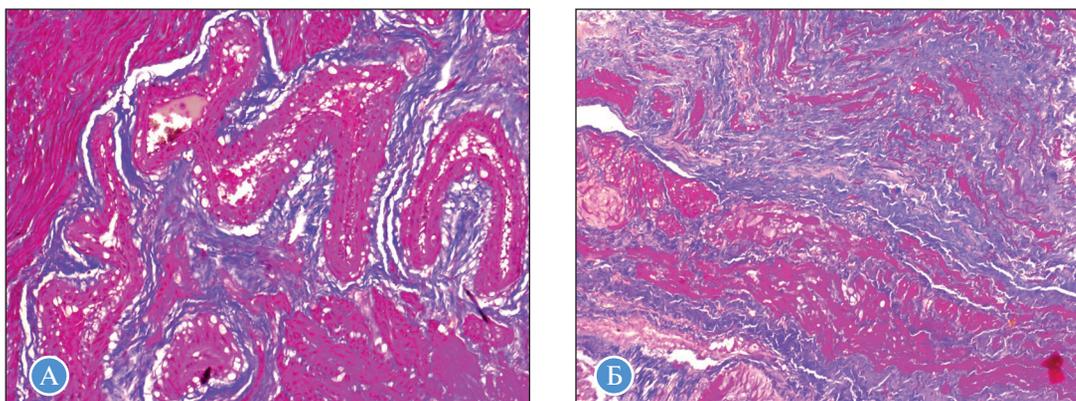


Рис. 3. Морфологические особенности состояния соединительной ткани в группе сравнения и основной группе (окраска по Массону, $\times 250$): А — несостоятельный рубец (признаки дезорганизации соединительной ткани — большое количество участков белого цвета); Б — состоятельный рубец (соединительная ткань расположена компактно). А — группа равнения, Б — основная группа.

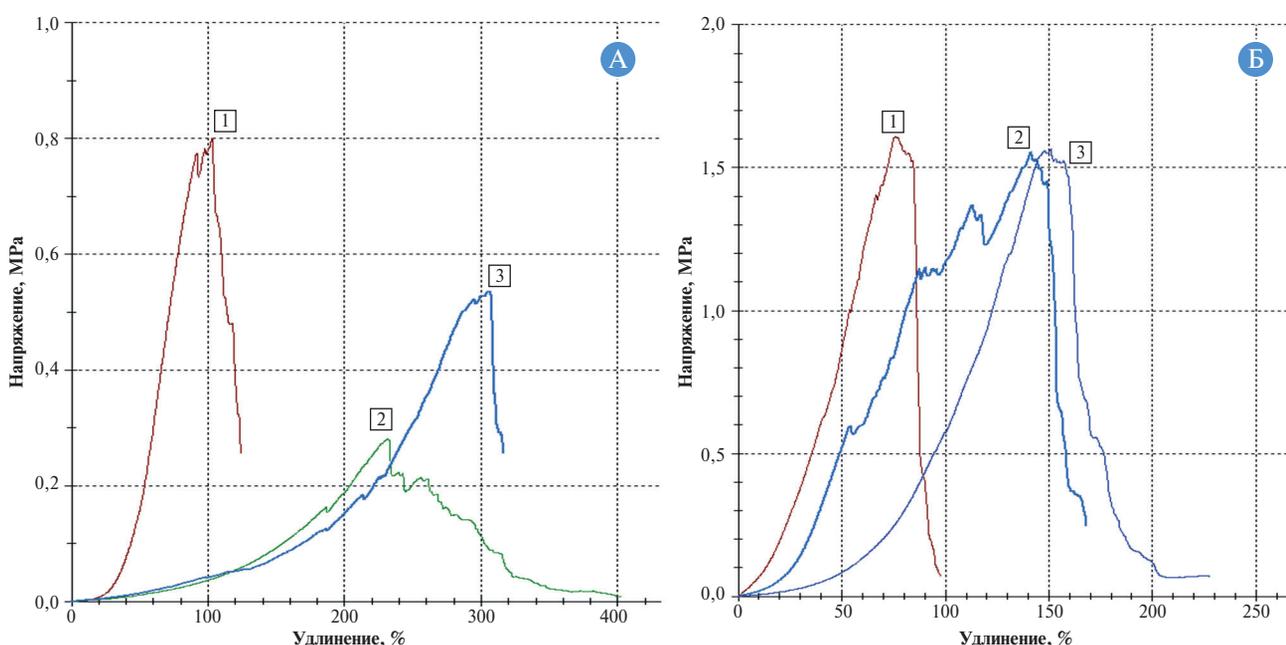


Рис. 4. Характерные деформационные кривые несостоятельного (А) и состоятельного (Б) рубца. 1–3 — количество полосок, которые были получены из одного биоптата (образца) рубцовой ткани

Последним изучаемым параметром была эластичность. Нельзя не заметить, что это значение у женщин с несостоятельным рубцом было в 2 раза ниже по сравнению с пациентками, у которых морфологически рубец был состоятелен. Об этом свидетельствуют полученные величины — 145% против 290% ($p < 0,05$) (табл. 1). Такая разница достоверна и объяснима тем, что в основе несостоятельного рубца лежала дезорганизация соединительной ткани. Ее наличие привело к нарушению синтеза коллагеновых волокон, а также изменению строения и функции эластических волокон. В связи с этим необхо-

димо проводить дальнейший поиск механизмов, которые могут оказывать негативное влияние на функции экстрацеллюлярного матрикса.

Таким образом, созданная нами физическая модель доказала, что при наличии нДСТ рубцовая ткань теряет эластичность, а следовательно, прочность и упругость. Изменения указанных физических свойств связаны с нарушением синтеза и строения двух важнейших белков межклеточного матрикса. Дальнейший подход к исследованию этих изменений, на наш взгляд, должен быть направлен на оценку влияния микро-РНК на уровни экс-

Таблица 1. Результаты механико-прочностных характеристик рубцовой ткани

Показатель	Несостоятельный рубец ($n = 25$)	Состоятельный рубец ($n = 24$)
Модуль Юнга ($E_{\text{мод}}$), Н/мм ²	0,10	0,90 ($p > 0,05$)
Эластичность (ϵ_R), %	145	290 ($p < 0,05$)
Максимальное удельное напряжение (σ_B), МПа	1,10	1,6 ($p > 0,05$)

прессии ангиогенных, тканевых, соединительнотканых факторов роста, а также на особенности течения окислительного стресса. Важно, что, несмотря на то что такой дизайн исследования был выполнен впервые, нам удалось получить дополнительное представление о свойствах рубцовой ткани. Полученные результаты, возможно, смогут стать основой для внедрения в клиническую практику такого метода диагностики, как ультразвуковая эластография. Наше утверждение основано на том, что в основе применения данного метода лежит анализ деформаций, возникающих за счет механического воздействия на ткани, что позволяет дифференцировать их в зависимости от степени жесткости.

Отметим, что метод ультразвуковой эластографии с целью оценки состояния рубца на матке крайне мало изучен, а его применение сопряжено с целым рядом сложностей. Они связаны с тем, что во время беременности возможна только оценка плотности шейки матки. Такой способ уже был неоднократно применен при прогнозировании наступления преждевременных родов и анализе эффективности родовозбуждения [4, 8, 10]. Мнения авторов об информативности данного диагностического метода неоднозначны, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении. Учитывая, что степень зрелости шейки матки при доношенной беременности свидетельствует о состоянии нижнего сегмента в случае наличия рубца на матке, использование ультразвуковой эластографии оправданно для получения объективной оценки состояния шейки матки.

Мы предполагаем, что созданная нами физическая модель поможет оценить прогностическую способность современной ультразвуковой методики в рамках описанной в исследовании проблемы.

Помимо визуальных методов исследования, с целью формирования прогноза исхода родов у пациенток с рубцом на матке необходим поиск не прямых биомаркеров нарушения синтеза коллагена. На наш взгляд, такими показателями могут являться С-концевой пропептид проколлагена I типа (карбоксихонцевого пропептида проколлагена I типа — PICP) и N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP) [6]. Наше мнение базируется на том, что предлагаемые показатели были изучены в рамках проблемы миокардиального фиброза, и исследователям удалось установить корреляцию между степенью вы-

раженности последнего и концентрацией проколлагенов в периферической крови. У пациенток с рубцом на матке указанные показатели никогда не исследовались, в связи с чем этот вопрос представляет научный интерес.

Заключение

Резюмируя результаты проведенного исследования, отметим, что, несмотря на небольшое количество наблюдений, нам удалось установить, что у пациенток с несостоятельным рубцом на матке эластичность и прочность тканей значительно снижены. Хотя данное заключение очевидно, впервые удалось установить числовые показатели данных параметров в норме и при патологии. Полученные результаты могут лечь в основу дальнейшей оценки эффективности нового метода диагностики — ультразвуковой эластографии, так как ее проведение базируется на числовой оценке указанных параметров. Учитывая, что причиной формирования несостоятельно рубца на матке является дисбаланс коллагенов, установка корреляции между уровнем концентрации проколлагенов в циркулирующей крови и количеством соединительнотканного компонента в нижнем сегменте матки является следующим важным направлением в оценке состояния рубца на матке. На наш взгляд, представленный комплексный подход перспективен и заслуживает дальнейшего изучения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. А.Н. Стрижаков — разработка дизайна исследования, одобрение направления рукописи на публикацию; И.В. Игнатко — анализ полученных результатов; А.А. Чурганова — получение данных для анализа, написание текста рукописи; А.Г. Асланов — обзор публикаций по теме статьи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цхай В.Б. Непридуманные случаи из практики // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* — 2016. — № 1. — С. 111–115. [Tskhai VB. Nepridumannye sluchai iz praktiki. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak.* 2016;(1):111–115. (In Russ.)]
2. Шмаков Р.Г., Баев О.Р., Пекарев О.Г., и др. *Кесарево сечение: показания, хирургическая техника, методы обезболивания.* — М.: Центр полиграфических услуг «РАДУГА», 2016. [Shmakov RG, Baev OR, Pekarev OG, et al. *Kesarevo sechenie: pokazaniya, khirurgicheskaya tekhnika, metody obezbolivaniya.* Moscow: Center for Printing Services “RADUGA”; 2016. (In Russ.)]
3. Осипенкова Т.К., Демуря Т.А. Мальформация и дезорганизация рубца в стенке матки на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани — причина разрыва стенки беременной матки // *Акушерство и гинекология.* — 2016. — № 7. — С. 105–110. [Osipenkova TK, Demurya TA. Scar malformation and disorganization in the uterine wall in the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia are a cause of pregnant uterine wall rupture. *Akusherstvo i gynecologiya = Obstetrics and gynecology.* 2016;(7):105–110. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.7.105-110>
4. Юсупов К.Ф., Недопекина Е.В., Вихарева О.Н. Применение метода эластографии в акушерско-гинекологической практике // *Акушерство и гинекология.* — 2016. — № 11. — С. 22–27. [Yusupov KF, Nedopekina EV, Vikhareva ON. Use of elastography in obstetric and gynecological practice. *Akusherstvo i gynecologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2016;(11):22–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.22-7>
5. Приходько А.М., Баев О.Р., Карапетян А.О., и др. Особенности состояния миометрия при кесаревом сечении с учетом излития околоплодных вод и родовой деятельности. Клинико-морфологическое исследование // *Акушерство и гинекология.* — 2018. — № 4. — С. 1–13. [Prikhodko AM, Baev OR, Karapetyan AO, et al. Features of the myometrial status dur-

- ing cesarean section with regard to amniorrhea and birth activity: A clinical and morphological study. *Akusherstvo i gynecologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(4):1–13. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.4.50-57>
6. Schelbert EB, Sabbah HN, Butler J, Gheorghiade M. Employing extracellular volume cardiovascular magnetic resonance measures of myocardial fibrosis to foster novel therapeutics. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):e005619. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005619>
 7. Tang X, Wang J, Du Y, et al. Cesarean scar defect: risk factors and comparison of evaluation efficacy between transvaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;242:1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.09.001>
 8. Park IY, Kim MR, Lee HN, et al. Risk factors for Korean women to develop an isthmocele after a cesarean section. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):162. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1821-2>
 9. Nezhat C, Grace L, Solimannjad R, et al. Cesarean scar defect: What is it and how should it be treated? *OBG Management*. 2016;28(4):32,34,36,38–39,53.
 10. Stegwee SI, Jordans IPM, van der Voet LF, et al. Single-versus double-layer closure of the caesarean (uterine) scar in the prevention of gynaecological symptoms in relation to niche development the 2Close study: A multicentre randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):85. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2221-y>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Стрижаков Александр Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexander N. Strizhakov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119991, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8/2, Trubeckaya str., Moscow, 119991, Russia]; **e-mail:** kafedra-agp@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>

Игнатко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Irina V. Ignatko*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** iradocent@mail.ru, **SPIN-код:** 8073-1817, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>

Чурганова Анастасия Алексеевна, к.м.н., ассистент [*Anastasiya A. Chuganova*, MD, PhD, Assistant]; **e-mail:** churganova1@rambler.ru, **SPIN-код:** 3872-7167

Асланов Александр Гургенович, к.м.н., доцент [*Alexander G. Aslanov*, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** kafedra-agp@mail.ru, **SPIN-код:** 2491-6375, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6611-2211>

Е.В. Шипицына

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Микробиом плаценты: сдвиг парадигмы или несовершенство методологии?

Стремительное развитие технологий высокопроизводительного секвенирования ДНК и методов биоинформатики в совокупности с существенным снижением их стоимости открыло широчайшие возможности изучения микробиома человека. В последние годы много внимания уделяется исследованиям микробиома верхних отделов репродуктивного тракта женщины и фетоплацентарной системы, которые традиционно считались стерильными. Получение неопровержимых доказательств существования микробиома плаценты позволило бы с большой долей уверенности говорить о колонизации плода микроорганизмами еще в утробе матери, что имело бы далеко идущие последствия не только для медицины, но и для фундаментальной биологии. Вопрос этот вызвал бурную дискуссию среди микробиологов, молекулярных биологов, акушеров-гинекологов, неонатологов. В последние несколько лет опубликован целый ряд исследований, как опровергающих, так и подтверждающих существующую в течение многих десятилетий догму о том, что плацента и плод стерильны во время здоровой беременности. Данный обзор литературы представляет критический анализ результатов исследований микробиома плаценты. Приведены аргументы как сторонников гипотезы резидентной микробиоты плаценты, так и их оппонентов. Особое внимание уделено методологическим требованиям к молекулярным исследованиям биологического материала с низкой микробной биомассой, соблюдение которых имеет критическое значение для получения достоверных результатов.

Ключевые слова: микробиом плаценты, микробиом плода, резидентная микробиота, высокопроизводительное секвенирование ДНК, микробная контаминация

436

Для цитирования: Шипицына Е.В. Микробиом плаценты: сдвиг парадигмы или несовершенство методологии? Вестник РАМН. 2021;76(5):436–448. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1489>

Введение

Широкое внедрение технологий высокопроизводительного секвенирования ДНК в клиническую микробиологию позволило существенно расширить представления о микробиоте и микробиоме (совокупном геноме микробиоты) человека в норме и при различных заболеваниях. Последние несколько лет ознаменовались интенсивными исследованиями микробиоты верхних отделов репродуктивного тракта женщины, а также плаценты и плода. Впервые предположение о существовании резидентной (физиологической) микробиоты плаценты было сделано в 2014 г., когда К. Aagaard et al. сообщили о выявлении бактериальной ДНК в образцах плаценты, в том числе при доношенной беременности [1]. Сопоставление бак-

териальных сообществ плаценты с бактериальными сообществами других органов и систем показало сходство с микробиотой ротовой полости, что навело авторов на мысль о возможном происхождении микробиоты плаценты. Эта работа стала первой в череде исследований, характеризующих микробиоту плаценты, амниотической жидкости и плода, а также различия в микробиоте плаценты при различных акушерских состояниях [2–11].

Важнейшим следствием существования резидентной микробиоты плаценты представлялась вероятность того, что формирование микробиоты человека начинается еще в утробе матери, а не во время или сразу после родов, как считалось ранее. Эти представления не соответствовали хрестоматийным представлениям о стерильности матки и плода при здоровой беременности, живущимся

E.V. Shipitsyna

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russian Federation

Placental Microbiome: a Paradigm Shift or Flaw in the Methodology?

Rapid development of high-throughput DNA sequencing technologies and bioinformatics methods, together with a substantial reduction of their cost, have provided tremendous opportunities for studying the human microbiome. In recent years, much attention has been paid to studies of the microbiome of the upper reproductive tract of woman and the fetoplacental system, which have traditionally been considered sterile. Obtaining irrefutable evidence of the existence of the placental microbiome would enable us to believe with a high degree of certainty that microorganisms colonize the fetus already in the womb, which would have far-reaching consequences not only for medicine, but also for basic biology. This issue triggered a heated discussion among microbiologists, molecular biologists, obstetricians, and neonatologists. In the past few years, a number of studies have been published, both refuting and confirming the dogma, accepted for many decades, that the placenta and fetus are sterile during a healthy pregnancy. This literature review is a critical analysis of the results of studies into the placental microbiome. It provides arguments both for supporters of the hypothesis of the resident microbiota of the placenta and their opponents. Particular attention is paid to the methodological requirements for molecular studies of biological material with low microbial biomass, compliance with which is crucial for obtaining reliable results.

Keywords: placental microbiome, fetal microbiome, resident microbiota, high-throughput DNA sequencing, microbial contamination

For citation: Shipitsyna EV. Placental Microbiome: a Paradigm Shift or Flaw in the Methodology? Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(5):436–448. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1489>

на выверенной десятилетиями доказательной базе. Одним из самых важных аргументов в пользу стерильности беременной матки и ее содержимого является незрелость иммунной системы развивающегося плода для создания симбионтных отношений с микроорганизмами, преодолевающими плацентарный барьер: способность к трансплацентарной передаче плоду хорошо документирована для целого ряда микроорганизмов и вирусов, однако речь в таких случаях идет об инфекции, часто с тяжелыми последствиями. Другой важный аргумент — богатый и длительный опыт выведения гнотобионтных (безмикробных) животных: успешное выращивание гнотобионтных новорожденных особей в стерильных условиях после стерильно проведенного кесарева сечения описано для целого ряда млекопитающих, включая человека.

Вскоре после этих публикаций последовали работы, ставящие под сомнение существование резидентной микробиоты плаценты и предлагающие альтернативное объяснение выявлению разнообразия бактерий в образцах плаценты и ее содержимого — микробной контаминации [12–18]. Это объяснение основывается на способности современных методов анализа ДНК обнаруживать экстремально низкие уровни бактерий, что делает разделение сигналов в образцах с низкой бактериальной биомассой, к числу которых относятся образцы плаценты и амниотической жидкости, от сигналов в образцах из окружающей среды чрезвычайно трудной задачей. И если контаминация плаценты бактериями родовых путей может быть решена исследованием только образцов, полученных при кесаревом сечении, то повсеместное присутствие бактерий в лаборатории, в том числе в наборах для выделения ДНК, является гораздо более серьезной методологической проблемой.

В данном обзоре литературы проведен анализ результатов исследований на тему микробиома плаценты и приведены аргументы сторонников гипотезы резидентной микробиоты плаценты и их оппонентов. Также очерчены методологические требования к исследованиям биологического материала с низкой микробной биомассой, позволяющие нивелировать влияние микробной контаминации на результаты исследований.

Парадигма стерильности матки при здоровой беременности

Матка и плод при здоровой беременности стерильны — такова исторически сложившаяся точка зрения. Защита плода от микробных патогенов является одной из основных функций плаценты. Для реализации защитной функции плацента имеет целый ряд анатомических, физиологических и иммунологических особенностей, препятствующих бактериальной колонизации [19, 20].

Несмотря на многоуровневую защиту, обеспечиваемую этими барьерами, многие микроорганизмы и вирусы обладают свойствами, позволяющими их преодолевать. К бактериальным агентам, способность которых к трансплацентарной передаче доказана, относятся *Treponema pallidum* (возбудитель сифилиса), *Listeria monocytogenes* (возбудитель листериоза), *Brucella* spp. (возбудитель бруцеллеза), к протозойным — *Toxoplasma gondii* (возбудитель токсоплазмоза), *Plasmodium* spp. (возбудитель малярии). Некоторые вирусы (энтеровирусы, вирус Зика, вирус краснухи, парвовирус В19) также способны вызывать трансплацентарную инфекцию [20]. Так, *L. monocytogenes* использует такие факторы вирулентности, как интерна-

лины (InlA и InlB), листериолизин О (гемолизин) и белок ActA, индуцирующий сборку актина, для преодоления кишечных, плацентарных и гематоэнцефалических барьеров [21]. Необходимость в этих факторах для успешного проникновения в клетки млекопитающих была продемонстрирована путем введения кодирующих эти факторы генов в комменсальные бактерии с использованием плазмидных векторов [22]. Необходимо подчеркнуть, однако, что речь в таких случаях всегда идет об инфекции, часто с тяжелыми последствиями для плода и новорожденного ребенка [20, 23].

Сторонники теории внутриутробной колонизации плода могут возразить, что эпителиальные покровы других органов, содержащих резидентную микробиоту, также обладают рядом анатомических, физиологических и иммунологических особенностей для предотвращения микробной инвазии и борьбы с ней. Однако, говоря о микробиоте, связанной с плодом человека, следует учитывать, что некоторые важные компоненты иммунной системы, необходимые для обеспечения «бесконфликтной» пренатальной взаимосвязи с микробиотой, еще не созданы или еще не созрели у плода. Существенные отличия иммунной системы новорожденных детей от иммунной системы взрослых включают сниженную активность системы комплемента, сниженную способность продуцировать антитела против бактериальных полисахаридных антигенов и повышенное количество наивных Т-клеток и антиген-презентирующих клеток с соответственно наивной функциональной программой [24, 25]. Кроме ограниченного ряда антимикробных пептидов, которые экспрессируются в отдельных отделах плода [26], у плода нет иммунитета, необходимого для успешного преодоления бактериальной инвазии. Кроме того, исследования, описывающие ограниченные иммунные функции очень недоношенных новорожденных, показывают, что сложная иммунная система, необходимая для развития иммунологической толерантности к микробиоте, у плода еще не развита [25, 27]. Наконец тот факт, что кишечная проницаемость у недоношенных детей в течение первых двух дней жизни выше по сравнению со здоровыми доношенными детьми [28], позволяет предположить, что внутриутробный кишечник был бы проницаем для бактерий и способствовал бы конфликтам со слаборазвитой иммунной системой. Таким образом, даже если допустить, что плод колонизируется физиологической микробиотой уже в утробе матери, не ясно, как незрелая иммунная система плода способна ее контролировать.

Ранний эмбрион человека стерилен, в то время как младенец уже вскоре после родов имеет микробиоту, сопоставимую по сложности с микробиотой взрослого человека. Когда и как устанавливается симбиоз между человеком и его микробиотой, является предметом активных исследований. Меконий (первый стул) ребенка уже содержит микроорганизмы, но на сегодняшний день не ясно, является ли это результатом микробной колонизации во время [29] или после [30] родов либо колонизация плода происходит еще в утробе матери. Если колонизация происходит в утробе матери, тогда это имело бы большое значение для формирования ранней иммунной системы человека [31].

Обнаружение микроорганизмов в меконии часто предлагается в качестве доказательства в поддержку гипотезы внутриутробной колонизации. Однако обнаружение бактерий в меконии может быть результатом послеродовой колонизации, особенно если меконий собирается спустя некоторое время после родов. В исследовании

R. Hansen et al. (2015) только две трети образцов мекония содержали бактерии, при этом их количество было очень низким [32]. Авторы предположили, что существует «интервал колонизации мекония» — между излитием околоплодных вод и началом анализа мекония, который обеспечивает достаточную возможность размножения микробов, и микробная колонизация кишечника новорожденного происходит очень медленно во время родов и существенно ускоряется после родов. Это исследование подтвердило результаты множества ранних работ (обзор которых представлен недавно M. Perez-Muñoz et al. (2017) [19]) и подчеркнуло, насколько важно дифференцировать «интервал колонизации мекония» при анализе микробиоты кишечника новорожденного.

В пользу парадигмы стерильной матки может также говорить состав первичной микробиоты новорожденного ребенка. Если плод в утробе матери стерилен, первоначальная колонизация микроорганизмами должна зависеть от микробной среды, окружающей ребенка во время родов, и, таким образом, от способа родоразрешения. Напротив, если первичная микробиота приобретает внутриутробно, то профиль первичной микробиоты кишечника новорожденного не должен зависеть от способа родоразрешения. Результаты большинства исследований свидетельствуют, что первичная кишечная микробиота зависит от способа родоразрешения: при вагинальных родах обнаруживаются бактерии влагалища и/или кишечника матери, при кесаревом сечении — бактерии кожи (рис. 1), а с течением времени начинают преобладать типичные для кишечника бактериальные виды [33–38].

По мнению ряда авторов, наиболее убедительные доказательства против существования резидентной микробиоты в среде, окружающей плод, основаны на успешном опыте получения гнотобионтных животных с помощью кесарева сечения и выращивания их в стерильной среде [19]. Впервые выведение гнотобионтных животных было описано еще в конце XIX в., но только в 1940-х годах исследователи получили стабильно работающую методику выведения гнотобионтных грызунов, которая заключалась в проведении стерильного кесарева сечения и ручном кормлении стерилизованной искусственной пищей в асептическом изоляторе до достижения зрелости. С тех пор было успешно выведено множество разнообразных животных, как мелких, так и крупных [19]. Гнотобионтное потомство может быть получено из обычных животных путем переноса эмбрионов и асептической гистерэктомии (мелкие животные) или асептической гистеротомии (крупные животные). Полагают, таким образом, что сама возможность успешного проведения этих процедур доказывает стерильность среды, окружающей плод, так как даже при низком содержании микроорганизмы колонизировали бы потомство и быстро размножились бы до детектируемого уровня.

Сторонники гипотезы внутриутробной передачи микроорганизмов утверждают, что бактерии, присутствующие в окружающей среде плода, потенциально могут или не колонизировать плод, или оставаться на недетектируемом уровне после рождения. Однако такая ситуация маловероятна. Почти любой микроорганизм быстро и необратимо колонизирует гнотобионтных животных, так

438

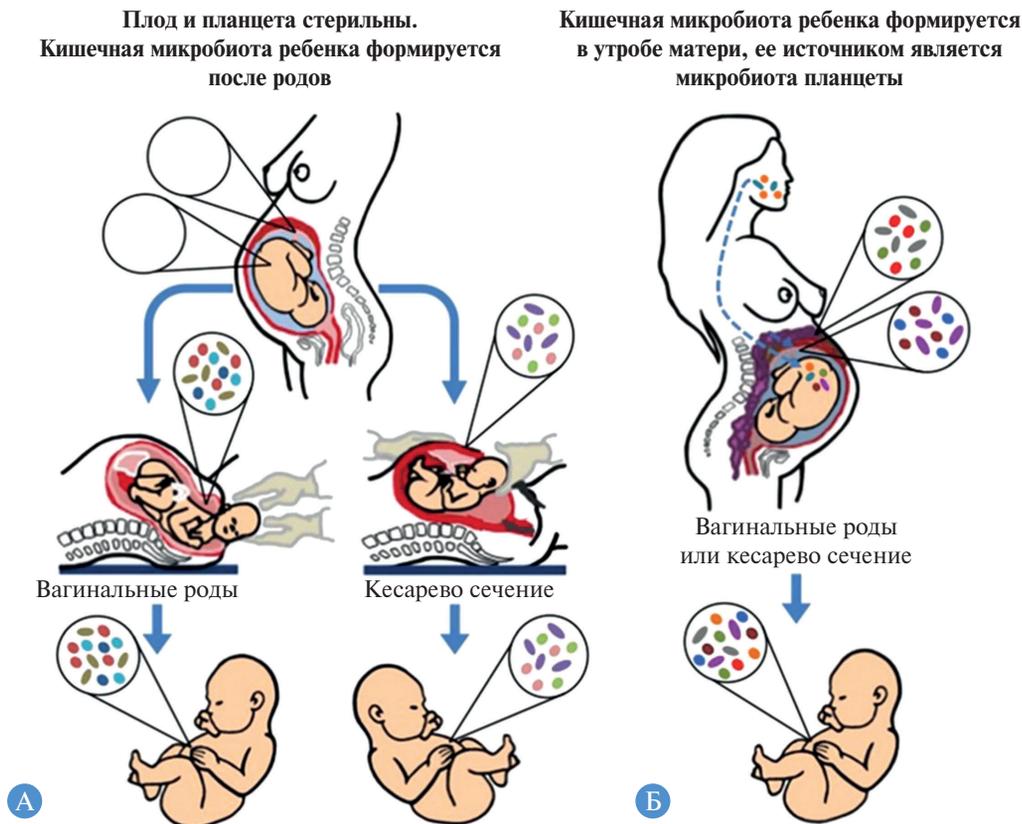


Рис. 1. Схематическое представление двух противоположных концепций формирования первичной микробиоты человека: А — плацента и плод стерильны при здоровой беременности, и кишечная микробиота ребенка формируется во время и после родов, при этом в случае вагинальных родов микробиота новорожденного имеет сходство с микробиотой влагалища матери, в случае кесарева сечения — с микробиотой ее кожи; Б — микробиота плода формируется еще в утробе матери, и ее источником служит микробиота плаценты, которая, в свою очередь, происходит из бактерий кишечника или ротовой полости матери. Адаптировано из: M. Perez-Muñoz et al. [19].

как ему нет конкуренции. Еще одним аргументом является то, что из-за ряда физиологических и анатомических различий нельзя проводить аналогию между животными и людьми. Однако описаны случаи (хоть и немногочисленные) создания и поддержания безмикробного статуса у людей с использованием протоколов, аналогичных тем, которые применяются для генерации крупных млекопитающих с помощью асептической гистеротомии. Впервые такой опыт был описан более 50 лет назад [39], в дальнейшем эта процедура применялась при подозрении на тяжелый иммунодефицит плода [40]. Стерильность новорожденных подтверждалась бактериологическими исследованиями биологических образцов (мекония, кожи), а также образцов с внутренних поверхностей изолятора. В опубликованных случаях сообщалось о продолжительности безмикробного статуса от 6 дней до 3 мес, после которого либо субъекты удалялись из стерильных изоляторов, либо происходила их колонизация микроорганизмами [39–41]. Хотя гнотобионтные люди крайне редки по очевидным причинам, сама возможность их существования говорит в пользу парадигмы стерильности беременной матки.

Гипотеза физиологической микробной колонизации плаценты и плода

Первое предположение о существовании резидентной микробиоты плаценты было сделано К. Aagaard et al. в 2014 г. [1]. С применением высокопроизводительного секвенирования ДНК были охарактеризованы образцы плаценты у более чем 300 женщин, включая женщин со здоровой беременностью, преждевременными родами и случаями антенатальной инфекции в анамнезе. Авторы выделили до 0,002 мг бактериальной ДНК на 1 г плацентарной ткани и обнаружили очень низкий по биомассе, но «метаболически содержательный» микробиом, включающий виды *Fusobacterium*, *Neisseria lactamica*, *Neisseria polysaccharea*, *Rhodococcus erythropolis*, *Propionibacterium acne*, *Streptomyces overmitilis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella tannerae*, *Escherichia coli* (последний вид встречался чаще всего). Выявленные бактериальные таксоны и их генные профили сравнили с микробиомами полости рта, кожи, дыхательных путей (носа), влагалища и кишечника у небеременных контролей. В совокупности профили плацентарного микробиома были наиболее схожи с микробиомом полости рта. Эти данные побудили авторов предположить, что бактерии распространяются гематогенным путем из ротовой полости матери в плаценту и колонизируют плод внутриутробно. Далее авторы обнаружили ассоциацию микробиома плаценты с отдаленным анамнезом антенатальной инфекции (такой как инфекция мочевыводящих путей в первом триместре), а также с преждевременными родами [1].

Эта работа послужила импульсом для череды работ, основным исследовательским вопросом которых было существование физиологической микробиоты плаценты. Краткое обобщение этих работ приведено в табл. 1. В большинстве первых работ ответ на вопрос «Существует ли микробиота плаценты?» был положительным [2–8, 10, 11, 42]. Помимо того, авторы исследовали различия в профилях плацентарного микробиома при различных перинатальных состояниях. Так, R. Doyle et al. (2014) обнаружили бактериальную ДНК в большинстве исследованных образцов плаценты независимо от способа родоразрешения, при этом в случаях недоношенной беременности наблюдали более высокую частоту выявления

бактерий и их более широкий спектр, чем в случаях доношенной беременности [2]. K. Antony et al. (2015) показали, что среди женщин, перенесших преждевременные роды, избыточное увеличение массы тела во время беременности связано с измененным микробиомом плаценты и его метаболическим профилем [3]. Различные профили плацентарного микробиома были ассоциированы с низкой массой тела [4], а также с макросомией [11] новорожденного ребенка по сравнению с нормальной массой тела ребенка. J. Bassols et al. (2016) обнаружили различия в микробных профилях плацентарной микробиоты у женщин с гестационным сахарным диабетом и без него [5].

M. Collado et al. (2016) исследовали образцы плаценты, амниотической жидкости, молозива, мекония у новорожденных и кала у женщин у 15 пар мать–ребенок и выявили сходство микробных профилей мекония с микробными профилями плаценты, амниотической жидкости и молозива [6]. Результаты позволили авторам предположить, что кишечные микробы матери могут избирательно транспортироваться в молочную железу, плаценту и амниотическую жидкость, способствуя тем самым первоначальной внутриутробной колонизации кишечника плода.

Результаты исследования A. Prince et al. (2016) показали различия в микробных профилях плаценты при срочных и преждевременных родах, а также их варьирование в зависимости от наличия и тяжести хориоамнионита [7]. Связь определенных профилей плацентарной микробиоты с тяжелым хориоамнионитом, а также с более низкими длиной и массой тела новорожденного показана в работе R. Doyle et al. (2017) [8]. Помимо этого, результаты работы выявили большее сходство микробиоты плаценты с микробиотой влагалища, чем с микробиотой полости рта [8]. L. Gomez-Arango et al. (2017) в попытке выяснить происхождение микробиоты плаценты у беременных женщин с ожирением установили, что микробные профили плаценты имеют большее сходство с микробиотой полости рта, чем с микробиотой кишечника, хотя и обладают специфическими чертами [9]. L. Parnell et al. (2017) исследовали вопрос о вариациях в микробных профилях различных локусов плаценты и выявили различия в профилях амниона-хориона и базальной пластинки; относительно ворсин плаценты авторы предположили, что они не содержат резидентной микробиоты [10].

Таким образом, вышеприведенные исследования поставили под сомнение парадигму стерильной матки, предоставив свидетельства наличия бактерий в здоровой беременной матке. Сторонники концепции так называемого перинатального микробиома часто приводят результаты более ранних работ, проводившихся с использованием культурального метода. Так, небольшие количества *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes* выделялись из образцов пуповинной крови, полученной при плановом кесаревом сечении у здоровых новорожденных детей [43]. Эти данные были подтверждены в ходе эксперимента с мышами: беременным мышам орально вводили генетически меченые изоляты *E. faecium* от человека и впоследствии обнаруживали эти бактерии в амниотической жидкости [43]. Позднее эти же авторы проанализировали образцы мекония у здоровых новорожденных детей, рожденных либо вагинально, либо путем кесарева сечения, и выделили *E. coli* и бактерии родов *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Bifidobacterium*, *Rothia*, *Bacteroides*, *Klebsiella*, *Enterobacter* [44]. И снова оральное введение беременным мышам меченых *E. faecium* приводило к выявлению их

Таблица 1. Работы, посвященные изучению микробиома плаценты человека

Автор, год	Основные исследовательские вопросы	Обследуемые группы	Тип(ы) клинического материала (время проессинга образцов). Метод(ы) исследования	Контроль контаминации	Выводы
K. Aagaard et al., 2014 [1]	Существует ли микробиота плаценты? Есть ли различия в профилах плацентарного микробиома при антенатальной инфекции и ПР?	КС роды в срок ($n = 53$); вагинальные роды в срок ($n = 178$); КС ПР ($n = 20$); вагинальные ПР ($n = 69$)	Образцы ворсин плаценты (< 1 ч после родов). Секвенирование гена 16S рРНК. Метатеномное секвенирование (у части женщин)	Секвенировали ограниченное число отрицательных контролей, которые генерировали сигналы	Микробиота плаценты выявляется как при доношенной, так и при недоношенной беременности независимо от способа родоразрешения. Микробиота плаценты имеет сходство с микробиотой полости рта. Есть различия в профилах плацентарного микробиома между женщинами с доношенной и недоношенной беременностью, а также с историей антенатальной инфекции и без нее
R. Doyle et al., 2014 [2]	Различаются ли профили плацентарного микробиома у женщин с ПР и родами в срок?	КС роды в срок ($n = 4$); вагинальные роды в срок ($n = 14$); вагинальные ПР ($n = 14$)	Образцы амниона и хориона (время не указано). Секвенирование гена 16S рРНК	Нет	Микробиота плаценты обнаруживается независимо от способа родоразрешения. Микробные профили плацентарных тканей различны у женщин с КС и вагинальными родами, а также между ПР и родами в срок
K. Antony et al., 2015 [3]	Различаются ли профили плацентарного микробиома у женщин с ПР и родами в срок? Различаются ли профили микробиома у женщин с избыточным увеличением массы тела при беременности?	КС ($n = 54$); вагинальные роды ($n = 183$); ПР у 62 из этих 237 пациенток	Образцы ворсин плаценты (сразу после родов). Секвенирование гена 16S рРНК. Метатеномное секвенирование (у 37 женщин)	Секвенировали ограниченное число отрицательных контролей, которые генерировали сигналы	Микробиота плаценты обнаруживается как при доношенной, так и при недоношенной беременности. Среди женщин с ПР выявлены различия в микробиоте плаценты у женщин с избыточным увеличением массы тела при беременности
J. Zheng et al., 2015 [4]	Существует ли ассоциация между микробиотой плаценты при доношенной беременности и массой тела ребенка?	Вагинальные роды в срок, нормальная масса тела ребенка ($n = 12$) и низкая масса тела ребенка ($n = 12$)	Образцы ворсин плаценты (сразу после родов). Секвенирование гена 16S рРНК	Нет	Микробиота плаценты существует. Обнаружены различия в профилах плацентарного микробиома при рождении детей с нормальной и низкой массой тела
J. Bassols et al., 2016 [5]	Существует ли ассоциация между микробиотой плаценты при доношенной беременности и гестационным сахарным диабетом?	Вагинальные роды в срок, нет гестационного сахарного диабета ($n = 11$) и есть гестационный сахарный диабет ($n = 11$)	Образцы ворсин плаценты (сразу после родов). Секвенирование гена 16S рРНК	Нет	При доношенной беременности обнаруживается микробиота плаценты. Существуют различия в микробных профилях плацентарной микробиоты у женщин с гестационным сахарным диабетом и без него

Продолжение табл. 1

Автор, год	Основные исследовательские вопросы	Обследуемые группы	Тип(ы) клинического материала (время процессинга образцов). Метод(ы) исследования	Контроль контаминации	Выводы
M. Collado et al., 2016 [6]	Существует ли микробиом плаценты и амниотической жидкости? Каковы микробные популяции плаценты, амниотической жидкости и молозива, и какую роль они играют в первичной микробиоте кишечника новорожденного ребенка?	15 пар мать—ребенок, КС роды в срок	Образцы плаценты (сразу после родов), амниотической жидкости, молозива, мекония, кала у женщин. Денатурирующий градиентный гель-электрофорез. Секвенирование гена 16S рРНК. Культуральный метод	Нет	При доношенной беременности плацента и амниотическая жидкость содержат микробные сообщества. Микробные профили мекония имеют сходство с микробными профилями плаценты, амниотической жидкости и молозива
A. Lauder et al., 2016 [12]	Существует ли микробиота плаценты при доношенной беременности?	КС роды в срок ($n = 1$); вагинальные роды в срок ($n = 5$); КС без хориоамнионита ($n = 2$)	Образцы плаценты со стороны плода и матери (сразу после родов). Количественная ПЦР в реальном времени. Секвенирование гена 16S рРНК	Пробы воздуха в лаборатории ($n = 11$); стерильные тампоны ($n = 8$); реагенты для выделения ДНК ($n = 8$); все контроли вводились в статистический анализ	Микробные профили образцов плаценты не отличаются от микробных профилей отрицательных контролей
A. Prince et al., 2016 [7]	Ассоциирована ли микробиота плаценты с ПР и хориоамнионитом?	КС роды в срок без хориоамнионита ($n = 4$); вагинальные роды в срок без хориоамнионита ($n = 11$); КС роды в срок с хориоамнионитом ($n = 3$); вагинальные роды в срок с хориоамнионитом ($n = 9$); вагинальные ПР без хориоамнионита ($n = 11$); КС ПР с хориоамнионитом ($n = 5$); вагинальные ПР с хориоамнионитом ($n = 26$)	Образцы хориона и/или ворсин (во время родов). Метагеномное секвенирование. ПЦР для выявления уреоплазм и микоплазм. Культуральный метод для выявления уреоплазм и микоплазм	Не обозначено	Микробиота плаценты выявляется как при доношенной, так и при недоношенной беременности независимо от способа родоразрешения. Есть различия в микробиоте плаценты при срочных родах и ПР. Микробиота плаценты варьирует в зависимости от наличия и тяжести хориоамнионита
R. Doyle et al., 2017 [8]	Ассоциирована ли микробиота плаценты со сроком беременности, длиной и массой тела новорожденного ребенка и наличием хориоамнионита? Каково происхождение микробиоты плаценты (микробиота полости рта или микробиота влагалища)?	1097 женщин; доля ПР, родов путем КС и случаев хориоамнионита не обозначена	Образцы амниона и хориона (часть образцов плаценты получена сразу после родов, другая часть — спустя 1–24 ч, материал хранится при комнатной температуре). Количественная ПЦР в реальном времени. Секвенирование гена 16S рРНК	Проверялись реагенты для выделения ДНК. Если операционные таксономические единицы обнаруживали в отрицательных контролях, их удаляли из набора данных. Секвенировали только те образцы плаценты, которые содержали количество ДНК, эквивалентное 40 КОЕ/мл	При доношенной беременности обнаруживается микробиота плаценты. Микробиота плаценты имеет большее сходство с микробиотой влагалища, чем с микробиотой полости рта. Вариабельность микробиоты плаценты связана с тяжестью хориоамнионитом и более низкой массой тела новорожденного. Показано, что задержка обработки образца после получения увеличивает вероятность положительной ПЦР

Продолжение табл. 1

Автор, год	Основные исследовательские вопросы	Обследуемые группы	Тип(ы) клинического материала (время процессинга образцов). Метод(ы) исследования	Контроль контаминации	Выводы
L. Gomez-Arango et al., 2017 [9]	Каково происхождение микробиоты плаценты у беременных женщин с ожирением (микробиота полости рта или микробиота кишечника)?	КС, доношенная беременность ($n = 17$); вагинальные срочные роды ($n = 20$), из них 13 с нормальной массой тела и 24 с ожирением	Образцы плаценты со стороны плода (в течение 1 ч после родов). Секвенирование гена 16S рРНК	Проверялись реагенты для выделения ДНК и реагенты для амплификации. Если операционные таксономические единицы обнаруживали в отрицательных контролях, их удаляли из набора данных	При доношенной беременности микробиота плаценты обнаруживается независимо от способа родоразрешения. Микробиота плаценты имеет большее сходство с микробиотой полости рта, чем с микробиотой кишечника, хотя имеет и свои специфические черты
L. Parnell et al., 2017 [10]	Существует ли микробиота плаценты при доношенной беременности? Варьирует ли она между оболочками плода, ворсинами плаценты и базальной пластинкой?	КС роды в срок ($n = 34$); вагинальные роды в срок ($n = 23$)	Образцы амниона и хориона, ворсин, базальной пластины (в течение 12 ч после родов). Секвенирование гена 16S рРНК. Количественная ПЦР в реальном времени	Проверялись реагенты для выделения ДНК. Если операционные таксономические единицы обнаруживали в отрицательных контролях, их удаляли из набора данных. Секвенировали только те образцы плаценты, которые содержали количество > 34 копий гена 16S рРНК в 1 мкл	При доношенной беременности микробиота плаценты обнаруживается независимо от способа родоразрешения. Есть различия в микробных профилях амниона-хориона и базальной пластинки. Вероятно, ворсины плаценты не содержат резидентной микробиоты
J. Zheng et al., 2017 [11]	Есть ли различия в микробиоте плаценты в случаях макросомии плода по сравнению с нормальной массой тела плода?	КС, доношенная беременность, есть макросомия плода ($n = 10$); КС, доношенная беременность, нет макросомии плода ($n = 10$)	Образцы ворсин (сразу после родов). Секвенирование гена 16S рРНК	Проверялись реагенты для выделения ДНК — амплификация гена 16S рРНК не давала детектируемых сигналов	При доношенной беременности микробиота плаценты обнаруживается. Есть различия в микробных профилях плаценты в случаях макросомии плода и нормальной массы тела плода
L. Leon et al., 2018 [13]	Различается ли микробиота плаценты при ПР и срочных родах?	КС, доношенная беременность ($n = 81$); вагинальные роды в срок ($n = 84$); КС, ПР ($n = 55$); вагинальные ПР ($n = 36$)	356 образцов паренхимы плаценты и 44 образца ворсин (сразу после родов). Секвенирование гена 16S рРНК	Проверялись реагенты для выделения ДНК в каждом раунде (анализировали реагенты из 19 наборов, которые дали ≥ 500 последовательностей). Операционные таксономические единицы с ≥ 2 чтениями в ≥ 2 контролях были удалены (исключая <i>Lactobacillus</i> , <i>Veillonella</i> и <i>Mycoplasma</i>)	Бактериальные профили образцов плаценты и контролей контаминации очень похожи. Наблюдаются микробные сигналы в образцах плаценты при срочных родах и ПР. Микробные профили плацентарных тканей зависели от способа родоразрешения. Хотя уникальной микробиоты плаценты при ПР не выявлено, некоторые бактерии (например, <i>Ureaplasma</i> и <i>Mycoplasma</i>) обнаруживались в повышенном количестве

Окончание табл. 1

Автор, год	Основные исследовательские вопросы	Обследуемые группы	Тип(ы) клинического материала (время поступления образцов). Метод(ы) исследования	Контроль контаминации	Выводы
E. Lim et al., 2018 [14]	Содержит ли амниотическая жидкость при доношенной беременности бактериальные сообщества и/или сообщества эукариотических вирусов?	Доношенная неосложненная беременность, элективное КС ($n = 24$)	Образцы амниотической жидкости (во время родов). Секвенирование гена 16S рРНК. Количественная ПЦР в реальном времени. Метагеномное секвенирование	Проверялись реагенты для выделения ДНК и реагенты для амплификации	Бактериальные сообщества, выявленные в амниотической жидкости при здоровой беременности, существенно не отличаются по концентрации и составу от сообществ, выявленных в отрицательных контрольных образцах. Вирусные последовательности очень редки, свидетельств корового вируса не обнаружено
J. Leiby et al., 2018 [15]	Существует ли микробиота плаценты и отличается ли она при ПР?	Доношенная беременность ($n = 20$); ПР ($n = 20$)	Образцы плаценты со стороны матери и плода (сразу после родов). Количественная ПЦР в реальном времени. Секвенирование гена 16S рРНК. Метагеномное секвенирование	Реагенты для выделения ДНК (два разных набора); пробы воздуха; пробы воды	Бактериальные сообщества, выявленные в плаценте как при срочных родах, так и при ПР, существенно не отличаются по концентрации и составу от сообществ, выявленных в отрицательных контрольных образцах
K. Theis et al., 2019 [16]	Содержит ли плацента резидентную микробиоту при доношенной беременности (до наступления родовой деятельности)?	КС, доношенная беременность, до наступления родовой деятельности ($n = 29$)	Образцы амниона и хориона до базальной пластины (сразу после родов). Культуральный метод. Количественная ПЦР в реальном времени. Секвенирование гена 16S рРНК. Метагеномное секвенирование	Пробы воздуха в лаборатории; пробы с поверхности рабочего бокса; реагенты для выделения ДНК; все контроли включены в статистический анализ	Анализ образцов плаценты при родоразрешении путем КС (до наступления родовой деятельности) с применением нескольких методов не выявил резидентную микробиоту
A. Kiretman et al., 2019 [17]	Существует ли микробиота плаценты?	28 женщин, родоразрешенных путем КС, из них 22 женщины с нормальной беременностью, 6 женщин с преэклампсией	Образцы плаценты из нескольких локусов. Культуральный метод, микроскопическое исследование после окраски по Граму. Иммуногистохимический метод. Сканирующая электронная микроскопия. Количественная ПЦР в реальном времени	Реагенты для выделения ДНК	Плод развивается в стерильной среде. Если микробиом плаценты существует, он представлен очень низкой биомассой, поэтому его клиническая значимость минимальна или отсутствует
M. de Goffau et al., 2019 [18]	Существует ли микробиота плаценты и ассоциирована ли она с преэклампсией, ПР и низкой массой тела плода?	537 женщин, из них 318 женщин с неблагоприятными исходами беременности и 219 здоровых женщин	Образцы терминальных ворсин плаценты (в течение 3 ч после родов). Культуральный метод. Количественная ПЦР в реальном времени. Секвенирование гена 16S рРНК. Метагеномное секвенирование	Реагенты для выделения ДНК	В подавляющем большинстве случаев плацента до наступления родовой деятельности не содержит бактерий ни при неосложненной, ни при осложненной беременности (единственное исключение составляют стрептококки группы В, ДНК которых обнаруживается примерно в 5% случаев)

Примечание. КС — кесарево сечение; ПР — преждевременные роды.

в образцах мекония. Эти эксперименты позволили авторам предположить внутриутробный путь формирования микробиоты плода.

Сторонники теории физиологической микробной колонизации плаценты и плода предлагают несколько путей проникновения бактерий в плаценту, включая восхождение из нижних отделов репродуктивного тракта, проникновение через кровоток матери или активный перенос микроорганизмов иммунными клетками из кишечника или полости рта (см. рис. 1). В целом эти исследования свидетельствуют в пользу предположения, что фето-плацентарная среда развивалась, чтобы способствовать созданию разнообразной микробиоты, которая в дальнейшем играет роль в приобретении и формировании кишечной микробиоты новорожденного посредством внутриутробной передачи микроорганизмов [45].

Контаминация как причина обнаружения ДНК бактерий в плаценте и у плода: методологические аспекты изучения биологического материала с низкой микробной биомассой

444

Вскоре после первых публикаций, обосновывающих существование резидентной микробиоты плаценты, последовали работы, объясняющие выявление бактерий в образцах плаценты контаминацией [12–18]. Хорошо известно, что численность микроорганизмов в участках тела человека, достоверно обладающих резидентной микробиотой, таких как кишечник, ротовая полость или влагалище, огромна. В то же время результаты исследований микробиоты плаценты и амниотической жидкости, в которых оценивались ее количественные параметры, указывают на низкое содержание бактерий в данных сайтах [8, 10, 12, 14, 16, 17]. Сравнения бактериальной массы в образцах плаценты с бактериальной массой в образцах из ротовой полости, влагалища и отрицательных контрольных образцах [12] выявили различия в несколько порядков между плацентой, с одной стороны, и ротовой полостью и влагалищем, с другой, и отсутствие различий между плацентой и отрицательными контролями (рис. 2).

Очевидно, что основным источником контаминации при вагинальных родах является микробиота родовых путей. Данная методологическая проблема может быть решена исследованием только образцов, полученных при кесаревом сечении, до установления родовой деятельности. Гораздо более трудноразрешимой проблемой при исследовании биологического материала с применением современных высокочувствительных технологий секвенирования ДНК является повсеместное присутствие микроорганизмов (в малых количествах) в лаборатории, в том числе китах для выделения ДНК, в связи с чем обнаружение бактерий в реагентах даже получило неформальное название «китом» [46, 47].

В нескольких работах сравнительный анализ последовательностей бактериальной ДНК, полученной из образцов плаценты и образцов окружающей среды, показал отсутствие значимых различий [12, 13, 15–18]. На рис. 3 представлены результаты анализа методом секвенирования гена 16S рРНК образцов плаценты, образцов слюны и ряда отрицательных контролей: контролей экстракции и контролей секвенирования (образцов, не содержащих клинического материала, которые анализируются так же, как клинические образцы, начиная со стадии экстракции и секвенирования ДНК соответственно), а также образцов воздуха в операционной. При этом для экстракции ДНК использовали два разных набора реагентов — MO BIO и PSP. Хорошо видно, что образцы плаценты имели бактериальные сообщества, не отличающиеся от бактериальных сообществ отрицательных контрольных образцов, при этом бактериальные сообщества плаценты и отрицательных контролей были специфичны для каждого набора: в наборе MO BIO доминировали представители *Clostridiales*, а в наборе PSP — представители *Sediminibacterium* и *Bradyrhizobiaceae*. В то же время образец слюны, обладающей высокой микробной биомассой, имел микробный состав, присущий ротовой полости и не зависящий от используемого набора для экстракции ДНК.

Наиболее убедительные доказательства того, что бактерии, выявляемые в плаценте, являются результатом контаминации, были получены в недавнем исследовании M. de Goffau et al. (2019), опубликованном в журнале Nature [18]. Были проанализированы образцы плаценты (в большинстве случаев полученные при кесаревом сече-

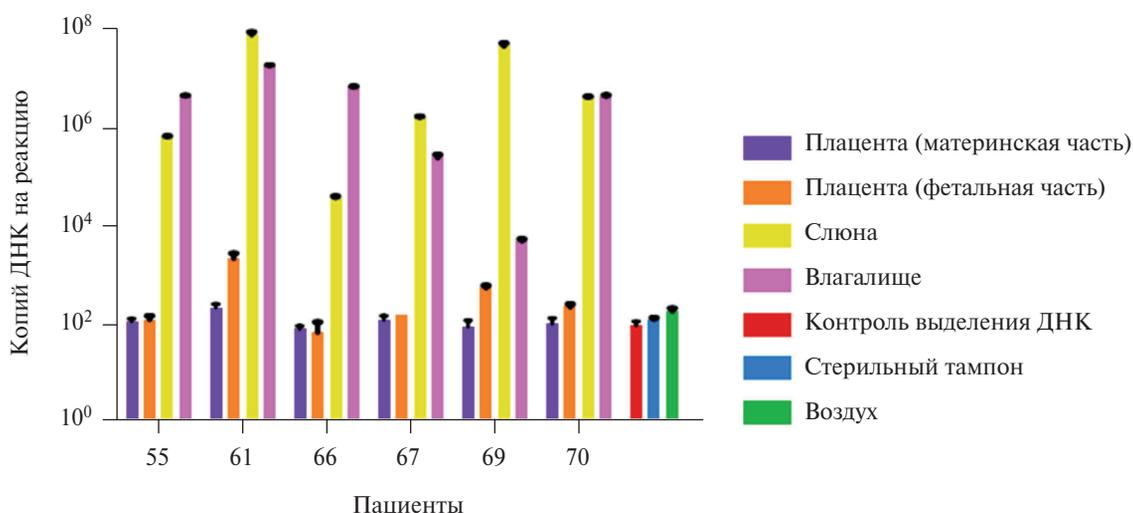


Рис. 2. Число копий гена 16S рРНК, определенное методом количественной ПЦР при анализе образцов плаценты, слюны, влагалища (полученных у 6 женщин) и отрицательных контролей. Адаптировано из: A. Lauder et al. [12]

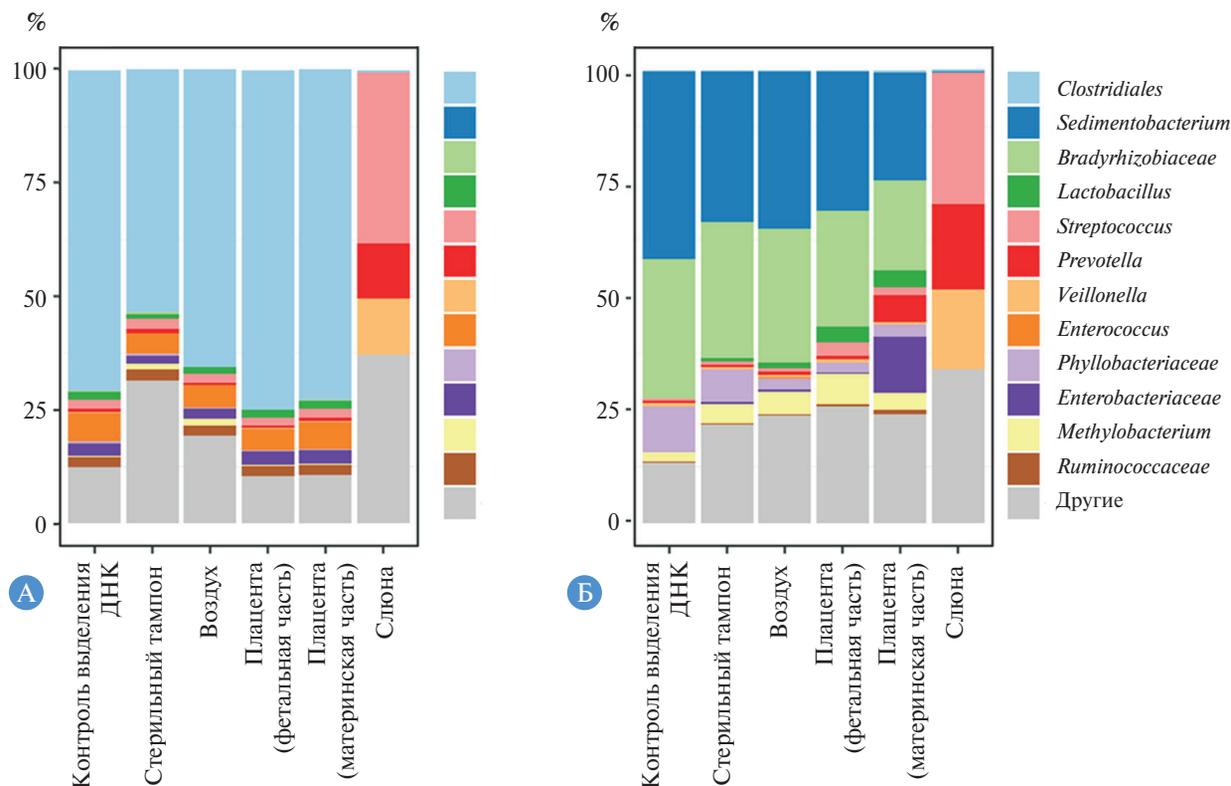


Рис. 3. Бактериальный состав образцов плаценты, слюны и отрицательных контролей, % от общего содержания бактерий. ДНК выделена с применением набора реагентов MO BIO (А), PSP (Б). Микробный состав образцов плаценты напоминает состав отрицательных контрольных образцов, тогда как в слюне выявляется микробиота, состав которой не зависит от набора для экстракции ДНК. Адаптировано из: D. Kim et al. [47].

нии до установления родовой деятельности) от 537 женщин с использованием культурального метода, количественной ПЦР в реальном времени и секвенирования, при этом секвенирование выполнялось с применением двух методов, а именно метода «дробовика» [48] и метода секвенирования гена 16S рРНК [49], чтобы принять в расчет потенциальное специфическое влияние каждого метода. Далее авторы использовали одни и те же процедуры для анализа биологического материала и всех отрицательных контролей. Результаты работы позволили сделать однозначное заключение: плацента во время здоровой беременности стерильна, и выявление бактерий убедительно объясняется контаминацией. Методологические детали, представленные в статье, показали, насколько вездесущими могут быть контаминирующие бактерии. Так, с помощью секвенирования в образцах плаценты были обнаружены два вида патогенных бактерий: *Vibrio cholerae* и *Streptococcus pneumoniae*. Сопоставление последовательностей этих бактерий, обнаруженных в плаценте, показало их идентичность последовательностям бактерий, которые ранее были выявлены в других клинических образцах и секвенированы на том же аппарате. Таким образом, обнаружение этих бактерий, скорее всего, являлось результатом загрязнения секвенатора [18]. Далее авторы подтвердили выводы предыдущих исследований, что в коммерческих наборах для экстракции ДНК присутствует относительно разнообразная микробиота, и, более того, идентифицировали сообщества бактерий, специфические для определенных китов.

Работа M. de Goffau et al. [18] определила пять различных моделей контаминации при исследовании образцов плаценты — контаминация:

- плаценты бактериями родовых путей в процессе родоразрешения;
- образцов биопсии во время их отмывания фосфатно-солевым буфером;
- ДНК в процессе ее экстракции;
- реагентов, используемых для амплификации ДНК перед секвенированием;
- реагентов или оборудования, используемых для секвенирования.

Интересно отметить, что единственным микроорганизмом в исследовании M. de Goffau et al. [18], продуцирующим «биологические», а не «контаминирующие» сигналы в плаценте, был *Streptococcus agalactiae*, который выявляли до установления родовой деятельности примерно у 5% женщин. *S. agalactiae* (или стрептококк группы В) — это перинатальный патоген, ассоциированный с тяжелыми (хотя и редкими) неонатальными инфекциями. Основным способом его передачи от матери ребенку считается интранатальный путь, тогда как трансплацентарная передача рассматривается как редкий способ. M. de Goffau et al. [18] не обнаружили связи между присутствием в плаценте *S. agalactiae* и преэклампсией, преждевременными родами и низкой массой тела плода. Тем не менее обнаружение *S. agalactiae* в плаценте каждой 20-й женщины может иметь важное значение для стратегий профилактики неонатальных стрептококковых инфекций, и этот вопрос заслуживает дальнейшего изучения.

Исследование M. de Goffau et al. [18] ясно продемонстрировало, что реальные биологические сигналы могут быть дифференцированы от контаминирующих сигналов, если:

- сигналы стабильно детектируются в биологических образцах с использованием разных методов экстракции и детекции ДНК;
- результаты не варьируют в зависимости от серии реагентов для анализа образцов;
- сигналы превышают минимальный порог детекции;
- сигналы полностью отсутствуют в отрицательных контролях или значительно менее выражены, чем в биологических образцах;
- выявленная ДНК принадлежит микроорганизму, присутствие которого в данном биологическом материале имеет биологический смысл (например, выявлен известный патоген).

Молекулярный анализ образцов органов и тканей, предположительно обладающих микробиотой с низкой биомассой, требует строгих методологических подходов к идентификации экзогенной ДНК и эффективной ее дифференциации от эндогенной ДНК, т.е. происходящей из изучаемого материала. Низкую микробную биомассу определяют как 10 копий гена 16S рРНК (эквивалентно 5–10 колониеобразующим единицам) в 1 мкл образца, тогда как высокую микробную биомассу — как 10⁵ копий и выше [50]. Включение адекватных технических контролей для выявления потенциальных источников контаминации ДНК при исследовании биологического материала с низкой микробной биомассой, таких как плацента, является абсолютно необходимым условием получения надежных результатов. В настоящее время предлагается ряд статистических и биоинформатических методов идентификации и отделения контаминирующих последовательностей ДНК [51]. Следует отметить, однако, что при высоком (> 50%) уровне контаминации все методы теряют способность надежно идентифицировать контаминирующие сиквенсы [52].

Работа M. de Goffau et al. [18] также внесла больше ясности в вопрос о возможных путях бактериальной колонизации плода. Содержание вагинальных бактерий в плаценте было ниже в пробах, полученных в ходе elective, чем экстренного, кесарева сечения, что свидетельствует о восходящем или гематогенном распространении бактерий. Механические манипуляции в области гениталий во время вагинальных родов или операции кесарева сечения могут приводить к транзитной бактериемии и гематогенному распространению бактерий [53]. Аналогично гематогенное распространение бактерий как результат транзитной бактериемии может объяснять присутствие небольшого количества бактерий ротовой полости в плаценте или у плода. Такой способ распространения может приводить к колонизации плода непосредственно перед родами [53].

Заключение

Технологии высокопроизводительного секвенирования ДНК и развивающиеся параллельно с ними технологии биоинформатики без преувеличения открыли огромные возможности изучения микробиоты человека в различных участках его тела и при различных состояниях. Трудно представить себе другие методы, которые бы с такой полнотой раскрывали композицию микробного сообщества и долю каждого вида/группы микроорганизмов (в подавляющем большинстве бактерий) в этом сообществе. Необходимо помнить, однако, что с применением этих технологий мы выявляем бактериальную ДНК, а выявление ДНК само по себе не может считаться доказательством существования микробиома. Микробиом — это совокупность геномов микроорганизмов, и это понятие неотделимо от понятия микробиоты. Даже если бы удалось (или удастся в будущем) воспроизводимо продемонстрировать присутствие в плаценте биологических, а не контаминирующих последовательностей ДНК, далее потребовалась бы (или потребуется в будущем) демонстрация пролиферирующей способности и метаболической активности бактерий плаценты, потому что только так можно доказать существование жизнеспособного, функционирующего бактериального сообщества, которое имеет право называться микробиотой. Таким образом, вопрос о том, когда и как устанавливается симбиоз человека с его микробиотой, остается открытым, интригующим, фундаментальным, но на сегодняшний день доказательств того, что плацента является микробным резервуаром и источником первичной микробиоты человека, значительно проигрывают доказательствам обратного.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-115-50418.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Вся поисково-аналитическая работа и написание статьи были выполнены лично автором.

Выражение признательности. Рисунки, представленные в данном обзоре, заимствованы из статей, опубликованных издательством BioMed Central и распространяемых в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), разрешающей неограниченное использование, распространение и воспроизведение опубликованного материала, с указанием авторства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
2. Doyle RM, Alber DG, Jones HE, et al. Term and preterm labour are associated with distinct microbial community structures in placental membranes which are independent of mode of delivery. *Placenta.* 2014;35(12):1099–1101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.007>
3. Antony KM, Ma J, Mitchell KB, et al. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):653.e1–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.041>
4. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al. The Placental Microbiome Varies in Association with Low Birth Weight in Full-Term Neonates. *Nutrients.* 2015;7(8):6924–6937. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7085315>
5. Bassols J, Serino M, Carreras-Badosa G, et al. Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome. *Pediatr Res.* 2016;80(6):777–784. doi: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.155>
6. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129. doi: <https://doi.org/10.1038/srep23129>
7. Prince AL, Ma J, Kannan PS, et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with

- and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):627.e1–627.e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.193>
8. Doyle RM, Harris K, Kamiza S, et al. Bacterial communities found in placental tissues are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes. Terry J, ed. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180167. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180167>
 9. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03066-4>
 10. Parnell LA, Briggs CM, Cao B, et al. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11514-4>
 11. Zheng J, Xiao X-H, Zhang Q, et al. Correlation of placental microbiota with fetal macrosomia and clinical characteristics in mothers and newborns. *Oncotarget.* 2017;8(47):82314–82325. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19319>
 12. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome.* 2016;4(1):29. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0172-3>
 13. Leon LJ, Doyle R, Diez-Benavente E, et al. Enrichment of clinically relevant organisms in spontaneous preterm-delivered placentas and reagent contamination across all clinical groups in a large pregnancy cohort in the United Kingdom. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(14). doi: <https://doi.org/10.1128/AEM.00483-18>
 14. Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome.* 2018;6(1):87. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0475-7>
 15. Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, et al. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. *Microbiome.* 2018;6(1):196. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0575-4>
 16. Theis KR, Romero R, Winters AD, et al. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(3):267.e1–267.e39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.018>
 17. Kuperman AA, Zimmerman A, Hamadia S, et al. Deep microbial analysis of multiple placentas shows no evidence for a placental microbiome. *BJOG.* 2019;127(2):159–169. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15896>
 18. de Goffau MC, Lager S, Sovio U, et al. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. *Nature.* 2019;572(7769):329–334. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1451-5>
 19. Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>
 20. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS.* 2018;126(7):570–588. doi: <https://doi.org/10.1111/apm.12847>
 21. Lecuit M. Understanding how *Listeria monocytogenes* targets and crosses host barriers. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(6):430–436. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01146.x>
 22. Yagnik B, Padh H, Desai P. Construction of a new shuttle vector for DNA delivery into mammalian cells using non-invasive *Lactococcus lactis*. *Microbes Infect.* 2016;18(4):237–244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.11.006>
 23. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116–133. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>
 24. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System. *Front Pediatr.* 2020;8:5. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00005>
 25. Velilla PA, Rugeles MT, Chougnet CA. Defective antigen-presenting cell function in human neonates. *Clin Immunol.* 2006;121(3):251–259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.08.010>
 26. Kai-Larsen Y, Gudmundsson GH, Agerberth B. A review of the innate immune defence of the human foetus and newborn, with the emphasis on antimicrobial peptides. *Acta Paediatr.* 2014;103(10):1000–1008. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.12700>
 27. Pérez A, Bellón JM, Gurbindo MD, Muñoz-Fernández MA. Impairment of stimulation ability of very-preterm neonatal monocytes in response to lipopolysaccharide. *Hum Immunol.* 2010;71(2):151–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.11.011>
 28. Van Elburg RM, Fetter WPF, Bunkers CM, Heymans HSA. Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(1):F52–55. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.88.1.f52>
 29. Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2018;24(1):133–145.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>
 30. Korpela K, Costea P, Coelho LP, et al. Selective maternal seeding and environment shape the human gut microbiome. *Genome Res.* 2018;28(4):561–568. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.233940.117>
 31. Du Toit A. Microbiome: Baby steps towards the microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(5):268. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.47>
 32. Hansen R, Scott KP, Khan S, et al. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133320. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133320>
 33. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(26):11971–11975. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
 34. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, et al. The infant microbiome development: Mom matters. *Trends Mol Med.* 2015;21(2):109–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002>
 35. Shin H, Pei Z, Martinez KA, et al. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome.* 2015;3:59. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0126-1>
 36. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):690–703. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>
 37. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
 38. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine.* 2016;22(3):250–253. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4039>
 39. Barnes RD, Fairweather DVI, Holliday J, et al. A germ-free infant. *Lancet.* 1969;293(7587):168–171. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)91187-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)91187-8)
 40. Malinak LR, Wilson R, South MA, et al. Germ-free delivery. The initiation of management of infants with a high probability of congenital immune deficiency states. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116(2):201–204. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)91051-X](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)91051-X)
 41. Wilson R, Mastromarino A. Gnotobiotic human infants. *Am J Clin Nutr.* 1977;30(11):1896–1903. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.11.1896>
 42. Pelzer E, Gomez-Arango LF, Barrett HL, Nitert MD. Review: Maternal health and the placental microbiome. *Placenta.* 2017;54:30–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003>
 43. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born

- by cesarean section. *Curr Microbiol.* 2005;51(4):270–274. doi: <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0020-3>
44. Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol.* 2008;159(3):187–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>
45. Wassenaar TM, Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett Appl Microbiol.* 2014;59(6):572–579. doi: <https://doi.org/10.1111/lam.12334>
46. Salter SJ, Cox MJ, Turek EM, et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol.* 2014;12(1):87. doi: <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0087-z>
47. Kim D, Hofstaedter CE, Zhao C, et al. Optimizing methods and dodging pitfalls in microbiome research. *Microbiome.* 2017;5(1):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0267-5>
48. Quince C, Walker AW, Simpson JT, et al. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat Biotechnol.* 2017;35(9):833–844. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.3935>
49. Hamady M, Knight R. Microbial community profiling for human microbiome projects: Tools, techniques, and challenges. *Genome Res.* 2009;19(7):1141–1152. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.085464.108>
50. Bender JM, Li F, Adisetiyo H, et al. Quantification of variation and the impact of biomass in targeted 16S rRNA gene sequencing studies. *Microbiome.* 2018;6(1):155. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0543-z>
51. Karstens L, Asquith M, Davin S, et al. Controlling for Contaminants in Low-Biomass 16S rRNA Gene Sequencing Experiments. *mSystems.* 2019;4(4). doi: <https://doi.org/10.1128/msystems.00290-19>
52. O’Callaghan JL, Turner R, Dekker Nitert M, et al. Re-assessing microbiomes in the low-biomass reproductive niche. *BJOG.* 2020;127(2):147–158. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15974>
53. Hornef M, Penders J. Does a prenatal bacterial microbiota exist? *Mucosal Immunol.* 2017;10(3):598–601. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.141>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шипицына Елена Васильевна, д.б.н. [*Elena V. Shipitsyna*, PhD in Biology]; адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 (address: 3, Mendeleevskaya Line, 199034, St. Petersburg, Russia); e-mail: shipitsyna@inbox.ru, SPIN-код: 7660-7068, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2309-3604>

С.А. Максимов¹, С.А. Шальнова¹, Г.А. Муромцева¹,
А.В. Капустина¹, А.Э. Имаева¹, С.Е. Евстифеева¹,
Ю.А. Баланова¹, Н.С. Карамнова¹,
А.О. Конради², С.А. Бойцов^{3,4}, О.М. Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии,
Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

Менопауза и гиперурикемия у женщин в российской популяции (результаты исследования ЭССЕ-РФ)

Цель исследования. Оценка вероятности гиперурикемии у российских женщин от наступления климактерического периода и его особенностей. **Методы.** Работа выполнена по материалам поперечного этапа исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2013–2014 гг. в 13 регионах России. Конечный объем случайной выборки составил 12 781 женщина. Наличие менопаузы и особенности течения климактерического периода оценивались при интервьюировании. Гиперурикемия классифицировалась при уровне мочевой кислоты в крови более 360 мкмоль/л. В качестве ковариат оценивались возраст, ряд поведенческих факторов риска и показателей состояния здоровья. Для многофакторной оценки ассоциаций применялась логистическая регрессия. Помимо оценки в общей выборке, выполнен анализ в группах, стратифицированных по ожирению, сахарному диабету и характеристикам климактерического периода. **Результаты логистического регрессионного анализа** представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-х доверительных интервалов (ДИ). **Результаты.** В общей выборке после корректировки на ковариаты менопауза прямо ассоциируется с гиперурикемией (ОШ = 1,17; 95%-й ДИ 1,06–1,28), ассоциации гиперурикемии с возрастом статистически не значимы. Факт менопаузы более стабильно ассоциируется с вероятностью гиперурикемии у женщин с ожирением по сравнению с женщинами без ожирения. Менопауза у женщин с сахарным диабетом не изменяет вероятность гиперурикемии, в то время как у женщин без сахарного диабета прямо ассоциируется с гиперурикемией. По особенностям течения климактерического периода менопауза прямо ассоциируется с гиперурикемией только в период развития в предыдущие 4–10 лет (ОШ = 1,13; 95%-й ДИ 1,02–1,26), у женщин с естественной менопаузой (ОШ = 1,18; 95%-й ДИ 1,07–1,30), принимавших менопаузальную гормональную терапию (ОШ = 1,23; 95%-й ДИ 1,06–1,43). **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о прямой ассоциации гиперурикемии с наличием менопаузы, но не с возрастом женщин. Стратифицированный анализ позволил выявить некоторые особенности ассоциаций гиперурикемии с менопаузой у женщин с метаболическими нарушениями, а также оценить влияние особенностей протекания климактерического периода.

Ключевые слова: менопауза, мочевая кислота, фактор возраста, эпидемиологические исследования

Для цитирования: Максимов С.А., Шальнова С.А., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Баланова Ю.А., Карамнова Н.С., Конради А.О., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Менопауза и гиперурикемия у женщин в российской популяции (результаты исследования ЭССЕ-РФ). Вестник РАМН. 2021;76(5):449–457. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1455>

Обоснование

Гиперурикемия, характеризующая нарушение пуринового обмена, рассматривается в качестве фактора риска не только подагры, но и целого ряда хронических заболеваний (сахарного диабета, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний) [1–3]. Американские данные Национального обследования здоровья и питания (NHANES) свидетельствуют о стабилизации в популяции среднего уровня мочевой кислоты и распространенности гиперурикемии в период с 2007 по 2016 г. [4]. Однако в других странах отмечают увеличение распространенности гиперурикемии [5–7], что связывают преимущественно с поведенческими факторами риска и в первую очередь с несбалансированным питанием, недостаточной физической активностью и вредными привычками.

Российское исследование ЭССЕ-РФ в 2013–2014 гг. продемонстрировало, что распространенность гиперурикемии в России достигает 16,8% (25,3% — среди мужчин,

11,3% — среди женщин) [8]. Дальнейший анализ этих же данных показал гендерно зависимые ассоциации гиперурикемии с поведенческими факторами риска, а, кроме того, J-образную связь гиперурикемии с возрастом у женщин, при отсутствии возрастных ассоциаций у мужчин [9].

Гендерные различия не только в среднем уровне мочевой кислоты, но и в возрастной динамике этих уровней отмечались неоднократно на примере различных популяций [7, 10]. Еще в конце 1970-х годов японское исследование показало различающуюся у мужчин и женщин возрастную динамику изменения уровня мочевой кислоты: если у мужчин отмечалось снижение со 2-го по 6-е десятилетие с увеличением после 7-го десятилетия, то у женщин снижение уровня мочевой кислоты наблюдалось до 4–5-го десятилетия с последующим нарастанием [11]. Одно из последних исследований в австрийской когорте также показало половые различия возрастной динамики: у мужчин наблюдалось умеренное линейное повышение уровня мочевой кислоты в возрасте от 20 до 80 лет,

а у женщин — стабильный уровень до 50 лет, с резким возрастанием в более старшем возрасте [12].

Возможной причиной ассоциаций возраста с гиперурикемией у женщин могут являться изменения гормонального фона в перименопаузе, примерно совпадающие с увеличением вероятности гиперурикемии у женщин после 45–50 лет. Данное предположение выдвигалось во многих вышеуказанных исследованиях, хотя непосредственный анализ ассоциаций гиперурикемии с менопаузой проводился не всегда [9, 11, 12]. У здоровых женщин до наступления менопаузы концентрация мочевой кислоты достигает максимальных значений во время фолликулярной фазы и обратно ассоциируется с концентрацией эндогенного эстрадиола и прогестерона, а также прямо коррелирует с уровнем фолликулстимулирующего гормона [13]. При этом наиболее вероятным биологическим механизмом такой связи является скорее всего влияние половых гормонов на почечную канальцевую реабсорбцию мочевой кислоты [14, 15]. Тем не менее в настоящее время вопрос, что в первую очередь влияет на рост распространенности гиперурикемии у женщин: менопауза или возрастные изменения [10, 16, 17], до конца не решен и, несомненно, требует дальнейшего изучения.

С этих позиций в рамках исследования российской популяции основными вопросами являются следующие: 1) влияет ли на увеличение гиперурикемии после 45–50 лет собственно наступление менопаузы или это возрастное явление; 2) какие особенности протекания климактерического периода в наибольшей степени ассоциируются с гиперурикемией.

Цель исследования — оценка распространенности гиперурикемии у российских женщин в зависимости от на-

ступления менопаузы и особенностей клинических проявлений климакса.

Методы

Дизайн исследования

В рамках многоцентрового наблюдательного, одномерного, выборочного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в 2013–2014 гг. обследовано и опрошено 13 550 женщин 25–64 лет из 13 регионов Российской Федерации. Для формирования выборки в исследовании использовался метод Киша, предусматривающий систематический, многоступенчатый случайный отбор по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Более подробная информация о формировании выборки и протоколе исследования ЭССЕ-РФ представлена ранее [18]. В настоящей работе использовались данные поперечного этапа исследования ЭССЕ-РФ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Отклик на обследование составил около 80%.

Из общего числа участников исследования у 3030 человек (22,4%) пропущены некоторые данные. Наибольшее количество пропусков — по употреблению алкоголя ($n = 1494$; 11,0% от выборки) и питанию ($n = 1325$; 9,8%). По остальным показателям (гиперурикемия, гипертензия, ожирение, сахарный диабет, курение, наличие менопаузы и ее особенности) количество пропущенных данных колеблется от 17 до 400 наблюдений (от 0,1 до 3,0%

S.A. Maksimov¹, S.A. Shalnova¹, G.A. Muromceva¹, A.V. Kapustina¹, A.E. Imaeva¹, S.E. Evstifeeva¹,
Y.A. Balanova¹, N.S. Karamnova¹, A.O. Konradi², S.A. Bojcov^{3, 4}, O.M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Menopause and Hyperuricemia in Women in the Russian Population (Results of the ESSE-RF Study)

Aims. To evaluate the relationship of menopause and its features with hyperuricemia in Russian women. **Methods.** In this study, we used data from the cross-sectional phase of the epidemiological study “Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Regions of the Russian Federation” (ESSE-RF) conducted in 2013–2014, in 13 regions of Russia. The final random sample size was 12 781 women. According to the interviews, the fact of menopause and the features of climacteric were identified. Hyperuricemia was defined as a serum uric acid concentration greater than 360 $\mu\text{mol/L}$. Age, behavioral risk factors and indicators of health status were assessed as covariates. Logistic regression analysis was used for multivariate assessment of associations. Apart from the assessment of the general sample, the analysis of the groups stratified by obesity, diabetes mellitus and the characteristics of climacteric was carried out. The results of logistic regression analysis are presented as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). **Results.** In the general sample, after adjusting for covariates, menopause was directly associated with hyperuricemia (OR = 1.17; 95% CI 1.06–1.28), the association of hyperuricemia with age was not statistically significant. Menopause was more consistently associated with hyperuricemia in obese compared to non-obese women. In diabetic women, menopause is directly and significantly associated with hyperuricemia, whereas in non-diabetic women there was not the association between menopause and hyperuricemia. Taking into account the features of climacteric, menopause was directly associated with hyperuricemia only in the 4–10 years after the onset of menopause (OR = 1.13; 95% CI 1.02–1.26), in natural menopausal women (OR = 1.18; 95% CI 1.07–1.30) and who were taking hormone replacement therapy (OR = 1.23; 95% CI 1.06–1.43). **Conclusions.** The results of the study indicate the direct association of hyperuricemia with menopause, but not with the age of women. The stratified analysis has made it possible to identify some features of the association between hyperuricemia and menopause in women with metabolic disorders, as well as to assess the influence of the features of climacteric.

Keywords: menopause, uric acid, age factor, epidemiologic studies

For citation: Maksimov SA, Shalnova SA, Muromceva GA, Kapustina AV, Imaeva AE, Evstifeeva SE, Balanova YA, Karamnova NS, Konradi AO, Bojcov SA, Drapkina OM. Menopause and Hyperuricemia in Women in the Russian Population (Results of the ESSE-RF Study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(5):449–457. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1455>

от выборки). Проведено восстановление пропущенных ковариат (гипертензия, ожирение, сахарный диабет, питание, употребление алкоголя, курение) с помощью алгоритма k -ближайшего соседа по входным параметрам региона и места проживания, пола, возраста. Исследуемые пропущенные предикторы (наличие менопаузы и ее особенности) и отклик (гиперурикемия) не восстанавливали. В результате пропущенных случаев осталось 769 (5,7% от выборки), а конечный объем выборки с полными данными (исходными и восстановленными) составил 12 781 человек.

Предикторы и исходы исследования

Основной исход исследования — наличие или отсутствие гиперурикемии.

Основные предикторы исследования — наличие или отсутствие менопаузы, возраст.

Дополнительные предикторы исследования: время наступления менопаузы (лет назад), причина наступления менопаузы, прием менопаузальной гормональной терапии, наличие гипертензии, ожирения, сахарного диабета, особенности питания, употребление алкоголя и статус курения.

Анализ в подгруппах

Проводился анализ в подгруппах по возрасту (25–34 лет, 35–44, 45–54 и 55–64 года), по времени, прошедшему с наступления менопаузы (до 3 лет, 4–10, 11 лет и более), по причине менопаузы (естественная или искусственная), по приему менопаузальной гормональной терапии, наличию ожирения, сахарного диабета (езде да/нет).

Методы регистрации исходов и предикторов

Наличие менопаузы определялось при интервьюировании вопросом: «Сохраняются ли у Вас менструации?». Если респондент отвечал, что нет, ему дополнительно задавались вопросы, сколько лет назад прекратились менструальные циклы, причина прекращения (естественная (возраст) или искусственная (удаление яичников или матки, химиотерапия и др.)) и был/есть прием менопаузальной гормональной терапии после наступления менопаузы.

Для определения уровня мочевой кислоты использовалась кровь натощак из локтевой вены, после центрифугирования сыворотка замораживалась и доставлялась в федеральный центр, где проводился биохимический анализ. Мочевая кислота определялась уриказным методом на биохимическом анализаторе Architect 8000 (Architect, Abbot Laboratories, USA, 2007) с использованием реактивов фирмы Abbott. Гиперурикемия классифицировалась при уровне мочевой кислоты более 360 мкмоль/л.

Ожирение классифицировалось при индексе массы тела, равном и более 30,0 кг/м². Наличие артериальной гипертензии подразумевалось при систолическом артериальном давлении не менее 140 мм рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении не менее 90 мм рт. ст., а также при нормальных значениях артериального давления на фоне приема гипотензивных препаратов. Сахарный диабет классифицировался при наличии хотя бы одного из трех критериев: сахарный диабет 1-го или 2-го типа в анамнезе, гипергликемия натощак (уровень глюкозы 6,1 ммоль/л и более), прием лекарственных препаратов для снижения глюкозы.

По статусу курения выделяли группу курящих (выкуривание одной и более сигарет в сутки), бросивших курить и никогда не куривших.

Оценка питания проводилась по эмпирическим моделям, позволяющим интегрально анализировать рацион питания респондентов по фактической частоте потребления групп продуктов питания. Подробное описание выделения и анализ российских моделей питания представлено ранее [19, 20]. Кратко: частота потребления продуктов питания оценивалась по анкетным данным по 10 группам продуктов питания. С помощью метода главных компонент выделены четыре модели питания: 1) «Разумная» (молочные продукты, сладости и кондитерские изделия, фрукты и овощи, крупы и макароны); 2) «Солевая» (колбасы, сосиски, субпродукты, соленья и маринованные продукты); 3) «Мясная» (красное мясо, рыба и морепродукты, мясо птицы); 4) «Смешанная» (бобовые, соленья и маринованные продукты, рыба и морепродукты). Индивидуальная приверженность к каждой из четырех моделей питания выражена количественно.

Потребление алкоголя оценивалось во время интервью с использованием анкет по частоте, объему и типу потребляемых алкогольных напитков, что представлено ранее [21]. Кратко: рассчитывался объем употребляемого алкоголя за год с последующим переводом в среднесуточные значения в граммах этанола. При переводе объемов потребления разных спиртных напитков исходили из содержания в них грамм этанола. Выделялась группа не употребляющих алкоголь. Среди употребляющих алкоголь рассчитывались значения 25-го и 75-го перцентилей, в соответствии с которыми проводилась группировка на употребляющих алкоголь мало (до 0,62 г этанола в день), средне (от 0,62 до 5,75 г) и много (от 5,75 г и выше).

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протоколы исследования одобрены этическим комитетом ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России (№ 07-03/12 от 03.07.2012), ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России (№ 180 от 26.11.2012), ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» (№ 193 от 08.10.2012).

Статистический анализ

Все статистические анализы были проведены с использованием программного обеспечения Statistica версии 10.0 (Statsoft Inc., США). Предварительно проведен расчет необходимого объема выборки.

Категориальные данные представлены процентами, количественные — средним значением (Mean, M) и стандартным отклонением (Standard Deviation, SD). Двусторонние ассоциации категориальных переменных оценивались с помощью критерия χ -квадрат Пирсона. Для оценки различий количественных показателей применялся критерий Манна–Уитни.

Многофакторная оценка ассоциаций гиперурикемии с наличием менопаузы проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Так как одной из задач исследования являлось определение того, что в большей степени влияет на рост распространенности гиперурикемии в среднем возрасте — менопауза или возраст, то проводилась также оценка ассоциаций гиперурикемии с возрастом. Сначала строилась модель, включавшая в себя только предиктор «Менопауза нет/есть» или «Возраст» (модель 1), далее проводилась корректировка на ковариаты (модель 2). В модель 2 предикторы «Менопауза нет/есть» и «Возраст» включались вместе.

Выявлено взаимодействие наличия/отсутствия менопаузы с ожирением и сахарным диабетом, поэтому логистический регрессионный анализ выполнен в группах, стратифицированных по данным ковариатам. Кроме того, логистический регрессионный анализ проводился в страхах по времени, прошедшему после прекращения менструации, причине менопаузы и наличию менопаузальной гормональной терапии после наступления менопаузы. Результаты логистического регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-х доверительных интервалов (ДИ). Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Общая характеристика выборки по включенным в исследование ковариатам представлена в табл. 1. Женщины с гиперурикемией старше по возрасту, больше привержены к «Разумной» и «Солевой» моделям питания, меньше — к «Мясной» и «Смешанной», чаще страдают гипертензией, ожирением и сахарным диабетом, а также реже употребляют алкоголь в «средних» объемах. Структура женщин по статусу курения в зависимости от наличия гиперурикемии не различается.

Основные результаты исследования

В общей выборке частота гиперурикемии статистически значимо выше среди женщин с менопаузой по сравнению с отсутствием таковой — 17,9 и 9,0% соответственно; $p < 0,0001$ (табл. 2). У 45–54- и 55–64-летних женщин частота гиперурикемии выше, чем в 25–34 и 35–44 года (13,8; 18,7; 7,8; 8,8 соответственно; $p < 0,0001$). Однофакторные модели (модели 1) свидетельствуют о статистически значимых прямых ассоциациях гиперурикемии с наличием менопаузы и старшим возрастом (45–54 и 55–64 года по сравнению с 25–34-летними). Для группы 35–44 лет характерна обратная ассоциация с гиперурикемией по сравнению с 25–34-летними. Корректировка

на ковариаты (модель 2) несколько снизила силу ассоциации менопаузы с гиперурикемией (ОШ = 1,17; 95%-й ДИ 1,06–1,28), а ассоциации гиперурикемии с возрастом стали статистически незначимыми.

Дополнительные результаты исследования

Ассоциации гиперурикемии с менопаузой практически одинаковые вне зависимости от наличия/отсутствия ожирения (см. табл. 2). Так, частота гиперурикемии выше среди женщин с менопаузой как при наличии, так и в отсутствие ожирения. Аналогичные прямые ассоциации демонстрируют однофакторные модели 1. Однако при корректировке на ковариаты (модель 2) ассоциация у женщин без ожирения существенно уменьшилась (ОШ = 1,15; 95%-й ДИ 1,00–1,34), а у женщин с ожирением практически не изменилась (ОШ = 1,18; 95%-й ДИ 1,05–1,32).

Частота и однофакторные ассоциации гиперурикемии в возрастных группах (модели 1) различаются в зависимости от наличия ожирения. Однако при корректировке на ковариаты статистически значимой остается только обратная ассоциация в 55–64 года по сравнению с 25–34-летними среди женщин с ожирением — ОШ = 0,78; 95%-й ДИ 0,64–0,94. При этом в модели 1 данная связь статистически значимая прямая.

У женщин без сахарного диабета ассоциации гиперурикемии с менопаузой и возрастом соответствуют аналогичным ассоциациям в общей выборке. Так, при наличии менопаузы наблюдается более высокая частота гиперурикемии. Кроме того, в моделях 1 и 2 (ОШ = 1,21; 95%-й ДИ 1,10–1,34) отмечается прямая ассоциация с гиперурикемией. Возрастные ассоциации, как и в общей выборке, отмечаются по частоте гиперурикемии в модели 1, но отсутствуют в модели 2.

При наличии сахарного диабета никаких статистически значимых различий частоты гиперурикемии и ее ассоциаций с менопаузой и возрастом не наблюдается.

Влияние характеристик менопаузы на гиперурикемию показано в табл. 3. Частота гиперурикемии статистически значимо выше во всех группах по времени,

Таблица 1. Основные характеристики участников исследования

Характеристика		Нет гиперурикемии, (n = 11068)	Есть гиперурикемия, (n = 1713)	p-уровень
Возраст, M ± SD		46,9 ± 11,4	51,2 ± 10,3	< 0,0001
Гипертония, % (n)		45,1 (4992)	71,9 (1232)	< 0,0001
Ожирение, % (n)		31,5 (3491)	61,2 (1049)	< 0,0001
Сахарный диабет, % (n)		6,7 (744)	19,1 (328)	< 0,0001
Модель питания, M ± SD:				
• «Разумная»		0,089 ± 0,961	-0,080 ± 1,014	< 0,0001
• «Солевая»		-0,117 ± 0,961	-0,186 ± 0,982	0,034
• «Мясная»		-0,044 ± 0,988	0,073 ± 0,960	< 0,0001
• «Смешанная»		-0,014 ± 0,986	0,058 ± 0,965	0,0017
Употребление алкоголя, % (n)	Не употребляет	18,5 (2048)	19,3 (330)	0,0020
	Мало	29,0 (3214)	30,9 (530)	
	Средне	36,5 (4041)	31,9 (546)	
	Много	16,0 (1765)	17,9 (307)	
Курение, % (n)	Не курил / не курил	77,2 (8549)	77,1 (1320)	0,972
	Ранее курил	10,8 (1190)	10,7 (184)	
	Курит	12,0 (1329)	12,2 (209)	

Примечание. При оценке различий количественных показателей использовался критерий Манна–Уитни, при оценке различий качественных признаков — критерий χ-квадрат Пирсона.

Таблица 2. Ассоциации вероятности гиперурикемии с менопаузой и возрастом в общей выборке и стратификационных группах

Выборка	Менопауза		Возрастные группы, лет			
	Нет	Есть	25–34	35–44	45–54	55–64
Общая выборка	ГУЕ, % (n)	17,9 (1136)	7,8 (180)	8,8 (220)	13,8 (513)	18,7 (800)
	p-уровень	< 0,0001				
	Модель 1	1,49 (1,41–1,57)	Референсная	0,74 (0,66–0,82)	1,21 (1,11–1,32)	1,75 (1,61–1,89)
	Модель 2	1,17 (1,06–1,28)	Референсная	0,94 (0,82–1,08)	0,95 (0,86–1,05)	0,95 (0,83–1,09)
Нет ожирения	ГУЕ, % (n)	11,0 (351)	6,5 (124)	5,5 (103)	7,7 (168)	12,2 (248)
	p-уровень	< 0,0001				
	Модель 1	1,40 (1,29–1,52)	Референсная	1,03 (0,89–1,18)	0,72 (0,61–0,85)	0,79 (0,68–0,92)
	Модель 2	1,15 (1,00–1,34)	Референсная	0,86 (0,71–1,05)	0,92 (0,79–1,08)	1,17 (0,94–1,45)
Есть ожирение	ГУЕ, % (n)	25,1 (773)	22,3 (53)	18,8 (114)	22,5 (338)	24,8 (543)
	p-уровень	0,018				
	Модель 1	1,19 (1,11–1,29)	Референсная	0,82 (0,69–0,98)	1,03 (0,90–1,17)	1,17 (1,03–1,32)
	Модель 2	1,18 (1,05–1,32)	Референсная	0,98 (0,81–1,19)	0,88 (0,76–1,02)	0,78 (0,64–0,94)
Нет сахарного диабета	ГУЕ, % (n)	15,9 (860)	7,7 (174)	8,2 (197)	12,3 (423)	16,5 (583)
	p-уровень	< 0,0001				
	Модель 1	1,44 (1,36–1,53)	Референсная	0,75 (0,66–0,84)	1,17 (1,07–1,29)	1,65 (1,50–1,80)
	Модель 2	1,21 (1,10–1,34)	Референсная	0,95 (0,82–1,09)	0,93 (0,83–1,03)	0,94 (0,81–1,09)
Есть сахарный диабет	ГУЕ, % (n)	30,8 (272)	15,4 (4)	28,0 (21)	33,3 (89)	30,4 (214)
	p-уровень	0,753				
	Модель 1	1,03 (0,92–1,22)	Референсная	1,10 (0,69–1,76)	1,42 (1,00–2,02)	1,24 (0,90–1,71)
	Модель 2	0,86 (0,67–1,11)	Референсная	0,92 (0,55–1,56)	1,10 (0,73–1,63)	1,02 (0,65–1,59)

Примечание. ГУЕ — гиперурикемия. Модели 1 и 2 рассчитаны с использованием логистического регрессионного анализа. Модель 2 включает корректировку на возраст, наличие гипертензии, ожирения, сахарного диабета, модели питания, потребления алкоголя и статус курения. При оценке различий качественных признаков использовался критерий χ^2 -квadrat Пирсона.

Таблица 3. Ассоциации вероятности гиперурикемии со временем после наступления менопаузы, причиной и гормональной терапией

Характеристика		ГУЕ, % (n)	p-уровень	Модель 1	Модель 2
Нет менопаузы		9,0 (577)	–	Референсная	Референсная
Время после менопаузы, лет	Менее 4	16,2 (242)	< 0,0001	1,10 (0,98–1,23)	1,11 (0,98–1,26)
	4–10 лет	18,6 (527)		1,30 (1,19–1,41)	1,13 (1,02–1,26)
	Более 10	18,2 (367)		1,25 (1,14–1,39)	0,98 (0,86–1,11)
Причина менопаузы	Естественная	18,1 (942)	< 0,0001	1,35 (1,25–1,46)	1,18 (1,07–1,30)
	Искусственная	16,8 (194)		1,23 (1,11–1,38)	1,01 (0,90–1,14)
Гормональная терапия	Нет	17,8 (1018)	< 0,0001	1,26 (1,16–1,38)	1,04 (0,93–1,15)
	Есть	19,1 (118)		1,38 (1,20–1,58)	1,23 (1,06–1,43)

Примечание. ГУЕ — гиперурикемия. Модели 1 и 2 рассчитаны с использованием логистического регрессионного анализа. Модель 2 включает корректировку на возраст, наличие гипертонии, ожирение, сахарный диабет, модели питания, потребление алкоголя и статус курения. При оценке различий качественных признаков использовался критерий χ^2 -квadrat Пирсона.

прошедшему с наступления менопаузы, по сравнению с женщинами без менопаузы. Однако отсутствие менструации в срок до 4 лет не ассоциируется с увеличением вероятности гиперурикемии ни в модели 1, ни в модели 2. Наступление менопаузы в течение предыдущих 4–10 лет прямо ассоциируется с гиперурикемией в модели 1, корректировка на ковариаты в модели 2 несколько снизила силу связи (ОШ = 1,13; 95%-й ДИ 1,02–1,26). Менопауза за последние 11 лет и более прямо ассоциируется с гиперурикемией в однофакторной модели, но при корректировке в модели 2 связь становится статистически не значимой.

В обеих группах по причине развития менопаузы частота гиперурикемии статистически значимо выше, чем у женщин без менопаузы. Однофакторные модели также свидетельствуют о прямых ассоциациях. Корректировка на ковариаты снизила силу связи в обеих группах, причем в группе искусственной менопаузы связь стала статистически незначимой. При естественной менопаузе ОШ = 1,18; 95%-й ДИ 1,07–1,30.

Вне зависимости от приема/неприема гормональных препаратов частота гиперурикемии выше у женщин с менопаузой по сравнению с женщинами без таковой. Модели 1 также свидетельствуют о прямых ассоциациях. Корректировка на ковариаты в моделях 2 снизила силу связи в обеих группах, причем у женщин, не принимавших менопаузальную гормональную терапию, связь стала статистически незначимой. У женщин, принимавших гормональные препараты, ОШ = 1,23; 95%-й ДИ 1,06–1,43.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования свидетельствуют о прямой ассоциации гиперурикемии с наличием менопаузы, но не с возрастом женщин. Стратифицированный анализ позволил выявить некоторые особенности ассоциаций гиперурикемии с менопаузой у лиц с метаболическими нарушениями. В частности, наличие ожирения или сахарного диабета существенно увеличивает вероятность гиперурикемии до максимума. И наступление менопаузы в еще большей степени увеличивает вероятность гиперурикемии для женщин с ожирением. В то же время сахарный диабет является, по-видимому, настолько сильным предиктором, что при его наличии факт менопаузы

не изменяет вероятность гиперурикемии. Помимо наличия метаболических нарушений у женщин, существенное значение имеют особенности протекания климактерического периода, в частности время с момента наступления менопаузы, ее причина (естественная или искусственная), наличие менопаузальной гормональной терапии.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты проведенного исследования подтверждают ассоциацию увеличения распространенности гиперурикемии после 45–50 лет с менопаузой, а не непосредственно с возрастом. Это соответствует большинству ранее проведенных исследований. Так, A.E. Nak и H.K. Choi по данным американского третьего National Health and Nutrition Examination Survey показали, что возрастное повышение уровня сывороточной мочевой кислоты у женщин может быть объяснено менопаузой и другими возрастными факторами, но не самим возрастом [10]. Используя те же данные, E. Krishnan et al., помимо стандартной оценки, скорректированной на ковариаты, провели условную регрессионную оценку с сопоставлением и отбором по возрасту женщин с гиперурикемией и без таковой [17]. Стандартная логистическая регрессия продемонстрировала прямую ассоциацию менопаузы с гиперурикемией, в то время как условная (по возрасту) регрессия не показала значимой ассоциации. На основании этого авторы сделали вывод, что старение, но не менопауза является предиктором развития гиперурикемии.

Наконец, в 2019 г. S.K. Cho et al. опубликовали результаты исследования влияния менопаузального перехода на вероятность гиперурикемии на примере большой выборки корейских женщин [16]. Помимо скорректированной оценки, авторы так же, как и E. Krishnan et al., провели условную регрессионную оценку для сопоставления выборок по возрасту. Как стандартный анализ, так и условная регрессия показали ассоциацию гиперурикемии с менопаузой и ее стадией, но не с возрастом. Можно также отметить немецкое исследование KORA F4 Study, на небольшой выборке показавшее более высокие уровни мочевой кислоты у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе, после корректировки на возраст [22]. Тем не менее A.E. Nak и H.K. Choi [10] высказали предположение, что: «...менопауза объясняет значительную часть, но не всю возрастное увеличение (мочевой кислоты. — *Примеч. наше*) среди женщин. Оставшееся возрастное увеличение объясняется другими

возрастными факторами, такими как почечная функция, использование диуретиков и гипертония...».

Стратифицированный анализ по ожирению и сахарному диабету свидетельствует о том, что вероятность гиперурикемии определяют в первую очередь именно метаболические нарушения (особенно сахарный диабет), а гормональные изменения менопаузы — все же менее сильные предикторы. Так, наличие ожирения и сахарного диабета существенно увеличивает вероятность наличия гиперурикемии вне зависимости от гормонального фона. В то же время при ожирении ассоциации менопаузы с гиперурикемией более стабильные, чем при отсутствии ожирения. Это согласуется с результатами корейского исследования, показавшего, что метаболический синдром в постменопаузе увеличивает вероятность гиперурикемии по сравнению с женщинами в постменопаузе, но без метаболического синдрома [23]. В то же время сахарный диабет является, по-видимому, настолько сильным предиктором, что при его наличии факт менопаузы не изменяет вероятность гиперурикемии.

Влияние особенностей протекания климактерического периода на гиперурикемию оценивалось в ряде зарубежных исследований. К сожалению, исследований ассоциаций времени, прошедшего с момента развития климактерического периода, с гиперурикемией не обнаружено. Однако американское проспективное 16-летнее исследование более чем 92 тыс. женщин показало, что ранняя менопауза (в возрасте до 45 лет) в большей степени увеличивает риск подагры по сравнению с менопаузой в 50–54 лет [24]. Из свободных источников это единственное исследование, которое хотя и косвенно, но подтверждает наши результаты, свидетельствующие о более выраженной ассоциации гиперурикемии с менопаузой в более ранние сроки развития климактерического периода.

Наши результаты свидетельствуют об ассоциациях с вероятностью гиперурикемии только при естественной (возрастной) менопаузе, тогда как с искусственной ассоциации не выявлено. Исследования, затрагивающие данный вопрос, немногочисленны и довольно противоречивы. Так, в немецком исследовании KORA F4 Study хирургическая менопауза не ассоциировалась с уровнями мочевой кислоты [22], тогда как в американском проспективном исследовании при хирургической менопаузе риск подагры был несколько выше, чем при естественной менопаузе [24].

Наиболее широко оценено влияние менопаузальной гормональной терапии в климактерический период на гиперурикемию. Литературные данные свидетельствуют о снижении уровней мочевой кислоты, гиперурикемии или подагры при менопаузальной гормональной терапии [10, 24, 25] либо об отсутствии каких-либо ассоциаций [17, 22]. Однако наши результаты свидетельствуют об увеличении вероятности гиперурикемии у женщин, принимавших/принимающих гормональные препараты. По-видимому, данное несоответствие можно объяснить особенностями российских условий медикаментозного сопровождения климактерического периода у женщин. Как правило, менопаузальная гормональная терапия назначается индивидуализированно и преимущественно в случаях выраженных вазомоторных симптомов и мочевого синдрома менопаузы, т.е. в случаях более тяжелого течения постклимактерического периода [26]. Возможно, в российских условиях менопаузальная гормональная терапия назначается в крайних, наиболее тяжелых случаях. Такие пациенты, по-видимому, являются

наиболее потенциальными «жертвами» тяжелого постклимактерического периода и развития гиперурикемии. Однако это предположение требует дальнейшего, более углубленного анализа.

Ограничения и достоинства исследования

В качестве ограничений следует отметить поперечный дизайн проведенного исследования, что не позволяет оценить ассоциации с точки зрения причинно-следственных закономерностей. Кроме того, один из важнейших поведенческих факторов риска гиперурикемии — физическая активность — не оценивалась в качестве ковариата.

Необходимо отметить, что использованный в исследовании метод определения менопаузы (на основании индивидуальных вопросов о наличии/отсутствии менструации) является неточным диагностическим инструментом постановки клинического диагноза. Например, отсутствие менструальной реакции без нарушения овариальной функции может быть у женщин с маточной формой аменореи. То же касается определения искусственной менопаузы в исследовании, базирующегося только лишь на факте удаления яичников или матки либо химиотерапии. Например, в случае выполнения экстирпации матки или надвлагалищной ампутации без придатков менструальная реакция отсутствует, но функция яичников сохраняется, что не позволяет относить таких женщин к менопаузальному периоду.

В то же время использованные в настоящем исследовании методические подходы определения менопаузы и ее искусственного характера довольно часто применяются в крупных эпидемиологических исследованиях. «Оборотной стороной» простоты этих методических подходов является, конечно же, снижение точности диагностики, что, несомненно, необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов.

Бесспорное достоинство проведенного исследования — значительный объем выборки, отобранной по всем канонам эпидемиологии в 13 регионах России. За исключением физической активности, проведена коррективная изучаемых ассоциаций на все основные факторы риска гиперурикемии, а также оценено взаимодействие ряда из них (стратификация по ожирению и сахарному диабету).

Заключение

Результаты настоящего исследования подтверждают большинство аналогичных данных, полученных на других популяциях, свидетельствующих о прямой ассоциации гиперурикемии с наличием менопаузы, но не с возрастом женщин. Анализ в подгруппах по ожирению, сахарному диабету и особенностям климактерического периода дополняет существующие немногочисленные зарубежные данные, хотя по ряду аспектов противоречит им. Это может быть связано с национальными особенностями медицинского сопровождения женщин с выраженным климактерическим синдромом, что требует дополнительного анализа.

В целом результаты исследования предоставляют новые знания о рисках здоровья популяции российских женщин, условий и особенностей ее формирования, которые должны учитываться в профилактических программах, назначениях лекарственных средств, а также при разработке прогностических моделей риска. Исходя из немногочисленности аналогичных работ не толь-

ко в России, но и за рубежом полученные результаты представляют дополнительные данные по национальным особенностям формирования уровней мочевой кислоты и распространенности гиперурикемии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены и их результаты опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. С.А. Максимов — основная идея и определение этапов исследования, статистический анализ, написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; С.А. Шальнова — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных

источников, обсуждение статьи, внесение необходимых корректив; Г.А. Муромцева — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; А.В. Капустина — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; А.Э. Имаева — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; С.Е. Евстифеева — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; Ю.А. Баланова — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; Н.С. Карамнова — написание отдельных разделов статьи, поиск литературных источников, корректив; А.О. Конради — обсуждение статьи, внесение необходимых корректив; С.А. Бойцов — обсуждение статьи, внесение необходимых корректив; О.М. Драпкина — обсуждение статьи, внесение необходимых корректив. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, одобрили окончательную редакцию статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Li M, Hou W, Zhang X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):265–270. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.051>
- Cheserek MJ, Shi Y, Le G. Association of hyperuricemia with metabolic syndrome among university workers: sex and occupational differences. *Afr Health Sci*. 2018;18(4):842–851. doi: <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i4.2>
- Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, et al. Uric acid and diabetes: Is there a link? *Curr Pharm Des*. 2013;19(27):4930–4937. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612811319270016>
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991–999. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40807>
- Robinson PC, Taylor WJ, Merriman TR. Systematic review of the prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia. *Intern Med J*. 2012;42(9):997–1007. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02794.x>
- Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in Mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:762820. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/762820>
- Kumar AUA, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006–2014: A cohort study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0198197. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198197>
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2014. — Т. 10. — № 2. — С. 153–159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153–159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>
- Maksimov SA, Shalnova SA, Balanova YA, et al. Hyperuricemia versus lifestyle in men and women of the Russian Federation population. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9(2):e0214. doi: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2020.0214>
- Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women — the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R116. doi: <https://doi.org/10.1186/ar2519>
- Akizuki S. Serum uric acid levels among thirty-four thousand people in Japan. *Ann Rheum Dis*. 1982;41(3):272–274. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.41.3.272>
- Zitt E, Fischer A, Lhotta K, et al. Sex- and age-specific variations, temporal trends and metabolic determinants of serum uric acid concentrations in a large population-based Austrian cohort. *Sci Rep*. 2020;10(1):7578. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64587-z>
- Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: Findings from the BioCycle study. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1853–1862. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det085>
- Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann. Rheum. Dis*. 2010;69:1305–1309. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109884>
- Ljubojevic M, Herak-Kramberger CM, Hagos Y, et al. Rat renal cortical OAT1 and OAT3 exhibit gender differences determined by both androgen stimulation and estrogen inhibition. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2004;287:F124–F138. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00029.2004>
- Cho SK, Winkler CA, Lee SJ, et al. The prevalence of hyperuricemia sharply increases from the late menopausal transition stage in middle-aged women. *J Clin Med*. 2019;8(3):E296. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8030296>
- Krishnan E, Bennett M, Chen L. Aging, not menopause, is associated with higher prevalence of hyperuricemia among older women. *Menopause*. 2014;21(11):1211–1216. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000230>
- Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шлякто Е.В., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // *Профилактическая медицина*. — 2013. — № 6. — С. 25–34. [Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya medicina* [The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health]. 2013;(6):25–34. (In Russ.)]
- Maksimov S, Karamnova N, Shalnova S, Drapkina O. Sociodemographic and regional determinants of dietary patterns in Russia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(1):328. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17010328>

20. Максимов С.А., Карамнова Н.С., Шальнова С.А., и др. Эмпирические модели питания в российской популяции и факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (исследование ЭССЕ-РФ) // *Вопросы питания*. — 2019. — Т. 88. — № 6. — С. 22–33. [Maksimov SA, Karamnova NS, Shalnova SA, et al. Empirical dietary patterns in the Russian population and the risk factors of chronic non-infectious diseases (Research ESSE-RF). *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019;88(6):22–33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10061>
21. Шальнова С.А., Максимов С.А., Баланова Ю.А., и др. Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // *Профилактическая медицина*. — 2019. — Т. 22. — № 5. — С. 45–53. [Shalnova SA, Maksimov SA, Balanova YA, et al. Alcohol consumption and dependence on sociodemographic factors in able-bodied people (according to the ESSE-RF study). *Profilakticheskaya meditsina [The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health]*. 2019;22(5):45–53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20192205145>
22. Stöckl D, Döring A, Thorand B, et al. Reproductive factors and serum uric acid levels in females from the general population: The KORA F4 Study. *PLoS One*. 2012;7(3):e32668. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032668>
23. Wan H, Zhang K, Wang Y, et al. The associations between gonadal hormones and serum uric acid levels in men and postmenopausal women with diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:55. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00055>
24. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1305–1309. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109884>
25. Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, Bittner V. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Ann Epidemiol*. 2006;16(2):138–1345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.003>
26. Pinkerton JAV, Aguirre FS, Blake J, et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Максимов Сергей Алексеевич, д.м.н., доцент [*Sergey A. Maksimov*, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3 [address: 10 bld., Petroverigskiy lane, 101990, Moscow, Russia]; e-mail: m1979sa@yandex.ru, SPIN-код: 4362-1967, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0545-2586>

Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор [*Svetlana A. Shalnova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: sshalnova@gnicpm.ru, SPIN-код: 9189-8637, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2087-6483>

Муромцева Галина Аркадьевна, к.б.н. [*Galina A. Muromtseva*, PhD in Biology]; e-mail: GMuromtseva@gnicpm.ru, SPIN-код: 9872-8010, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0240-3941>

Капустина Анна Владимировна [*Anna V. Kapustina*]; e-mail: AKapustina@gnicpm.ru, SPIN-код: 1280-2172, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9624-9374>

Имаева Асия Эмверовна, к.м.н. [*Asiya E. Imaeva*, MD, PhD]; e-mail: AImaeva@gnicpm.ru, SPIN-код: 7568-9285, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9332-0622>

Евстифеева Светлана Евгеньевна, к.м.н. [*Svetlana E. Evstifeeva*, MD, PhD]; e-mail: SEvstifeeva@gnicpm.ru, SPIN-код: 3706-2581, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4667>

Баланова Юлия Андреевна, к.м.н. [*Yulia A. Balanova*, MD, PhD]; e-mail: JBalanova@gnicpm.ru, SPIN-код: 7417-2194, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8011-2798>

Карамнова Наталья Станиславовна, к.м.н. [*Natalia S. Karamnova*, MD, PhD]; e-mail: NKaramnova@gnicpm.ru, SPIN-код: 2878-3016, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8604-712X>

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Aleksandra O. Konradi*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: konradi@almazovcentre.ru, SPIN-код: 2298-8269, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8169-7812>

Бойцов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Sergey A. Bojcov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: info@cardioweb.ru, SPIN-код: 7961-5520, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6998-8406>

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Oksana M. Drapkina*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru, SPIN-код: 4456-1297, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

И.В. Маев¹, М.М. Осадчук², М.А. Осадчук³¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация² Городская поликлиника № 52, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Синдром перекреста функциональных желудочно-кишечных заболеваний у взрослых и детей в контексте их преемственности

В данном обзоре приводится анализ возможной связи между функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта в детской и взрослой популяции. Некоторые функциональные заболевания, ранее определяемые только в детской возрастной группе, такие как абдоминальная мигрень, все чаще стали регистрироваться и у взрослого контингента. Как правило, постановка диагноза функциональных желудочно-кишечных заболеваний базируется преимущественно на клинических симптомах. Однако исследователи все чаще отмечают, что при некоторых патологиях у детей, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, основные симптомы рефлюкса, например изжога и отрыжка, не носят абсолютно доминирующего характера. Все это дает возможность высказать мнение о формировании универсальной функциональной патологии пищеварительного тракта с доминированием на определенных этапах патологического процесса той или иной симптоматики, затрагивающей и центральную нервную систему.

Ключевые слова: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром перекреста у детей и взрослых, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Для цитирования: Маев И.В., Осадчук М.М., Осадчук М.А. Синдром перекреста функциональных желудочно-кишечных заболеваний у взрослых и детей в контексте их преемственности. *Вестник РАМН*. 2021;76(5):458–464. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1313>

Эпидемиология функциональных желудочно-кишечных заболеваний (расстройств) во взрослой и детской популяции

Эпидемиологические данные свидетельствуют о широкой распространенности функциональных желудочно-кишечных заболеваний (ФЖКЗ), характеризующихся непрерывно рецидивирующим течением. По оценкам ряда исследователей, более 40% населения земного шара

сообщает о так называемых необъяснимых абдоминальных симптомах, не ассоциированных с органической патологией [1, 2]. Данные крупных научных исследований свидетельствуют о том, что синдром раздраженного кишечника диагностируется у 10–15% населения Северной Америки, а в некоторых странах достигает 20% [3]. Аналогичные показатели распространенности (7,0–20,4%) отмечаются и при функциональной диспепсии (ФД) [4]. Функциональные заболевания органов пищеварения

I.V. Maev¹, M.M. Osadchuk², M.A. Osadchuk³¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation² City Polyclinic No. 52 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Cross-Functional Syndrome of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children in the Context of Their Continuity

This review provides an analysis of a possible relationship between functional diseases of the gastrointestinal tract in children and adults. Some functional disorders previously identified only in the children's age group, such as abdominal migraine, were increasingly recorded in the adult population. As a rule, the diagnosis of functional gastrointestinal diseases is based primarily on clinical symptoms. However, researchers increasingly note that for some pathologies in children, such as gastroesophageal reflux disease, the main symptoms of reflux, such as heartburn and belching, are not absolutely dominant. All this makes it possible to express an opinion on the formation of a universal functional pathology of the digestive tract with the dominance at certain stages of the pathological process of one or another symptomatology that affects the central nervous system.

Keywords: functional diseases of the gastrointestinal tract, chiasm syndrome in children and adults, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease

For citation: Maev IV, Osadchuk MM, Osadchuk MA. Cross-Functional Syndrome of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children in the Context of Their Continuity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(5):458–464. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1313>

являются также одной из наиболее важных проблем и в педиатрической практике, затрагивающей от 23,1 [5] до 40% [6] детей и подростков без существенных различий по полу, расе или этнической группе. При этом дети с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) демонстрируют более низкое качество жизни, чем здоровые [5].

Определение и общая характеристика функциональных заболеваний у взрослых и детей

ФЖКЗ характеризуются хроническими или рецидивирующими симптомами, ассоциированными с пищеварительным трактом, без значимых биохимических или структурных нарушений. Мультифакториальная природа ФЖКЗ делает диагноз сложным и порой трудно прогнозируемым [7]. Наиболее широко известные из них, с более точной формулировкой, включают ФД и синдром раздраженного кишечника. Другие ФЖКЗ, такие как функциональный запор, вздутие живота и функциональный абдоминальный болевой синдром, вызывают определенные трудности, так как клинические проявления этой патологии нередко являются составной частью синдрома раздраженного кишечника или ФД. Попытки более точно разграничить функциональные кишечные заболевания привели к тому, что переход от III к IV Римским критериям вдвое снизил прогнозируемую распространенность синдрома раздраженного кишечника за счет предполагаемого увеличения числа больных с функциональным запором и функциональной диареей, что подчеркивает особую вариабельность функциональной патологии [8]. Тем не менее более четкие критерии синдрома раздраженного кишечника, в частности, за счет наличия болевого синдрома, который носит доминирующий характер, делают данную патологию наиболее вероятным диагнозом, которым охотно пользуются врачи [9, 10].

Эпидемиология, этиопатогенез синдрома перекреста ФЖКЗ во взрослой и детской популяции

Заслуживают внимания результаты ряда проведенных исследований, в которых оценивалась частота перекреста между отдельными синдромами. Результаты метаанализа симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц с синдромом раздраженного кишечника свидетельствуют о том, что распространенность рефлюкс-эзофагита примерно в 4 раза выше у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, чем у лиц без синдрома раздраженного кишечника [11]. Другой метаанализ исследований выявил, что у больных с ФД имеет место восьмикратное увеличение частоты синдрома раздраженного кишечника по сравнению с общей популяцией [9].

В ряде работ продемонстрировано, что на долю перекреста ФД и синдрома раздраженного кишечника приходится 30% подростков с хронической болью в животе [12, 13]. Перекрест у детей симптомов синдрома раздраженного кишечника отмечается у 33–54% пациентов, удовлетворяющих критериям ФД [12, 13]. Подобные же данные получены и во взрослой популяции. Так, перекрест синдрома раздраженного кишечника регистрирует-

ся у 33–56% взрослых лиц с классическими проявлениями ФД [14, 15].

Перекрест ФД с синдромом раздраженного кишечника часто манифестирует после перенесенной инфекции. В частности, после острого гастроэнтерита, вызванного сальмонеллезной инфекцией, заболеваемость синдромом раздраженного кишечника увеличивается в 7 раз по сравнению с больными без инфекционного эпизода [16, 17]. В исходе кишечной инфекции через 3, 6 и 12 мес классическая картина синдрома раздраженного кишечника сформировалась у 35, 33 и 46% больных. В эти же сроки наблюдения перекрест симптомов с ФД регистрировался соответственно у 70, 54 и 62% пациентов [18].

Важно отметить, что ЖКТ функционирует как единое целое и нарушения в определенном отделе могут вызывать симптомы в других областях пищеварительной трубки, например запор, приводящий к задержке опорожнения желудка [19]. В связи с этим в литературе приводится мнение, что перекрест синдрома раздраженного кишечника, ФД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни возникает значительно чаще, чем ожидалось, и предполагается, что они могут иметь общую патофизиологическую природу и одинаковые факторы риска [9, 20].

Основная причина повышенного риска перекреста при ФЖКЗ может быть связана с системным «рефлюксом». «Рефлюкс» в этом случае может быть определен как регургитация содержимого нижней части пищеварительного тракта в его верхние отделы [21]. Подтверждением сказанному могут явиться приводимые данные об изменении моторики пищеварительного тракта при сочетании ФД и синдрома раздраженного кишечника [22]. Многие исследователи также продемонстрировали специфическую связь моторно-эвакуаторных нарушений между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ФД [23, 24], синдромом раздраженного кишечника [11] и язвенным колитом [25]. Особая роль в рефлюксных расстройствах придается бактериальному дисбиозу, который может выступать важным этиологическим фактором данных проявлений [26]. В обзорной статье М.М. Walker, N.J. Talley приводятся сведения, что дисбиоз верхних отделов пищеварительного тракта ассоциируется с такими заболеваниями, как синдром раздраженного кишечника и целиакия [27]. L. Yang et al. также поднимают вопрос о возможной роли дисбиоза микробиоты в патогенезе рефлюкс-ассоциированных расстройств ЖКТ [28].

В основе всех функциональных заболеваний пищеварительного тракта лежит стресс, который оказывает глубокое воздействие на ЖКТ, влияя на моторику кишечника [29], транспорт содержимого, барьерную функцию [30] и висцеральную чувствительность [31]. В последнее время ФЖКЗ рассматриваются в контексте двунаправленной коммуникации по оси кишечник–мозг, придавая важное значение микробиоте [32]. Полученные данные свидетельствуют о том, что стресс может приводить к долгосрочным изменениям микробиоты кишечника, определяя формирование висцеральной гиперчувствительности [33] и низкодифференцированного воспаления слизистой оболочки кишечника, проявляющегося в изменении популяции лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток [1, 34].

Перекрещивающиеся синдромы могут быть связаны с психопатологическими нарушениями и электромеханической дисфункцией [13, 35]. Наличие перекрещивающихся синдромов является скорее правилом, чем исключением, поскольку в значительной степени они ассоциируются с отклонениями в вегетативной активно-

сти и наличием общих предрасполагающих генетических факторов. Так, две общие митохондриальные ДНК с полиморфизмом в позиции 16519 и 3010 статистически связаны с функциональными синдромами [36]. При этом важно определить, в какой степени, если таковые имеются, отдельные ФЖКЗ перекрещиваются с другими синдромами или симптомами, чтобы понять их вариативность в рамках диагностической категории, которая может повлиять на результаты исследования или исходы заболевания.

Особенности синдрома перекреста у взрослых и детей

Существует ряд функциональных абдоминальных болевых расстройств, определенных IV Римским консенсусом для детей и подростков, а именно синдром раздраженного кишечника, ФД, абдоминальная мигрень, функциональная неспецифическая абдоминальная боль [37].

Большинство детей и подростков с хронической абдоминальной болью соответствуют критериям ФЖКЗ, относящимся к двум наиболее распространенным заболеваниям — ФД и синдрому раздраженного кишечника [12, 13]. Эти диагнозы не только наиболее частые при характеристике болевого синдрома в области живота, но и определяют последующую терапевтическую тактику. Однако использование критериев перекреста в клинической практике представляет собой проблему, обусловленную существующими трудностями в их интерпретации [36, 38]. Это тем более важно, что в педиатрической популяции перекрест гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с синдромом гиперактивности мочевого пузыря (СГМП) в значительной степени остается малоизученной темой, требующей широкомасштабных исследований для выработки обоснованной тактики ведения подобных больных. Хорошо известно, что и во взрослой популяции ФД перекрещивается с синдромом раздраженного кишечника, а также другими состояниями, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и СГМП [12, 23].

ФД является гетерогенным состоянием у детей и подростков. Наблюдается значительная вариативность в наличии желудочно-кишечных, а также нежелудочно-кишечных симптомов. Важно понимать эту изменчивость в рамках диагностических категорий, а также у отдельных пациентов, поскольку каждый из них, как представляется, имеет уникальный профиль симптомов в широкой категории интерпретации ФД.

Следует отметить наличие у детей, как и у взрослых, двух подтипов ФД — постпрандиальный дистресс-синдром и синдром эпигастральной боли (СЭБ), которые до последнего времени не были включены в педиатрические критерии [39]. В работе С. Friesen et al. [12] приводятся данные о том, что в детской популяции у больных с ФД 72% пациентов соответствовали критериям постпрандиального дистресс-синдрома. Вздутие живота было отмечено у 62% и раннее насыщение у 74% всех пациентов с ФД, 52% из них указывали на боль или жжение в эпигастрии. Вместе с тем только 3% пациентов охарактеризовали эту боль как строго локальную с локализацией в эпигастральной области, как это требуется для выполнения критериев СЭБ. При этом 25% пациентов соответствовали критериям ФД, но выделить подтипы не представлялось возможным. Подобные же данные приводят и другие авторы [12].

По данным R. Turco et al. [39], у детей с ФД в 30,6% случаев определялся постпрандиальный дистресс-синдром, который с течением времени у 19,4% трансформировался в СЭБ. В литературе приводятся сведения, что в детской популяции на начальном этапе заболевания с частотой примерно 80% доминирует постпрандиальный дистресс-синдром. Однако достаточно высокая доля вариации подтипа во времени дает возможность предположить общий патофизиологический механизм.

Представляет интерес работа M. Varan et al. [40], посвященная анализу сочетания функционального запора у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Так, у 94 детей с функциональным запором (ФЗ) симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни определялись у 55 человек, и у каждого второго из них признаки патологического рефлюкса были подтверждены с помощью суточной рН-метрии. Достижение нормализации стула у детей с сочетанной патологией сопровождалось значительным снижением показателей кислотного рефлюкса и симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

До 15% взрослых и 10% детей сообщают о симптомах гастроэзофагеального рефлюкса по крайней мере еженедельно. При этом изжога является наиболее часто регистрируемым симптомом ЖКТ, а больные с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в США посещают врача 5,6 млн раз в год [41–43]. В 2006 г. Монреальский консенсус формализовал определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослых как «состояние, которое развивается, когда рефлюкс содержимого желудка в пищевод вызывает неприятные симптомы и/или осложнения» [44]. Аналогичное определение было принято и в руководящих документах педиатрического консенсуса [38]. Однако в последующие годы появилась подгруппа пациентов, которая не реагировала на подавление кислоты. В связи с этим было высказано предположение, что не только кислота может быть ответственна за клиническую картину заболевания. Рефрактерные симптомы, несмотря на подавление кислотообразования, побудили провести дополнительные диагностические исследования, проливающие свет на роль других факторов, способствующих восприятию симптомов, таких как слабокислый рефлюкс, гиперчувствительность пищевода, нарушения моторики и функциональные нарушения [45]. В результате гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь стала более гетерогенным расстройством, концепция которого была выделена в 2016 г. в IV Римской классификации функциональных заболеваний пищевода [46].

Принимая во внимание, что многие пациенты с типичными симптомами рефлюкса при эндоскопическом обследовании не имеют эрозивных проявлений в пищеводе, а часть из них и катаральной, постановка диагноза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни носит довольно проблемный характер. В связи с этим возникла настоятельная необходимость выделения различных фенотипов неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, базирующихся на результатах тестирования пищевода рефлюкса, основанных на данных многоканального внутрипросветного импеданса (рН-МП): 1) истинная неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (аномальное воздействие кислоты на пищевод); 2) рефлюксная гиперчувствительность (нормальное воздействие пищеводной кислоты и положительная корреляция симптомов) и 3) функциональная изжога (нормальное воздействие пищеводной кислоты и отрицательная корреляция симптомов) [47]. Современная концептуализация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как у взрос-

лых, так и у детей представляет собой один из фенотипических спектров, а не один диагноз со сложным взаимодействием между физиологией, гиперчувствительностью и психологическими факторами, определяющими разное восприятие симптомов.

Заслуживают внимания данные о том, что типичные симптомы рефлюкса у детей, в отличие от взрослых, менее четко определены и могут значительно варьировать в зависимости от возраста. Дети чаще всего предъявляют жалобы на регургитацию, боли в животе и кашель как симптомы рефлюкса независимо от наличия эрозивной или неэрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [48]. В связи с этим дети младшего возраста чаще отказываются от приема пищи. При обследовании детей с симптомами рефлюкса и их родителей S. Nelson et al. обнаружили, что боль в животе была наиболее часто регистрируемым симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во всех возрастных группах, причем гораздо меньшее число детей сообщали об изжоге или регургитации [49]. Итоговый документ Североамериканского общества специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN) и Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии 2009 г. свидетельствует о том, что в детской популяции, согласно рекомендуемым критериям гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, внепищеводные симптомы не учитываются из-за их гетерогенного характера и отсутствия четкого обоснования их верификации. Вместе с тем, поскольку эти симптомы — частая причина для обращения в лечебное учреждение, в литературе эти вопросы постоянно обсуждаются [50].

Желудочно-кишечные симптомы функционального характера через различные механизмы могут перекрещиваться с расстройствами аутистического спектра — РАС (autism spectrum disorder, ASD) [51]. РАС — это генетически детерминированное нарушение головного мозга, характеризующееся ограниченными, повторяющимися паттернами поведения, интересов и деятельности или стойким дефицитом в социальной коммуникации и социальном взаимодействии [52]. Распространенность РАС в 2010 г., по данным центров по контролю и профилактике заболеваний, составила 1 на 68 детей [53, 54]. Общие механизмы взаимодействия включают многоуровневые пути в оси кишечник—мозг, способствующие изменениям в поведении и познании, формируя висцеральную гиперчувствительность, связанную с функциональной болью в животе, и дизавтономию, обусловленную дисмоторикой ЖКТ и гастроэзофагеальным рефлюксом. При этом следует подчеркнуть, что дисрегуляция микробиоты кишечника также участвует в модуляции функций ЖКТ со способностью влиять на проницаемость кишечника, иммунную функцию слизистой оболочки, моторику и чувствительность кишечника. Кроме того, метаболическая активность микробиоты и пищевых компонентов в настоящее время предположительно связана с изменениями поведения и когнитивных функций у пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями. Все перечисленные факторы могут способствовать развитию дисфункции головного мозга и нейроинфламации в зависимости от генетической уязвимости конкретного пациента. В связи с возможным клиническим эндотипом, представляющим собой коморбидность РАС и желудочно-кишечных заболеваний, авторы предлагают рассматривать сложившуюся ситуацию как «синдром перекреста» [51].

Практическое использование концепции синдрома перекреста РАС и желудочно-кишечных расстройств может помочь в идентификации детей с данной патологией, которые страдают от заболеваний пищеварительного тракта [51]. Необъяснимое ухудшение невербального поведения (возбуждение, тревога, агрессия, недосып) инициирует появление или усиление боли или дискомфорта со стороны ЖКТ. Примечательно, что тревожные и депрессивные расстройства составляют 20–60% всех сопутствующих функциональных заболеваний пищеварительного тракта, ассоциированных с синдромом раздраженного кишечника [31]. Эти расстройства теперь рассматриваются в контексте дисфункции функционирования оси кишечник—мозг [55, 56]. При этом отличительной особенностью синдрома раздраженного кишечника является то, что симптомы, в том числе боли в животе, часто запускаются или рецидивируют преимущественно в периоды стресса бытового или производственного характера [57].

Абдоминальная мигрень является синдромом, манифестирующим в детском возрасте. Для него характерны эпизодические приступы сильных болей в животе, сопровождающиеся вазомоторными симптомами, тошнотой и рвотой. Наличие данного синдрома в клинической практике до последнего времени носило дискуссионный характер. Тем не менее публикация рекомендаций по диагностике абдоминальной мигрени Международным обществом по головной боли и признание абдоминальной мигрени в Римской классификации функциональных желудочно-кишечных расстройств 2016 г. позволили, по существу, узаконить этот синдром и начать работы по его целенаправленному изучению [58]. Абдоминальная мигрень затрагивает до 4% педиатрической популяции. В настоящее время обсуждается вопрос о возможности перехода данного состояния во взрослую жизнь, основываясь на склонности к развитию вероятной мигрени и периодических болей в животе у взрослых [59]. Однако патофизиология этого состояния остается неясной, так же как и результаты лечения данного синдрома [58].

У пациентов с мигренью довольно часто регистрируются симптомы ФД, особенно при постпрандиальным вариантом течения. Так, в работе M. Di Stefano et al. приводятся данные, что при ФД с вариантом СЭБ 54% пациентов страдали мигренью [59]. У пациентов с ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом у 76% была верифицирована мигрень. При этом тяжесть мигрени коррелировала с постпрандиальным дистресс-синдромом. У пациентов с постпрандиальным дистресс-синдромом в подгруппе с умеренной или тяжелой мигренью выраженность полноты и раннего насыщения была значительно выше, чем у пациентов с легкой степенью мигрени или при ее отсутствии.

Исследования, проведенные одновременно во Франции и Италии, подчеркивают связь мигрени с ФЖКЗ в детском возрасте [60]. Так, у 83 (32%) детей и подростков с мигренью были диагностированы ФЖКЗ по сравнению с 18% в контрольной группе ($p < 0,0001$). Многовариантная логистическая регрессия продемонстрировала значительную связь между мигренью и тремя желудочно-кишечными расстройствами: ФД (отношение шансов 10,76; 95%-й СІ: 3,52–32,85; $p < 0,0001$), синдромом раздраженного кишечника (3,47; 1,81–6,62; $p = 0,0002$) и абдоминальной мигренью (5,87; 1,95–17,69; $p = 0,002$). В то же время была обнаружена обратная связь между мигренью и функциональным запором (0,34; 0,14–0,84; $p = 0,02$). У 41 (25%) участника с головной болью напряженного типа диагностировались ФЖКЗ, которые существенно

не отличались от распространенности этих расстройств в контрольной группе ($p = 0,07$). Не было отмечено также достоверной связи между ФЖКЗ и головной болью напряженного типа. На основании изложенного становится понятной необходимость проведения клинических исследований по применению противомигренозных препаратов в терапии ФЖКЗ.

Заключение

Таким образом, приведенные данные дают возможность высказать мнение о наличии тесной связи ФЖКЗ в детской и взрослой популяции. Некоторые функциональные нарушения, ранее определяемые только в детской популяции, такие как абдоминальная мигрень, стали регистрироваться и у взрослых. Однако постановка диагноза ФЖКЗ, базирующаяся преимущественно на клинических симптомах, позволяет утверждать, что при некоторой патологии у детей, такой как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, основные симптомы рефлюкса, в частности изжога и отрыжка, не носят абсолютно доминирующего характера. У детей, как и у взрослых, может отмечаться перетекание одной формы заболевания в другую. Обе популяции объединяет высокая частота перекрещивания ФЖКЗ, что подчеркивает единство функционирования всей пищеварительной трубки и определяющую роль оси кишечник–мозг в возникновении и течении данной патологии. Все это дает возможность высказать мнение о формировании

универсальной функциональной патологии пищеварительного тракта с доминированием на определенных этапах патологического процесса той или иной симптоматики, затрагивающей и центральную нервную систему.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. И.В. Маев — концепция обзора, написание части обзора, посвященной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в контексте с синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией у детей и взрослых, утверждение окончательного варианта статьи; М.М. Осадчук — написание части обзора, связанной с функциональной диспепсией в сочетании с синдромом раздраженного кишечника в разной возрастной популяции; М.А. Осадчук — написание раздела об эпидемиологии функциональных желудочно-кишечных заболеваний (расстройств) во взрослой и детской популяции, абдоминальной мигрени, редактирование текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Keely S, Walker MM, Marks E, Talley NJ. Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(12):1350–1359. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12548>
- Burns G, Pryor J, Holtmann G, et al. Immune Activation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;15(10):539–548.
- Saito YA, Schoenfeld P, Locke GR. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):1910–1915. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05913.x>
- Oshima T, Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):320–329. doi: <https://doi.org/10.5056/jnm14165>
- Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2016;177:39–43.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.008>
- Peralta-Palmezano JJ, Guerrero-Lozano R. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in School Children and Adolescents. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*. 2019;73(4):207–212. doi: <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.73.4.207>
- Mukhtar K, Nawaz H, Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol*. 2019;25(5):552–566. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.552>
- Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1262–1273.e3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.021>
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010;8(5):401–409. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.020>
- Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A, et al. New insights into irritable bowel syndrome: From pathophysiology to treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(6):554–564. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0428>
- Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1793–1801. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.336>
- Friesen CA, Rosen JM, Schurman JV. Prevalence of overlap syndromes and symptoms in pediatric functional dyspepsia. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):75. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0495-3>
- Schurman JV, Friesen CA, Danda CE, et al. Diagnosing functional abdominal pain with the Rome II criteria: parent, child, and clinician agreement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(3):291–295. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000178438.64675.c4>
- Wang A, Liao X, Xiong L, et al. The clinical overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:43. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-8-43>
- Van Oudenhove L, Vandenbergh J, Vos R, et al. Factors associated with co-morbid irritable bowel syndrome and chronic fatigue-like symptoms in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2011;23(6):524–e202. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01667.x>
- Wouters MM, Van Wanrooy S, Nguyen A, et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis. *Gut*. 2016;65(8):1279–1288. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309460>
- Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome — a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1894–1899. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00654.x>
- Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak:

- one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):98–104. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.012>
19. Wang XJ, Camilleri M. Personalized medicine in functional gastrointestinal disorders: Understanding pathogenesis to increase diagnostic and treatment efficacy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(10):1185–1196. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i10.1185>
 20. Осадчук М.А., Свистунов А.А., Киреева Н.В., Осадчук М.М. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте синдрома перекреста: современное состояние проблемы // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 2. — С. 112–118. [Osadchuk MA, Svistunov AA, Kireeva NV, Osadchuk MM. Funkcional'nye zabolevaniya zheludочно-kishechnogo trakta v kontekste sindroma perekresta: sovremennoe sostoyanie problemy. *Terapevticheskij Arhiv*. 2020;92(2):112–118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000458>
 21. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308–328. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
 22. Haag S, Talley NJ, Holtmann G. Symptom patterns in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Relationship to disturbances in gastric emptying and response to a nutrient challenge in consulters and non-consulters. *Gut*. 2004;53(10):1445–1451. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.030049>
 23. Yarandi SS, Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:351086. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/351086>
 24. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Синдром перекреста функциональной диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и синдрома раздраженного кишечника: оптимизация терапии // *Русский медицинский журнал*. — 2015. — № 28. — С. 1690–1692. [Osadchuk MA, Osadchuk MM. Sindrom perekresta funktsional'noj dispepsii, gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni i sindroma razdrazhennogo kishchnika: Optimizatsiya terapii. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2015;28:1690–1692. (In Russ.)]
 25. Kuriyama M, Kato J, Morimoto N, et al. Specific gastroduodenoscopic findings in Crohn's disease: Comparison with findings in patients with ulcerative colitis and gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2008;40(6):468–475. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.01.008>
 26. Theisen J, Nehra D, Citron D, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2000;4(1):50–54. doi: [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(00\)80032-3](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(00)80032-3)
 27. Walker MM, Talley NJ. Review article: bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract — beyond the era of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):767–779. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.12666>
 28. Yang L, Lu X, Nossa CW, et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology*. 2009;137(2):588–597. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.046>
 29. Venkova K, Johnson AC, Myers B, Greenwood-Van Meerveld B. Exposure of the amygdala to elevated levels of corticosterone alters colonic motility in response to acute psychological stress. *Neuropharmacology*. 2010;58(7):1161–1167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.02.012>
 30. Vicario M, Alonso C, Guilarte M, et al. Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(1):65–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.05.005>
 31. Folks DG. The interface of psychiatry and irritable bowel syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6(3):210–215. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-004-0066-0>
 32. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(11):735–742. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>
 33. Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol*. 1999;35(2):146–155.
 34. Akiho H, Ihara E, Nakamura K. Low-grade inflammation plays a pivotal role in gastrointestinal dysfunction in irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2010;1(3):97–105. doi: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v1.i3.97>
 35. Corsetti M, Caenepeel P, Fischler B, et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1152–1159. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30040.x>
 36. Boles RG, Zaki EA, Kerr JR, et al. Increased prevalence of two mitochondrial DNA polymorphisms in functional disease: Are we describing different parts of an energy-depleted elephant? *Mitochondrion*. 2015;23:1–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2015.04.005>
 37. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–1537. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.063>
 38. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):498–547. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b7f563>
 39. Turco R, Russo M, Martinelli M, et al. Do Distinct Functional Dyspepsia Subtypes Exist in Children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):387–392. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000944>
 40. Baran M, Cagan Appak Y, Karakoyun M, et al. The overlap of gastroesophageal reflux disease and functional constipation in children: the efficacy of constipation treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(11):1264–1268. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000979>
 41. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–440. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>
 42. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(6):811–817. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002280>
 43. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–272.e11. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
 44. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–1920. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
 45. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2019. — 646 с. [Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. *Bolezni pishchevoda*. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2019. 646 p. (In Russ.)]
 46. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368–1379. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>
 47. Mahoney LB, Rosen R. The Spectrum of Reflux Phenotypes. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;15(12):646–654.

48. Gupta SK, Hassall E, Chiu Y-L, et al. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci*. 2006;51(5):858–863. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9095-3>
49. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(2):150–154. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.154.2.150>
50. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):516–554. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>
51. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: A consensus report. *Pediatrics*. 2010;125(Suppl 1):S1–18. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C>
52. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):237–257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.10.013>
53. Schneider T, Przewłocki R. Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: Animal model of autism. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2005;30(1):80–89. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300518>
54. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Autism spectrum disorder prevalence [database on the Internet] 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0327-autism-spectrum-disorder.html>
55. De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: Stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol*. 2014;592(14):2989–2997. doi: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.273995>
56. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med*. 2011;62:381–396. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-012309-103958>
57. Lackner JM, Brasel AM, Quigley BM, et al. The ties that bind: perceived social support, stress, and IBS in severely affected patients. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2010;22(8):893–900. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01516.x>
58. Naphali K, Koloski N, Talley NJ. Abdominal migraine. *Cephalgia Int J Headache*. 2016;36(10):980–986. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102415617748>
59. Di Stefano M, Pucci E, Miceli E, et al. Prevalence and pathophysiology of post-prandial migraine in patients with functional dyspepsia. *Cephalgia Int J Headache*. 2019;39(12):1560–1568. doi: <https://doi.org/10.1177/0333102419857596>
60. Le Gal J, Michel J-F, Rinaldi VE, et al. Association between functional gastrointestinal disorders and migraine in children and adolescents: A case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):114–121. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30038-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30038-3)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Осадчук Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор [*Mihail A. Osadchuk*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4 [**address:** 2, bld. 4, Bolshaya Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russia]; **e-mail:** osadchuk.mikhail@yandex.ru, **SPIN-код:** 3108-0478, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor' V. Maev*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** igormae@rambler.ru, **SPIN-код:** 1994-0933, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Осадчук Максим Михайлович, к.м.н., доцент [*Maksim M. Osadchuk*, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** osadchuk_83@bk.ru, **SPIN-код:** 3373-5500, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8417-5849>

Е.В. Слуханчук¹, В.О. Бицадзе², А.Г. Тянь¹,
 Д.Х. Хизроева², М.В. Третьякова³, А.Г. Солопова²,
 М. Муян², И. Элалами^{2, 4}, Ж.-К. Гри^{2, 5},
 С. Ай^{2, 6}, А.Д. Макацария²

¹ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
 (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ООО «Лечебный Центр», Москва, Российская Федерация

⁴ Медицинский Университет Сорбонна, Госпиталь Тенон, Париж, Франция

⁵ Университет Монпелье, Париж, Франция

⁶ Клиническое отделение гематологии и гемостазиологии, Университетская клиника внутренней медицины,
 Венский медицинский университет, Вена, Австрия

Факторы риска тромбозов у онкологических больных

Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что онкологический процесс является независимым фактором риска тромбоза. В течение длительного периода и в настоящий момент продолжают исследования, изучающие патогенез развития протромботического состояния у онкологических больных. Показано, что на степень риска влияют такие показатели, как гистологический тип опухоли, стадия развития заболевания, хирургическое вмешательство, продолжительность и вид анестезии, химиотерапия, гормональная терапия, возраст, наличие центральных венозных катетеров, иммобилизация, наследственная тромбофилия, тромбозы в анамнезе, инфекции. Тромбоз у онкологических больных запускается тромбогенными факторами, связанными с опухолью, пациент-ассоциированными и факторами внешней среды. Опухолевая клетка влияет на баланс гемостаза путем высвобождения прокоагулянтных субстанций, профибринолитической, пропротеолитической и проагрегантной активностью, экспрессией молекул адгезии, секрецией провоспалительных и проангиогенных цитокинов, также выявлены новые участники процесса. Исследованиями подтвержден тот факт, что воспаление и тромбообразование неразрывно связаны друг с другом и играют важную роль в прогрессировании заболевания и метастазировании у онкологических пациентов. Все это открывает новые горизонты для разработки современных инновационных стратегий лечения онкологических больных и увеличения выживаемости.

Ключевые слова: тромбоз, факторы риска, онкологический процесс, метастазирование, патогенез тромбоза

Для цитирования: Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Тянь А.Г., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Солопова А.Г., Муян М., Элалами И., Гри Ж.-К., Ай С., Макацария А.Д. Факторы риска тромбозов у онкологических больных. *Вестник РАМН*. 2021;76(5):465–475. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1459>

465

E.V. Slukhanchuk¹, V.O. Bitsadze², A.G. Tyan¹, J.H. Khizroeva², M.V. Tretyakova², A.G. Solopova²,
 M. Muiyang², I. Elalamy^{2, 4}, J.-C. Gris^{2, 5}, C. Ay^{2, 6}, A.D. Makatsariya²

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ “Medical Center” LLC, Moscow, Russian Federation

⁴ Medicine Sorbonne University, Thrombosis Center, Tenon University Hospital, Paris, France

⁵ Université de Montpellier, Montpellier, France

⁶ Department of Medicine, Clinical Division of Hematology and Hemostaseology,
 Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Risk Factors in Cancer Patients

Numerous studies in recent years have proven that the oncological process is an independent risk factor for thrombosis. For a long period of time and at the moment, research is continuing on the pathogenesis of a prothrombotic state in cancer patients. It was shown that the degree of risk is influenced by such indicators as the histological type of tumor, the stage of development of the disease, surgery, duration and type of anesthesia, chemotherapy, hormonal therapy, age, the presence of central venous catheters, immobilization, thrombophilia, history of thrombosis, infections. Thrombosis in cancer patients is triggered by thrombogenic factors associated with the tumor, patient-associated factors and environmental factors. The tumor cell affects the balance of hemostasis by releasing procoagulant substances, profibrinolytic, proproteolytic and proaggregant activity, expression of adhesion molecules, secretion of proinflammatory and proangiogenic cytokines; new participants in the process have also been identified. Studies have confirmed the fact that inflammation and thrombosis are inextricably linked with each other and play an important role in the progression of the disease and metastasis. All this opens up new horizons for the development of modern innovative strategies for treating cancer patients and increasing survival.

Keywords: thrombosis, risk factors, oncological process, metastasis, pathogenesis of thrombosis

For citation: Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Tyan AG, Khizroeva JH, Tretyakova MV, Solopova AG, Muiyang M, Elalamy I, Gris J-C, Ay C, Makatsariya AD. Risk Factors in Cancer Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(5):465–475. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1459>

Эпидемиология

На протяжении 200 лет человечеству известно, что тромбоз осложняет течение онкологического процесса. Труссо был первым, кто выявил строгую зависимость между раком и развитием венозных тромбозов. Впоследствии многочисленные ретроспективные и наблюдательные проспективные исследования многократно подтвердили его гипотезу.

Примерно у 1/5 всех онкологических пациентов имеются тромботические осложнения [1]. Помимо венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у них отмечаются и другие тромботические осложнения, такие как артериальные тромбозы, эндокардиты, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), мигрирующий поверхностный тромбофлебит (синдром Труссо). Онкологические заболевания увеличивают риск тромбоза в 4–7 раз, а при некоторых опухолях — в 28 раз. В целом при опухолях поджелудочной железы, желудка, мозга, яичников риск ВТЭ выше, чем при опухолях головы и шеи, молочной железы, предстательной железы и пищевода. Самый высокий риск тромбозов имеют онкогематологические пациенты. У больных с множественной миеломой (ММ) в 10% случаев тромбозы осложняют течение заболевания. Такой же высокий риск отмечается при лейкозах и лимфомах [1]. Однако, учитывая, что распространенность рака легких, кишечника, предстательной железы и молочной железы больше, абсолютные значения ВТЭ выше у этих заболеваний.

На риск ВТЭ влияют гистологический тип и распространенность опухоли. Например, аденокарцинома легкого более тромбогенна, чем плоскоклеточная карцинома легкого. При метастазировании риск ВТЭ также выше, чем при отграниченной опухоли. Прогрессирование и метастазирование опухолей всех типов увеличивают исходный риск тромбозов в 4–12 раз.

У одного и того же онкологического пациента риск ВТЭ меняется в процессе развития заболевания в связи с различными внешними и внутренними факторами, такими как стадия заболевания, хирургическое вмешательство, продолжительность и вид анестезии, химиотерапия, гормональная терапия, возраст, наличие центральных венозных катетеров, иммобилизация, наследственная тромбофилия, тромбозы в анамнезе, инфекции (рис. 1).

Взаимосвязь рака и тромбоза имеет двойную направленность. ВТЭ, особенно идиопатические, могут явиться первым симптомом скрытого онкологического процесса. Популяционные наблюдательные исследования доказали высокий риск онкопроцесса после первого эпизода идиопатического ВТЭ. Этот риск растет в первые 6 мес после тромбоза с последующим медленным снижением в течение 1 года после. Особую значимость эта зависимость имеет для заболеваний поджелудочной железы, яичников, печени и мозга. К сожалению, диагностический поиск, который стартует сразу после тромбоза, не всегда повышает выживаемость, так как к этому моменту опухоли обычно уже метастазировали.

466



Рис. 1. Факторы риска тромбоза у онкологических больных

Исследования показали значительное снижение 5-летней выживаемости у пациентов со всеми видами злокачественных опухолей при присоединении ВТЭ. Выживаемость в течение 1 года у онкологических больных с тромбозом в 3 раза ниже, чем без тромбоза. Аналогичная статистика отмечена для бессимптомных ТЭЛА. Были также выявлены резкое повышение маркеров генерации тромбина и худший прогноз у пациентов с агрессивным течением заболевания без симптомов ВТЭ [2]. Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, риск тромбоза у онкологических пациентов выше в 3,2 раза, чем у пациентов без рака. Частота массивных кровотечений у онкологических больных также в 2,2 раза выше.

Патогенез

В патогенезе рак-ассоциированного тромбоза много факторов. Условно их можно разделить на три группы: опухоль-ассоциированные, пациент-ассоциированные и факторы внешней среды.

Тромбогенные факторы, связанные с опухолью

Опухолевый рост, прогрессия и метастазирование неразрывно связаны с активацией гемостаза, генерацией тромбина и воспалением. На риск тромботических осложнений, как уже было сказано, влияют гистологический тип опухоли, стадия и наличие метастазов. Опухолевая клетка может нарушать баланс реакций гемостаза несколькими путями, в том числе выработкой прокоагулянтных субстанций, профибринолитической, протеолитической и проагрегантной активностью, экспрессией молекул адгезии, секрецией провоспалительных и проангиогенных цитокинов, также выявлены новые участники процесса [3].

Только опухолевая клетка экспрессирует опухолевый прокоагулянт — *цистеиновую протеазу*, который способен непосредственно активировать X фактор независимо от VII фактора, а также активировать тромбоциты.

Тканевой фактор представляет собой трансмембранный гликопротеин субэндотелиального слоя клеток сосудов. В норме тканевой фактор не контактирует с кровью, за исключением случаев повреждения сосуда либо стимуляции его высвобождения триггерами воспаления. Многие клетки опухолей, например панкреатической аденокарциномы и рака яичников, экспрессируют тканевой фактор в большом количестве. Тканевой фактор способен экспрессировать клетки микроокружения опухоли. После экспрессии тканевой фактор активирует факторы X и IX, способствует формированию тромбина и в итоге фибринового тромба. С тканевым фактором помимо активации гемостаза связывают процессы канцерогенеза, метастазирования, прогрессии опухоли и ангиогенеза [4]. Исследования выявили зависимость между степенью дифференцировки опухоли и количеством определяемого в ней тканевого фактора. В низкодифференцированных опухолях его оказалось больше. На основании этих результатов был сделан вывод о том, что локальная активация гемостаза может регулировать рост и прогрессию опухоли.

В плазме крови онкологических больных значительно повышено содержание факторов свертывания V, VIII, IX и XI, биомаркеров генерации тромбина, таких как фрагменты протромбина 1 + 2 и D-димер. Помимо этого, опухолевые клетки выделяют различные белки — участники фибринолиза, такие как активаторы плазминогена уроки-

назного и тканевого типов (tPA и uPA), а также ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1).

PAI-1 — основной ингибитор фибринолиза, повышение концентрации которого снижает фибринолитическую активность, повышая таким образом риск тромбоза. Исследование, проведенное в 1992 г., выявило экспрессию PAI-1 клетками опухоли поджелудочной железы в сочетании с повышенным протромботическим статусом пациентов. В ряде исследований было показано, что бевацизумаб повышает концентрацию PAI-1, при этом повышенный риск тромбозов у пациентов, принимающих бевацизумаб, снижается при использовании ингибиторов PAI-1 [5].

На фоне онкологического процесса отмечается дефицит естественных антикоагулянтов — *антитромбина III, протейна С, протейна S*.

Опухолевая клетка оказывает влияние на систему гемостаза в том числе и путем взаимодействия с *клетками иммунной системы*, макрофагами и моноцитами, приводя к активации тромбоцитов и факторов X и XII.

Опухолевая клетка выделяет *провоспалительные цитокины*, а также стимулирует их выработку лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и сосудистознотелиальный фактор роста (СЭФР), гранулоцит колоний стимулирующий фактор роста (Г-КСФ), способствуют продукции эндотелием и моноцитами тканевого фактора, стимулируют выработку PAI-1 и снижают выработку естественного антикоагулянта — тромбомодулина — клетками эндотелия. Провоспалительные цитокины непосредственно повреждают клетки эндотелия, приводя к формированию протромботической основы на его поверхности. К белкам острой фазы, высвобождающимся на фоне влияния провоспалительных цитокинов, относятся фактор Виллебранда (ФВ), фактор VIII, фибриноген. Опухолевая клетка способна неферментным путем активировать фактор X благодаря фрагментам сиаловой кислоты муцина, продуцируемого аденокарциномами.

Лейкоцитоз характерен для онкологических больных. Выраженность его коррелирует с прогнозом заболевания [6] и риском ВТЭ [7]. При опухолевом процессе лейкоцитоз представлен преимущественно зрелыми нейтрофилами. Было показано, что выделение NETs (neutrophil extracellular trap) зрелыми нейтрофилами сопутствует развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания и прокоагулянтного состояния [8].

Опухолевые клетки запускают агрегацию тромбоцитов, секретируют важные *индукторы агрегации*, такие как тромбин и аденозин дифосфат (АДФ). АДФ запускает активацию и агрегацию тромбоцитов посредством влияния на P2Y1- и P2Y12-рецепторы.

Микрочастицы, выделяемые опухолевыми клетками, также поддерживают протромботическое состояние. Они представляют собой небольшие мембранные везикулы (0,1–1,0 мкм в диаметре), которые отделяются от клеток в состоянии апоптоза, здоровых клеток или покоящихся опухолевых клеток. Ранее исследования показали, что при раке молочной железы и гепатосаркомке линии клеток как *in vivo*, так и *in vitro* демонстрируют прокоагулянтный потенциал, обусловленный влиянием выделяемых опухолью микрочастиц. Не так давно при нескольких видах опухолей было продемонстрировано влияние циркулирующих микрочастиц на процессы формирования тромба *in vivo* [9]. Прокоагулянтная активность микрочастиц связана с экспрессией на их

поверхности активного тканевого фактора, а также с присутствием фосфатидилсерина, представляющего собой отрицательно заряженную поверхность для сборки комплексов коагуляционных факторов [10]. K. Stark et al. показали, что экстернализация фосфатидилэтаноламина на поверхности микрочастиц опухолевой клетки поджелудочной железы является важным звеном патогенеза развития рак-ассоциированного тромбоза глубоких вен [11]. J.E. Geddings et al. продемонстрировали повышенную активацию тромбоцитов и высокую частоту тромбоза у мышей циркулирующими микрочастицами, несущими на поверхности тканевой фактор [9]. У человека тромбогенность несущих тканевой фактор микрочастиц доказана только при раке поджелудочной железы [12].

Микрочастицы могут выделяться также и активированными клетками хозяина — эндотелиальными клетками и моноцитами при наличии онкологического процесса. Воспалительные цитокины, экспрессируемые опухолевыми клетками, приводят к активации клеток эндотелия и моноцитов, стимулируя синтез микрочастиц, содержащих тканевой фактор. Этот процесс является одной из составных частей непрямого механизма развития рак-ассоциированных тромбозов.

Рак-ассоциированные фибробласты экспрессируют белок *подопланин*, ответственный за активацию и агрегацию тромбоцитов путем взаимодействия с С-типом лектиновых рецепторов 2 (C-type lectin receptor 2, CLEC-2) [13]. Экспрессия *подопланина* была выявлена в нескольких линиях клеток рака поджелудочной железы HPAF-II, HPAC и PL45 [14], а также VxRC-3. В эксперименте снижение количества CLEC-2 рецепторов на поверхности

тромбоцитов приводило к снижению тромбообразования, эффект нивелировался введением неизмененных тромбоцитов. При этом концентрация *подопланина* в сосудистой стенке коррелировала с выраженностью тромбоза [15]. При раке поджелудочной железы и колоректальном раке в крови пациентов были выявлены микрочастицы, несущие на своей поверхности *подопланин* [16] (рис. 2).

Активация тромбоцитов сопровождается выделением Р-селектина и тромбоцитарного фактора 4, а также микрочастиц, содержащих тканевой фактор. Тромбоциты предоставляют фосфолипидную поверхность для активации факторов свертывания и формирования комплексов коагуляционных факторов. Помимо этого, тромбоциты, взаимодействуя с лейкоцитами, приводят к формированию *нейтрофильных внеклеточных ловушек* (NETs). Известно, что не все, а лишь 20–25% нейтрофилов способны генерировать NETs. Максимальное количество NETs производят так называемые нейтрофилы низкой плотности. Активированные тромбоциты инициируют мощный выброс NETs нейтрофилами, тем самым обеспечивая создание каркаса для отложения фибрина и стабилизации тромба [17] (см. рис. 2).

Формирование NETs при раке поджелудочной железы не так давно было продемонстрировано в экспериментах *in vitro* [18]. Они представляют собой смесь ДНК, гистонов и протеаз нейтрофилов. Ранее роль NETs ограничивали антимикробным влиянием [19]. Однако, по последним данным, их роль велика также и в процессах тромбообразования, как было показано в экспериментальных моделях венозного и артериального тромбоза у мышей [20–22].

468

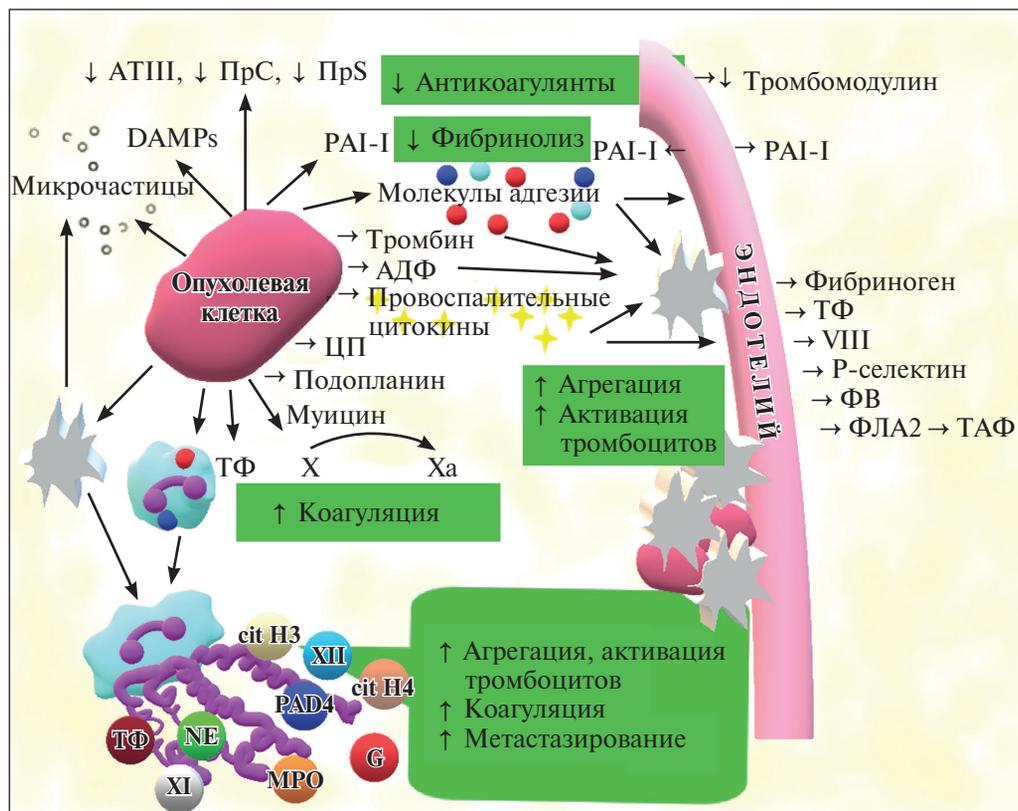


Рис. 2. Молекулярные механизмы тромбоза опухолевой клетки: АТIII — антитромбин III; ПрС — протеин С; ПрS — протеин S; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена I; ТФ — тканевой фактор; ФВ — фактор Вилебранда; ФЛА2 — фосфолипаза А2; ТАК — тромбоцит-активирующий фактор; ЦП — цистеиновая протеаза; АДФ — аденозин дифосфат; NE — эластаза нейтрофилов; citH3 — гистон H3; cit H4 — гистон H4; G — катепсин G; PAD4 — пептидил аргинин деиминаза 4; DAMPs — молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями

После активации нейтрофилы теряют гетерохроматические области ядра, ядерная оболочка распадается на везикулы, мембраны гранул и митохондрий разрушаются, что приводит к смешению цитоплазмы, кариоплазмы и антибактериальных пептидов. Белки гранул адсорбируются на отрицательно заряженных фибриллах конденсированного хроматина, который служит скелетом для ловушки. В итоге клеточная мембрана разрывается, содержимое клетки выбрасывается наружу и разворачивается в пространстве, образуя сеть [23]. V. Brinkmann et al. показали, что выделяемые в составе NETs структуры представлены нитями ДНК, сплетенными в сети с гистонами, пептидил аргинин деиминазой 4 (PAD4), эластазой нейтрофилов (NE), миелопероксидазой (МРО) и катепсином G. Гистоны, входящие в состав NETs, активируют клетки эндотелия и приводят к высвобождению фактора Виллебранда [24]. NETs и сами по себе являются основой для непосредственной агрегации и активации тромбоцитов [25, 26]. Попадая в участок повреждения, NETs привлекают с собой ряд белков, а также факторы свертывания, участвующие в тромбообразовании, такие как фактор Виллебранда (ФВ), фактор XII, фибриноген и фибронектин. Кроме того, NETs способны индуцировать активацию эндотелия, активацию и агрегацию тромбоцитов и генерацию тромбина.

Механизм влияния гистонов NETs на гемостаз многокомпонентный. Они способствуют агрегации тромбоцитов, генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме в отсутствие тканевого фактора или тромбомодулина. Гистоны запускают выброс тромбоцитами неорганических полифосфатов, экспозицию мембран-связанного фосфатидилсерина, вызывают активацию V фактора, тем самым увеличивая активность протромбиназного комплекса. Гистоны вмешиваются в тромбомодулин-опосредованную активацию протеина C, приводя к синтезу тромбина в бедной тромбоцитами плазме в присутствии тромбомодулина. Наибольшим прокоагулянтным эффектом обладают гистоны H3 и H4.

По данным L.M. Mauracher et al., циркуляция цитруллинового гистона H3 (биомаркера формирования NETs) связана с повышением частоты тромбозов у онкологических больных, другие биомаркеры (свободная ДНК и нулеосомы) чувствительны к повышению риска тромбозов в течение 3–6 мес [27]. За последние годы множество исследований, проведенных на экспериментальных моделях опухолей, а также у пациентов с онкологическими заболеваниями, показали значительный вклад NETs в развитие рак-ассоциированных венозных и артериальных тромбозов, а также влияние на рост опухоли и ее метастазирование [28]. Привлечение нейтрофилов в преметастатический участок опухоли играет критическую роль в запуске процесса метастазирования [29].

Á. Teijeira et al. в своем исследовании продемонстрировали, как опухолевые клетки меняют работу нейтрофилов и способствуют выработке ими NETs. NETs, в свою очередь, окутывают опухолевые клетки, делая их недоступными для T- и NK-клеток [30]. Авторы указывают, что именно хемокины, секретируемые опухолевыми клетками, стимулируют синтез NETs. Модель была продемонстрирована на примере хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2. Ингибиторы данных рецепторов, такие как репариксин и токсин коклюша, или блокирующие антитела к рецептору CXCR1, препятствуют синтезу NETs. Для оценки взаимодействий авторы использовали опухолевые клетки толстой кишки. Опухолевые клетки вызывали синтез NETs, который подавлялся при введении

репариксина. При добавлении NK-клеток опухолевые клетки в присутствии NETs демонстрировали большую выживаемость, чем те, которые были ранее обработаны ДНКазой с целью удаления с их поверхности NETs.

Защитные функции NETs в отношении опухолевой ткани были продемонстрированы *in vivo* у мышей с метастазами рака молочной железы, которым проводилась терапия ДНКазой или PAD4-ингибиторами GSK484 (ингибиторами нетоза), на фоне чего отмечалось снижение числа микрометастазов. Однако у мышей терапия была неэффективна, у них отсутствовали T- и NK-клетки, что свидетельствует о том, что NETs защищают опухолевые клетки именно от них. В дальнейших исследованиях было показано, что NETs уменьшают физический контакт между опухолевыми клетками и цитотоксичными лимфоцитами [31].

Lu-Yu Yang et al. в своем исследовании [32] продемонстрировали сочетание гепатоцеллюлярной карциномы с повышенным содержанием NETs, особенно при метастатических формах заболевания. Было показано, что NETs окутывают клетки гепатоцеллюлярной карциномы и далее обеспечивают выживаемость опухолевых клеток и повышают их инвазивный потенциал для метастазирования. Это происходит через внедрение NETs в захваченные клетки опухоли и активацию Toll-подобных рецепторов TLR4/9-COX2. При блокировке этих рецепторов влияние NETs нивелируется. Комбинация ДНКазы, непосредственно разрушающей NETs с противовоспалительными препаратами аспирином или гидроксихлорином, как было показано, эффективно снижала метастазирование гепатоцеллюлярной карциномы у мышей [33].

Онкологический процесс характеризуется накоплением нейтрофилов в развивающейся опухоли и повышением риска тромбоза [34]. В исследовании на различных животных моделях было показано, что повышение количества нейтрофилов и выработка ими NETs повышают риск венозных тромбозов в опухолевых тканях. Этот процесс имеет системный характер и запускается опухолевым гранулоцит-колоний-стимулирующим фактором и другими составляющими микросреду опухоли, такими как IL-8 и экзосомы [22].

Внутри опухоли тканевой фактор, связанный с NETs, запускает процессы тромбоза и некроза опухоли, а также может активировать неоангиогенез, обеспечивая метаболическую поддержку быстро растущим опухолевым клеткам. Более того, опухолевые NETs, являясь источником ТФ, могут запускать и системные тромбозы. Опухолевые клетки повышают агрегацию тромбоцитов, стимулируя синтез ФВ эндотелием, который сам по себе способен связываться к NETs, способствуя тромбозу [22]. В одном из исследований было показано, что рак-ассоциированный тромбоз запускался нейтрофилами низкой плотности, генерирующими формирование NETs при участии комплемента. Проспективное наблюдательное исследование, в которое вошли 1000 пациентов с впервые выявленным раком и пациенты с прогрессией после ремиссии, показало, что уровни CitH3 и выраженность формирования NETs были независимыми биомаркерами развития венозного тромбоза (ВТЭ) [35].

Опухолевые клетки экспрессируют специфические молекулы адгезии, обеспечивающие фиксацию их к стенке кровеносного сосуда, взаимодействие с другими клетками организма, прежде всего эндотелием, лейкоцитами и тромбоцитами (см. рис. 2). Взаимодействие

с эндотелием принципиально важно для старта процессов тромбообразования. В этом процессе участвует несколько молекул адгезии, таких как Е-селектин (для клеток карциномы НТ-29М), молекула адгезии сосудистой клетки-1 (для А375М клеток 29М). В плазме крови онкологических больных повышена концентрация Р-селектина. Этот белок выделяется активированными тромбоцитами и клетками эндотелия. На мышинных моделях при системном прокоагулянтном состоянии было отмечено резкое повышение концентрации Р-селектина, при этом его ингибирование снижало вероятность тромбоза на мышинных моделях рака поджелудочной железы [36]. Было показано, что и у онкологических пациентов Р-селектин является предиктором высокого риска ВТЭ [37]. Опухолевые клетки взаимодействуют с тромбоцитами путем связывания с интегрином $\alpha V/\beta$, интегрином $\alpha IIb/\beta 3$ или посредством взаимодействия Р-селектина с гликопротеином s-Le(x) на муцин-продуцирующих карциномах или сульфатидами, выделяемыми некоторыми опухолевыми клетками. Взаимодействие между опухолевыми клетками, тромбоцитами и клетками эндотелия приводит к формированию клеточных агрегатов в просвете сосудов, которые сами по себе усиливают тромбообразование и окклюзию.

Некоторые виды опухолевых тканей представляют собой муцин-продуцирующие карциномы с абберантной экспрессией и нарушенным гликозилированием нескольких *муцинов* [38]. Гликозилированные фрагменты муцинов играют роль лигандов для селектинов, после взаимодействия с которыми происходит запуск тромбообразования опухолевой клеткой. Сами по себе муцины, выделенные из опухоли, не способны активировать тромбоциты *in vitro*, однако муцины, инкубированные с цельной кровью, активируют тромбоциты, что связано с их взаимодействием с лейкоцитарным L-селектином. При внутривенном введении муцинов мышам в эксперименте происходило массивное формирование тромбоцитарных тромбов. В своем исследовании В. Shao et al. показали, что в результате реципрокных взаимодействий между тромбоцитами и нейтрофилами с участием L-селектина Р-селектин гликопротеин лиганда-1 на нейтрофилах и Р-селектин тромбоцитов происходит выброс катепсина G нейтрофилами, известного агониста тромбоцитарной агрегации [39].

Опухоль формирует вокруг себя микроокружение с высоким уровнем *гипоксии*, которая сама по себе способствует развитию эндотелиальной дисфункции [40]. В ответ на гипоксию клетки эндотелия в большом количестве продуцируют фосфолипазу А2, что способствует повышению концентрации простагландинов и синтезу тромбоцит-активирующего фактора (ТАФ). ТАФ при этом не только является агонистом тромбоцитов, но и активирует нейтрофилы, усиливая их адгезию на стенке эндотелия. Кроме того, гипоксия приводит к экзоцитозу телец Weibel-Palade, выделению фактора Виллебранда и Р-селектина. Помимо этого, гипоксическое состояние повышает синтез АДФ опухолью, поддерживая прокоагулянтное состояние [41].

Молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (DAMPs) (см. рис. 2), выделяются опухолевыми клетками в процессе гибели или других стрессовых реакций, не всегда приводящих к ней. В настоящее время их роль активно изучается [42]. DAMPs представляют собой гетерогенную группу молекул — сюда входят гистоны, HMGB1 (High Mobility Group Box 1), S100 протеины, белки острой фазы и др. Наибольшей прокоагулянтной

способностью из них обладают гистоны и HMGB1, учитывая их способность повышать активацию и агрегацию тромбоцитов [43] и активировать нейтрофилы, способствуя выделению NETs [44].

Пациент-ассоциированные факторы

На риск тромбоза при онкологическом процессе влияют различные факторы, связанные непосредственно с пациентом. Возраст старше 65 лет является одним из таких факторов для госпитализированных пациентов [45]. Также один из важных факторов — раса, например, для афроамериканцев риск ВТЭ выше, чем для азиатов. Следует учитывать и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, хронические заболевания почек и т.д. Отдельно стоит отметить генетическую предрасположенность к тромбозу — генетические тромбофилии. Из них наибольшее значение в настоящее время уделяют мутации фактора V Лейден, мутации протромбина 20210А, которые в 4 раза повышают риск тромбоза у онкологических больных. Однако в этом вопросе нет однозначного ответа. Например, исследование, проведенное среди пациентов с желудочно-кишечными аденокарциномами, не выявило влияния на риск тромбоза мутации протромбина 20219А и полиморфизма МТНФРС677Т. В исследовании, проведенном среди пациенток, находящихся на терапии тамоксифеном в связи с раком молочной железы, не было выявлено зависимости между наследственными тромбофилиями и риском тромбоза.

Факторы внешней среды

Оперативное вмешательство и лучевая терапия. Оперативное вмешательство повышает риск тромбоза у онкологических пациентов в 2 раза больше, чем у остальных больных. У онкологического больного по сравнению с пациентом без рака в 4 раза выше риск получить ТЭЛА в послеоперационном периоде. Такие факторы, как продолжительность оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, полноценность циторедукции, длительность иммобилизации, вносят вклад в каждом конкретном случае.

В отличие от хирургического лечения, в отношении лучевой терапии не все так однозначно. Аджьювантная лучевая терапия в сочетании с оперативным лечением или химиотерапией повышала риск ВТЭ у пациентов с глиомой или карциномой прямой кишки, при этом, как показали исследования, у пациенток с ранними стадиями рака шейки матки лучевая терапия риск ВТЭ не повышала.

Химио-, иммуно- и гормональная терапия. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в течение многих лет, нет окончательного понимания механизмов, приводящих к тромбозу у онкологических пациентов при проведении химиотерапии. К возможным механизмам относятся как непосредственная цитотоксичность, повышение тромбогенного прокоагулянтного и снижение антикоагулянтного потенциалов, влияние на фибринолиз, активация тромбоцитов и усиление их агрегационной активности, так и повышение экспрессии тканевого фактора различными путями.

Наиболее изучена тема влияния химиотерапии на риск тромбоза при раке молочной железы. На ранних стадиях заболевания адьювантная химиотерапия повышает риск на 10% от исходных 1–2%. Пациентки в перименопаузе, получающие химиотерапию совместно с тамоксифеном, имеют значительно более высокий риск развития тромбоза, чем пациентки на химиотерапии без тамоксифена

(2,8% против 0,8%). Пациентки в постменопаузе, принимающие химиотерапию и тамоксифен, находятся в большей зоне риска, чем пациентки, использующие только тамоксифен (8% против 2,3%) или просто находящиеся под наблюдением (8% против 0,4%). Ангибиторы ароматазы, такие как анастрозол, обладают меньшим тромбогенным влиянием по сравнению с тамоксифеном.

Исследования показали, что 5-флуороурацил, используемый у пациентов с колоректальным раком, обладает протромботическим эффектом за счет снижения концентрации протеина С, усиления протеолиза фибриногена и цитотоксичности в отношении эндотелия. L-аспарагиназа увеличивает риск тромбозов у пациентов с острым лимфобластным лейкозом с 4 до 14%, снижая при этом концентрацию фибриногена, протеинов С и S, антитромбина, плазминогена, факторов X и XI, а также повышая содержание факторов V и VIII в плазме крови. Платиносодержащие препараты повышают риск тромбоза у пациентов с опухолями яичников, шейки матки и легких. Протромботической активностью обладают также блеомицин, митомицин С и кортикостероиды. Глюкокортикоиды способны повышать концентрацию в крови факторов VII, VIII, XI и фибриногена.

D. Lechner et al. выявили, что цисплатин увеличивает апоптоз клеток эндотелия с повышением концентрации прокоагулянтных эндотелиальных микрочастиц, которые запускают генерацию тромбина в обход тканевого фактора [46].

Еще одним протромботическим механизмом химиотерапии является непосредственная гепатотоксичность, в результате которой в крови снижается концентрация естественных антикоагулянтов, в том числе протеинов С, S, антитромбина. Химиотерапия также ответственна за индукцию апоптоза опухолевых клеток и клеток хозяина, запуск выделения цитокинов, повышающих экспрессию и активность тканевого фактора.

Наряду с химио- и гормональной терапией, иммунотерапия также продемонстрировала свои протромботические свойства у онкологических больных. Так, терапия талидомидом, леналидомидом в сочетании с дексаметазоном сочеталась с выраженным увеличением риска тромботических осложнений. Механизм тромботического влияния до конца не ясен, обсуждаются возможные эндотелиотоксичность, приобретенная резистентность к протеину С, а также дисрегуляция мощного активатора тромбоцитов катепсина G.

Таргетная терапия. Антиангиогенный препарат бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело к СЭФР. Препарат используется в онкологии и уже заявил о своих протромботических свойствах в отношении развития артериального и венозного тромбозов, а также кровотечений [47]. Акситиниб — пероральный ингибитор рецептора тирозинкиназы на СЭФР и тромбоцитарных рецепторов фактора роста, который, как показали наблюдения, повышает риск развития мезентериальных тромбозов [48]. В систематическом обзоре было показано, что два других таргетных препарата — санитиниб и сорафениб — повышают риск именно артериальных, но не венозных тромбозов [49].

Гемопоэтические факторы роста. Терапия гемопоэтическими факторами роста имеет огромное значение в ведении онкологических больных. Препараты, стимулирующие эритропоэз (ПСЭ), используют при тяжелой анемии, гранулоцит-колониестимулирующие препараты (Г-КСП) и гранулоцит-макрофаг колониестимулирующие препараты (ГМ-КСП) незаменимы при нейтропении,

однако, как было показано, эти препараты увеличивают риск ВТЭ. Данные систематического обзора, включающего 27 рандомизированных исследований с участием 3287 онкологических пациентов, принимающих дарбепоедин или эпоэтин, демонстрируют повышенную частоту тромботических осложнений по сравнению с контрольной группой [50]. В исследовании на здоровых волонтерах Г-КСП значительно повышали агрегацию тромбоцитов.

Внутривенные катетеры. Давно известна взаимосвязь между внутривенной катетеризацией и тромбозом. Тромбозы у онкологических пациентов, ассоциированные с периферическим или центральным венозным катетером, зачастую могут быть бессимптомными, симптомы развиваются лишь у 12% пациентов [51]. Существует ряд факторов, способствующих развитию катетер-ассоциированных тромбозов у онкологических больных, к ним относятся: размер катетера (чем он больше, тем выше риск тромбоза); количество просветов (у многопросветных риск выше); место установки (чаще в левой половине тела); выбор позиции (выше риск при установке в периферические и центральную вену); материал катетера и способ его введения [52].

Оценка риска тромбоза у онкологических больных

471

По данным A.A. Khorana et al., у 4,1% госпитализированных онкологических пациентов развивается ВТЭ, у 3,4% — тромбоз глубоких вен, у 1,1% — тромбоз эмболия. Как было показано, риск зависел и от происхождения пациента: у афроамериканцев риск ВТЭ был выше (5,1%), у европейцев и испанцев — средний (4%), у азиатов — ниже среднего (3,3%). При раке поджелудочной железы риск достиг 8,1%, далее следовали другие интраабдоминальные неколоректальные раки (6,6%), рак яичников (5,6%), рак почки (5,6%) и миелома (5%). Реже всего ВТЭ отмечалась при заболеваниях головы и шеи (1,4%), раке простаты (1,9%) и раке молочной железы (2,3%). У пациентов на химиотерапии риск составлял 4,9%, без нее — 4%. Сопутствующие инфекционные заболевания, заболевания почек, легких, анемия, а также женский пол и гемотрансфузии повышали риск ВТЭ.

Большинство эпизодов ВТЭ происходит у онкологических пациентов на амбулаторном этапе, в связи с чем вопросы тромбопрофилактики имеют особое значение.

Учитывая повышенный риск тромбозов у пациентов с онкологическими заболеваниями, важна своевременная оценка системы гемостаза с прогнозированием риска. Этот риск строго персонифицирован. В течение последних лет для прогнозирования риска тромбоза у онкологических больных разработаны различные шкалы. Каждая из этих шкал (моделей стратификации риска) включает различные биологические и клинические факторы риска (описанные ранее), по-разному оценивая их клиническую значимость. В некоторых шкалах, таких как Khorana и PROTECT, используются основные клинические и лабораторные данные, в других необходимы сложновыполнимые и нестандартизированные тесты или генетическое тестирование. Примером таких шкал является Vienna с оценкой концентрации P-селектина и D-димера.

На данный момент с целью расчета риска тромбоза используются подсчет количества тромбоцитов (более 350), увеличение количества лейкоцитов (более 11), низкий гемоглобин (ниже 100), повышенная концентрация

Таблица 1. Модель расчета риска рак-ассоциированных тромбозов Khorana у амбулаторных пациентов на химиотерапии

Фактор риска	Балл
Источник опухоли: • очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок) • высокий риск (легкое, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички)	2 1
Количество тромбоцитов до химиотерапии — более 350 тыс./мкл	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии — более 11 тыс./мкл	1
Концентрация гемоглобина — менее 10 г/дл или использование препаратов стимуляторов гемопоэза	1
Индекс массы тела — более 35 кг/м ²	1

D-димера и фрагментов протромбина 1 + 2, повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ), повышение концентрации в плазме растворимой формы Р-селектина, фактора VIII, ТФ [53].

А.А. Khorana et al. разработали модель стратификации риска ВТЭ с использованием доступных клинических и лабораторных показателей у онкологических больных, принимающих химиотерапию амбулаторно [54] (табл. 1).

В модели учитываются пять факторов: тип или источник опухоли; количество тромбоцитов до начала химиотерапии — 350 тыс./мкл и выше; концентрация гемоглобина — до 10 г/дл; количество лейкоцитов — более 11 тыс./мкл; индекс массы тела (ИМТ) — 35 кг/м² и выше [55]. При подсчете риска 2 балла соответствуют опухолям

с крайне высокими рисками ВТЭ (рак желудка и поджелудочной железы), 1 бал — опухолям с высоким риском (рак легкого, лимфома, раки женских половых органов, яичек и мочевого пузыря), по 1 баллу отводится на каждый пункт в модели. Суммируя баллы, пациентов относят к группам низкого (0 баллов), среднего (1–2 балла) и высокого (3 балла и более) риска [56]. Приемлемость данной модели стратификации риска была позже подтверждена другими исследователями [57]. С. Ау et al. показали, что дополнительная оценка D-димера и Р-селектина повышает точность определения риска с использованием модели Vienna. Ограничением использования данной модели является недоступность в некоторых лабораториях реактивов, например, для определения Р-селектина. Другие модели представлены в табл. 2.

Таблица 2. Модели стратификации риска венозной тромбоземболии у онкологических больных

Шкала	Параметры для расчета
Шкала Khorana [58]	См. выше
Шкала Vienna [57]	Шкала Khorana +: • растворимый Р-селектин > 53,1 нг/л; • D-димер ≥ 1,44 мг/л
Шкала PROTECHT [59]	Шкала Khorana +: • платиносодержащая терапия; • гемцитабин
Шкала CONCO	Источник опухоли: • очень высокий риск — желудок и поджелудочная железа; • высокий риск — легкое, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички. Количество тромбоцитов до начала химиотерапии ≥ 350 × 10 ⁹ /л. Гемоглобин < 10 г/дл или использование стимуляторов эритропоэза. Количество лейкоцитов до начала химиотерапии > 11 × 10 ⁹ /л. Общесоматический статус ВОЗ ≥ 2
Шкала Tis-ONCO	Источник опухоли: • очень высокий риск — желудок, поджелудочная железа; • высокий риск — легкие, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички. Генетические факторы риска (герминальные полиморфизмы F5, F13 или SERPINA10). Индекс массы тела > 25 кг/м ² . Отягощенный ВТЭ наследственный анамнез
Шкала ONKOTEV	Шкала Khorana > 2. Метастатический рак. Отягощенный личный анамнез ВТЭ. Объективные признаки сосудистой компрессии или лимфостаз
Шкала COMPASS	Опухоли молочной железы, легких, яичников или колоректальный рак. Рак-ассоциированные факторы риска: • антрациклин или антигормональная терапия при раке молочной железы; • время с момента диагностики заболевания ≤ 6 мес; • центральный венозный катетер; • запущенная стадия рака. Предрасполагающие факторы риска: • сердечно-сосудистые факторы риска (≥ 2 заболевания периферических артерий, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение); • недавняя госпитализация в острой фазе заболевания; • личный анамнез, отягощенный ВТЭ. Концентрация тромбоцитов до начала терапии ≥ 350 × 10 ⁹ /л

У онкологических больных на фоне оперативного лечения риск ВТЭ повышен в 2 раза, а тяжелой тромбоэмболии — в 3 раза по сравнению с неонкологическими пациентами хирургического стационара.

Определение концентрации D-димера в диагностике венозной тромбоэмболии

Повышение концентрации D-димера в сочетании с клиническими критериями Wells без использования инструментальных методов эффективны в диагностике ВТЭ у неонкологических пациентов. Онкологические пациенты имеют исходно повышенные концентрации D-димера, что ограничивает его использование в диагностике ВТЭ, учитывая этот факт, в данный момент диагностика ВТЭ в онкологии прежде всего опирается на радиологические методы [60]. Однако в исследовании F. Posch et al. было показано, что неинформативным является однократное исследование D-димера, оценка этого показателя в динамике дает возможность прогнозировать возможные риски с высокой долей вероятности [61]. У пациентов с низким риском ВТЭ D-димер оставался стабильно повышенным весь период наблюдения, а у пациентов с эпизодами тромботических осложнений отмечался резкий подъем показателя, предшествующий тромбозу.

Заключение

Несмотря на то что связь между онкологическими заболеваниями и тромбозом определена давно, исследования патогенеза тромбоза при раке продолжают. Установлено, что воспаление и тромбообразование играют важную роль в метастазировании у онкологических пациентов.

Все это открывает новые горизонты для разработки современных инновационных стратегий лечения онкологических больных и увеличения выживаемости. Выживаемость у онкологических пациентов во многом зависит от показателей гемостаза в связи не только с возможным метастазированием, но и с риском тромбоза, который у таких пациентов сохраняется на долгие годы.

Таким образом, данная группа пациентов объединена онкологическими заболеваниями, которые аналогично

наследственной тромбофилии являются независимым фактором риска тромбоза и требуют тщательного подбора и длительного проведения противотромботической профилактики и терапии. Идентификация риска тромбоза на основании современных знаний о проблеме у каждого отдельного пациента, использование современных методов для оценки новых показателей, свидетельствующих о повышенном риске, подбор препаратов для пред- и послеоперационной противотромботической профилактики, а также длительной адекватной противотромботической терапии являются основной стратегией, которая, дополняя имеющиеся в арсенале онколога возможности хирургии, химио-, иммуно- и лучевой терапии, позволит повысить выживаемость онкологических больных.

Дополнительная информация

Финансирование работы. Исследования выполнены и их результаты опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. Е.В. Слуханчук — анализ и экспертная оценка информации статьи, поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных, систематизация и финальное редактирование обзора; В.О. Бицадзе — анализ и экспертная оценка информации статьи; А.Г. Тянь — поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных, систематизация и финальное редактирование обзора; Д.Х. Хизроева — поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных, поиск публикаций по теме статьи; М.В. Третьякова — поиск публикаций по теме статьи; А.Г. Солопова — поиск публикаций по теме статьи; Мэн Муян — поиск публикаций по теме статьи; И. Элалами — анализ и экспертная оценка информации статьи; Ж.-К. Гри — анализ и экспертная оценка информации статьи; Ай Джихан — поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных, систематизация и финальное редактирование обзора; А.Д. Макацария — анализ и экспертная оценка информации статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Invest.* 2009;27 (Suppl 1):63–74. doi: <https://doi.org/10.1080/07357900802656681>
- O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, et al. Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):305–311. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04114.x>
- Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2009;27:4848–4857 doi: <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283592331>
- Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer.* 2010;102:S2–S9. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605599>
- Chen N, Ren M, Li R, et al. Bevacizumab promotes venous thromboembolism through the induction of PAI-1 in a mouse xenograft model of human lung carcinoma. *Mol Cancer.* 2015;14:140. doi: <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0418-x>
- Granger JM, Kontoyiannis DP. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: a retrospective, single-institution study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 2009;115:3919–3923. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.24480>
- Blix K, Jensvoll H, Brækkan SK, Hansen J-B. White blood cell count measured prior to cancer development is associated with future risk of venous thromboembolism—the Tromsø study. *PLoS One.* 2013;8:e73447. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073447>
- Kim J-E, Lee N, Gu J-Y, et al. Circulating levels of DNA-histone complex and dsDNA are independent prognostic factors of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2015;135:1064–1069. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.03.014>
- Geddings JE, Hisada Y, Boulaftali Y, et al. Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2016;14:153–166. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13181>

10. Gardiner C, Harrison P, Belting M, et al. Extracellular vesicles, tissue factor, cancer and thrombosis—discussion themes of the ISEV 2014 Educational Day. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:26901. doi: <https://doi.org/10.3402/jev.v4.26901>
11. Stark K, Schubert I, Joshi U, et al. Distinct pathogenesis of pancreatic cancer microvesicle-associated venous thrombosis identifies new antithrombotic targets in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:772–786. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310262>
12. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. *Blood*. 2013;122:1873–1880. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460139>
13. Shindo K, Aishima S, Ohuchida K, et al. Podoplanin expression in cancer-associated fibroblasts enhances tumor progression of invasive ductal carcinoma of the pancreas. *Mol Cancer*. 2013;12:168. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-168>
14. Gagliano N, Celesti G, Tacchini L, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic ductal adenocarcinoma: Characterization in a 3D-cell culture model. *World J Gastroenterol*. 2016;22(18):4466–4483. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i18.4466>
15. Payne H, Ponomaryov T, Watson SP, et al. Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis. *Blood*. 2017;129:2013–2020. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742999>
16. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: An overview of mechanisms, risk factors, and treatment. *Cancers*. 2018;10:380. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers10100380>
17. Chrysanthopoulou A, Kambas K, Stakos D, et al. Interferon lambda1/IL-29 and inorganic polyphosphate are novel regulators of neutrophil-driven thromboinflammation. *The Journal of Pathology*. 2017;243:111–122. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4935>
18. Abdol Razak N, Elaskalani O, Metharom P. Pancreatic cancer-induced neutrophil extracellular traps: A potential contributor to cancer-associated thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):487. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18030487>
19. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532–1535. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
20. Von Brühl M-L, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–835. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20112322>
21. Brill A, Fuchs T, Savchenko A, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost*. 2012;10:136–144. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>
22. Leal AC, Mizurini DM, Gomes T, et al. Tumor-derived exosomes induce the formation of neutrophil extracellular traps: Implications for the establishment of cancer-associated thrombosis. *Sci Rep*. 2017;7:1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06893-7>
23. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade. *J Innate Immun*. 2018;10:414–421. doi: <https://doi.org/10.1159/000489829>
24. Lam FW, Cruz MA, Parikh K, et al. Histones stimulate von Willebrand factor release in vitro and in vivo. *Haematologica*. 2016;101:e277. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.140632>
25. McDonald B, Davis RP, Kim S-J, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood*. 2017;129:1357–1367. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-741298>
26. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1777–1783. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.242859>
27. Mauracher LM, Posch F, Martinod K, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16:508–518. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13951>
28. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 2018;10(436):eaan8292. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan8292>
29. Schedel F, Mayer-Hain S, Pappelbaum KI, et al. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020;33:63–73. doi: <https://doi.org/10.1111/pcmr.12818>
30. Teijeira Á, Garasa S, Gato M, et al. Cxcr1 and cxcr2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity. *Immunity*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.001>
31. Khizroeva J, Makatsariya A, Bitsadze V, et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14:132–147. doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>
32. Yang L-Y, Luo Q, Lu L, et al. Increased neutrophil extracellular traps promote metastasis potential of hepatocellular carcinoma via provoking tumorous inflammatory response. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13:1–15. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0836-0>
33. Makatsariya A, Slukhanchuk E, Bitsadze V, et al. COVID-19, neutrophil extracellular traps and vascular complications in obstetric practice. *J Perinat Med*. 2020;48(9):985–994. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0280>
34. White C, Noble SI, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): A prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e79–e88. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30215-1)
35. Grilz E, Mauracher LM, Posch F, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker for neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of mortality in patients with cancer. *Br J Haematol*. 2019;186:311–320. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15906>
36. Meier TR, Myers Jr DD, Wroblewski SK, et al. Prophylactic P-selectin inhibition with PSI-421 promotes resolution of venous thrombosis without anticoagulation. *Thromb Haemostas*. 2008;99:343–351. doi: <https://doi.org/10.1160/TH07-10-0608>
37. Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 2008;112:2703–2708. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-142422>
38. Kaur S, Kumar S, Momi N, et al. Mucins in pancreatic cancer and its microenvironment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:607–620. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.120>
39. Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood*. 2011;118:4015–4023. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-368514>
40. Muz B, de la Puente P, Azab F, et al. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia*. 2015;3:83. doi: <https://doi.org/10.2147/HP.S93413>
41. Di Virgilio F, Adinolfi E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene*. 2017;36:293–303. doi: <https://doi.org/10.1038/ncr.2016.206>
42. Hernandez C, Huebener P, Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene*. 2016;35:5931–5941. doi: <https://doi.org/10.1038/ncr.2016.104>
43. Yang X, Wang H, Zhang M, et al. HMGB1: a novel protein that induced platelets active and aggregation via Toll-like receptor-4, NF- κ B and cGMP dependent mechanisms. *Diagn Pathol*. 2015;10:134. doi: <https://doi.org/10.1186/s13000-018-0747-3>
44. Tadie J-M, Bae H-B, Jiang S, et al. HMGB1 promotes neutrophil extracellular trap formation through interactions with Toll-like receptor 4. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;304(5):L342–L349. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00151.2012>

45. Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: Strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist*. 2007;12(11):1361–1370. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-11-1361>
46. Lechner D, Kollars M, Gleiss A, et al. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2445–2452. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02788.x>
47. Keefe D, Bowen J, Gibson R, et al. Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: A review. *Oncologist*. 2011;16:432. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0271>
48. Rugo HS, Herbst RS, Liu G, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: Pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol*. 2005;23:5474–5483. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.192>
49. Choueiri TK, Schutz F, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2280–2285. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2757>
50. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: Results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):489–498. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji087>
51. Shivakumar SP, Anderson DR, Couban S. Catheter-associated thrombosis in patients with malignancy. *J Clin Oncol*. 2009;27:4858–4864. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6126>
52. Verso M, Agnelli G, Kamphuisen PW, et al. Risk factors for upper limb deep vein thrombosis associated with the use of central vein catheter in cancer patients. *Intern Emerg Med*. 2008;3(2):117–122. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-008-0125-3>
53. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119:648–655. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.27772>
54. Khorana AA. Cancer and coagulation. *Am J Hematol*. 2012;87 (Suppl 1):S82–S87. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.23143>
55. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902–4907. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.2586.2586>
56. Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(7):789–797. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.2586.2586>
57. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010;116:5377–5382. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270116>
58. Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res*. 2018;164:S70–S76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.036>
59. Verso M, Agnelli G, Barni S, et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: The Protecht score. *Intern Emerg Med*. 2012;7:291. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>
60. Sohne M, Kruij M, Nijkeuter M, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4:1042–1046. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-012-0784-y>
61. Posch F, Riedl J, Reitter E-M, et al. Dynamic assessment of venous thromboembolism risk in patients with cancer by longitudinal D-Dimer analysis: A prospective study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1348–1356. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14774>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Слуханчук Екатерина Викторовна, к.м.н. [*Ekaterina V. Slukhanchuk*, MD, PhD];

адрес: 119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2 [address: 2, Abrikosovsky pereulok, 119991, Moscow, Russia];

e-mail: beloborodova@rambler.ru, SPIN-код: 7423-8944, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор [*Victoria O. Bitsadze*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vikabits@mail.ru, SPIN-код: 5930-0859, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

Тян Анатолий Геннадьевич, к.м.н. [*Anatoly G. Tyan*, MD, PhD], e-mail: tag-75@mail.ru, SPIN-код: 6960-9405, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1659-4256>

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

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н. [*Maria V. Tretyakova*, MD, PhD]; e-mail: tretyakova777@yandex.ru, SPIN-код: 1463-0065, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

Солопова Антонина Григорьевна, д.м.н., профессор [*Antonina G. Solopova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: antoninasolopova@yandex.ru, SPIN-код: 5278-0465, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>

Муян Мен, аспирант [*Meng Muyang*, PhD Student]; e-mail: mmy88888@163.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8326-556X>

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>

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

Ай Сухан, профессор [*Cihan Ay*, MD, Professor]; e-mail: cihan.ay@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2607-9717>

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

О.С. Кобякова¹, В.И. Стародубов¹,
Н.Г. Куракова², Л.А. Цветкова²

¹Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации,
Москва, Российская Федерация

²Российская академия народного хозяйства и госслужбы при Президенте РФ,
Москва, Российская Федерация

Цифровые двойники в здравоохранении: оценка технологических и практических перспектив

Обоснование. Технологическое направление «цифровые двойники» (Digital Twins) входит в перечень главных стратегических технологических трендов 2019–2021 гг. В конце 2021 г. в Российской Федерации анонсирована инициатива, направленная на создание цифрового двойника в отечественной системе здравоохранения в рамках проекта по модернизации первичного звена. Цель исследования — обзор возможных способов применения технологии цифровых двойников в глобальной системе здравоохранения и в ее российском сегменте, а также построение патентного и публикационного ландшафтов для идентификации технологических и академических лидеров направления. **Методы.** Научометрический и патентный анализ. **Результаты.** Прослежены ключевые этапы развития тренда «цифровые двойники в здравоохранении». Согласно данным выполненного наукометрического и патентного анализа по приоритетному направлению «цифровые двойники в здравоохранении и медицине», Российская Федерация на конец 2021 г. занимает 35-е место в мире по удельному весу в общем числе статей в изданиях, индексируемых в WoS, и 20-е — в общем числе патентных заявок на изобретение, т.е. не входит в число 10 лидирующих стран. Цитируемость отечественных публикаций в интернационализованном сегменте существенно ниже среднего (нормированного) показателя, что не дает основания говорить о достижении отечественными центрами компетенций исследовательского превосходства и даже мирового уровня. **Заключение.** В качестве ключевых событий развития тренда в Российской Федерации следует отметить создание консорциума «Цифровое здравоохранение» в 2018 г., Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» в 2020 г. и инициативу Минздрава России в 2021 г. Представляется важным отметить, что главными мировыми акторами трансформации направления «цифровые двойники» в высокотехнологичное оборудование и услуги являются не научно-исследовательские центры, а компании, выступающие одновременно в роли квалифицированных заказчиков и бенефициаров реализуемых проектов полного инновационного цикла. Располагая огромными бюджетами на НИОКР и имея четкое целеполагание, именно эти участники процесса становятся главными драйверами технологического развития сектора здравоохранения, связанного с внедрением цифровых двойников. В связи с этим не может не вызывать обеспокоенность низкая активность российских компаний в закреплении полученных результатов патентами, что создает риски использования инновационных решений, созданных в отечественном секторе междисциплинарных исследований, в интересах зарубежных корпораций, идентифицированных в настоящем обзоре в качестве технологических лидеров.

Ключевые слова: цифровые двойники, концепция использования, здравоохранение, медицина, технологические лидеры, платформы, патентный ландшафт, публикационный ландшафт

Для цитирования: Кобякова О.С., Стародубов В.И., Куракова Н.Г., Цветкова Л.А. Цифровые двойники в здравоохранении: оценка технологических и практических перспектив. *Вестник РАМН.* 2021;76(5):476–487. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1717>

Обоснование

Выполняя Указ Президента РФ от 09.05.2017 № 203 «Стратегия развития информационного общества в РФ на 2017–2030 гг.» [1], Правительство РФ инициировало разработку программ, направленных на цифровизацию различных отраслей экономики. Для ускорения цифровизации здравоохранения в 2018 г. был учрежден национальный консорциум «Цифровое здравоохранение», одной из целей которого заявлена разработка цифрового двойника человека и соответствующих стандартов для его построения [2]. В 2020 г. в рамках реализации нацпроекта «Наука» создан Научный центр мирового уровня (НЦМУ) «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» [3]. В августе 2021 г. Минздрав России анонсировал инициативу, направленную на создание цифрового двойника в отечественной системе здравоохранения в рамках проекта по модернизации первичного звена. Вторая часть инициативы ведомства касается всей инфраструктуры здравоохранения и предлагает изменение формата общения медицинской организации с пациентом благодаря внесению всех данных о нем в единый цифровой ресурс [4].

Согласно расчетам PricewaterhouseCoopers, внедрение сервисов цифровых двойников в отечественном сегменте стационарной медицинской помощи позволит сэкономить до 2025 г. порядка 536 млрд руб., в частности: экономия на лечении хронических больных составит 160 млрд, перераспределение нагрузки медперсонала — 148 млрд, а оптимизация запасов медикаментов и оборудования — 228 млрд [5].

Аналитики компании Gartner включили технологическое направление «цифровые двойники» (Digital Twins) в перечень главных стратегических технологических трендов 2019 г., способных сформировать динамично растущие рынки [6]. В отчете «Цикл шумихи для поставщиков медицинских услуг, 2020» Gartner особо выделила тему «Цифровые двойники в здравоохранении», отметив взрывной интерес к технологии именно в этой отрасли [7]. По данным маркетингового исследования Digital Twin Market — Forecast to 2023, рынок цифровых двойников растет со среднегодовыми темпами 37,87% и к 2023 г. достигнет 15,66 млрд долл. США [8].

В Евросоюзе исследования, связанные с использованием технологии цифровых двойников в здравоохранении, были инициированы в ходе реализации 7-й Рамочной

программы Европейского союза по исследованиям и разработкам (2007–2013 гг.). Проект DISCIPULUS имел целью создание дорожной карты цифрового пациента как его виртуальной версии, названного руководителем проекта Ванессой Диаз «медицинским аватаром». Цифровую модель пациента следовало использовать для моделирования различных медицинских процедур с целью подбора оптимальных методов лечения реального человека. Конечный результат проекта представлялся следующим образом: после госпитализации пациента создается его виртуальный «близнец» (аватар), на котором проводится тестирование и моделирование различных типов лечения. После выздоровления пациент покидает госпиталь с набором носимых устройств контроля параметров здоровья либо других аналогичных устройств на базе медицинских сенсоров, используемых для мониторинга метрик в домашних условиях. При этом цифровой двойник пациента постоянно «обновляется», отображая процесс восстановления больного. Партнерами проекта DISCIPULUS выступили Университетский колледж Лондона (Великобритания), Университет Шеффилда (Великобритания), Ортопедический институт Риццоли (Италия) и Университет Помпеу Фабра (Испания). В отчете о результатах проекта была отмечена необходимость дополнительных комплексных и междисциплинарных прикладных исследований в области биомедицины, математики, биоинженерии и компьютерных наук, интеграции больших медицинских данных о пациентах, увеличения вычислительных мощностей для масштабного моделирования, а также значительных финансовых и временных ресурсов [9].

Цель настоящего исследования — обзор возможных способов применения цифровых двойников в глобальной

системе здравоохранения и в ее российском сегменте, а также построение патентного и публикационного ландшафтов для идентификации технологических и академических лидеров направления.

Концепция цифрового двойника в здравоохранении

Концепция цифрового двойника, которая первоначально называлась моделью зеркальных пространств, была предложена профессором Мичиганского университета Майклом Гривсом (Michael Grieves) еще в 2002 г. [10]. Ему же принадлежит и первое определение: цифровой двойник «содержит три основные части: физический продукт в реальном пространстве, виртуальный продукт в виртуальном пространстве и данные и информацию, которые объединяют виртуальный и физический продукт» [11]. Таким образом, цифровой двойник можно определить как компьютерный прообраз объекта реального мира, представляющий собой продукт виртуальной реальности, который благодаря накопленной информации и установленным алгоритмам может составлять прогнозы поведения своей физической копии, бизнес-процессов в режиме реального времени, а также корректировать и исправлять потенциальные сбои и погрешности [12]. Цифровые двойники нуждаются в постоянном вводе данных, касающихся представленной структуры или поведения оригинала, после чего могут обеспечить моделирование в режиме реального времени и обратную связь [13]. В здравоохранении двойники действуют как цифровая копия физического объекта или услуги, обеспечивая ее

477

O.S. Kobyakova¹, V.I. Starodubov¹, N.G. Kurakova², L.A. Tsvetkova²

¹ Federal Research Institute for Health Organization and Informatics,
Moscow, Russian Federation

² The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration,
Moscow, Russian Federation

Digital Twins in Healthcare: an Assessment of Technological and Practical Prospects

Background. The technological direction digital Twins is included in the list of the main strategic technological trends of 2019–2021. At the end of 2021, an initiative was announced in the Russian Federation aimed at creating a digital twin in the domestic healthcare system as part of the primary care modernization project. **Aims** — the purpose of the study is to review possible ways of using digital twins technology in the global healthcare system and in its Russian segment, as well as to build patent and publication landscapes to identify technological and academic leaders of the frontier. **Methods.** Scientometric and patent analysis. **Results.** The key stages of the development of the frontier “digital twins in healthcare” are traced. According to the data of the scientometric and patent analyses carried out in the priority direction “digital twins in healthcare and medicine”, the Russian Federation at the end of 2021 ranks 35th in the world in terms of specific weight in the total number of articles in publications indexed in WoS, and 20th in the world in terms of specific weight in the total number of patent applications for an invention, i.e. it is not among the 10 leading countries. The citation of domestic publications in the internationalized segment is significantly lower than the average (normalized) indicator, which does not give grounds to talk about the achievement of research excellence and even world-class domestic competence centers. **Conclusion.** The creation of the Digital Healthcare Consortium in 2018, the world-class Scientific Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare” in 2020 and the initiative of the regulator (Ministry of Health of Russia) in 2021 should be noted as key events in the development of the frontier in the Russian Federation. At the same time, it is important to note that the main global actors in the transformation of the digital twins frontier into high-tech equipment and services are not research centers, but companies acting simultaneously as qualified customers and beneficiaries of ongoing projects of a full innovation cycle. Having huge R&D budgets and having a clear goal setting, it is these participants in the process that become the main drivers of the technological development of the healthcare sector associated with the introduction of digital twins. In this regard, the absence of the direction of Russian companies on the patent landscape cannot but cause concern, which creates risks of using innovative solutions created in the domestic sector of interdisciplinary research in the interests of foreign corporations identified as technology leaders in this review.

Keywords: digital twins, concept of use, healthcare, medicine, technology leaders, platforms, patent landscape, publication landscape

For citation: Kobyakova OS, Starodubov VI, Kurakova NG, Tsvetkova LA. Digital Twins in Healthcare: an Assessment of Technological and Practical Prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(5):476–487. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/ramn1717>

мониторинг и оценку. Новое событие — возможность использования цифровых двойников для получения более или менее репрезентативного воспроизведения органов.

В здравоохранении термин «цифровой двойник» не является до настоящего времени строгим и устойчивым. В отсутствие методологии дифференциации понятий наряду с «цифровым двойником» используются «цифровой профиль пациента», «виртуальная модель пациента (органа)», «аватар пациента» и др. Если понимать термин как зонтичный для различных подходов и толкований, то цифровые двойники рассматриваются в качестве технологической основы для новых практик анализа данных о пациенте, моделирования и прогнозирования последствий широкого круга медицинских манипуляций [13]. Как утверждают К. Vrugnseels et al. [14], такие подходы к цифровым двойникам в медицине следуют инженерной парадигме, где отдельные физические артефакты сочетаются с цифровыми моделями, которые динамически отражают статус этих артефактов. Для того чтобы создать такие виртуальные модели человеческих органов или даже целого организма, необходима очень подробная биофизическая информация о человеке, обрабатываемая в течение длительного времени. Это может быть особенно актуально в случаях, когда цифровые двойники рассматриваются в качестве технологической основы развития персонализированной медицины. Сферы применения цифровых двойников быстро расширяются благодаря достижениям в области передачи данных в реальном времени, машинного обучения, технологий виртуальной и дополненной реальности.

По мнению экспертов, именно в системе здравоохранения цифровые двойники смогут полностью раскрыть свой потенциал [15–17] в контуре трех магистральных направлений, таких как: 1) развитие персонализированной медицины; 2) разработка и внедрение новых лекарственных препаратов и медицинских устройств; 3) координация всех бизнес-процессов медицинской организации (оптимизация загрузки коечного фонда, построение логистических цепочек, организация экосистемных партнерств и пр.).

Опрос 399 руководителей здравоохранения из 6 стран мира, проведенный консалтинговой компанией Accenture в 2021 г., показал, что 87% респондентов признают необходимость цифровых двойников для организации сетевого взаимодействия в стратегических экосистемных партнерствах, а 66% ожидают, что инвестиции возглавляемых ими организаций в разработку цифровых двойников многократно возрастут в течение следующих трех лет [18].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США в 2018 г. запустило программу по внедрению различных типов цифровых подходов для тестирования и мониторинга новых медицинских устройств и лекарств [19]. Кроме того, ведомство создает нормативную базу, позволяющую компаниям сертифицировать и продавать программное обеспечение как медицинское устройство [20]. Основная идея состоит в том, чтобы создать цифрового двойника для конкретного пациента из различных источников данных, включая лабораторные тесты, ультразвуковые обследования, данные устройств визуализации и генетических тестов. Также цифровые двойники могут оптимизировать программное обеспечение в кардиостимуляторах, автоматизированных инсулиновых помпах и новых приборах для исследований мозга [21].

Фармацевтические компании используют цифровых двойников для изучения побочных действий различных лекарственных средств, что может повысить безопасность отдельных лекарств и их комбинаций. К настоящему времени созданы базовые модели для 23 препаратов, расширение их перечня поможет сэкономить до 2,5 млрд долл., необходимых для разработки, тестирования, утверждения и запуска в производство новых лекарственных средств [22].

Некоторые исследователи сравнивают текущий статус технологии цифровых двойников с проектом расшифровки генома человека (Human Genome Project, HGP). По их мнению, потенциал развития тренда заслуживает формата согласованных международных исследовательских усилий в масштабе, сопоставимом с HGP [23].

Технологические лидеры направления «цифровые двойники в здравоохранении»

Обоснованность аналогии развития технологии цифровых двойников с историей расшифровки генома подерживается, с нашей точки зрения, в первую очередь тем обстоятельством, что в качестве главных драйверов, акторов и бенефициаров обоих технологических направлений выступили компании, оценившие рыночные перспективы нового технологического направления. Напомним, что реализация международного проекта «Геном человека» с бюджетом 3 млрд долл. началась в 1990 г., завершить проект предполагалось через 15 лет, т.е. примерно к 2005 г. [24]. Однако частная американская компания Celera менее чем за два года (1999–2000 гг.) достигла и превзошла результаты международного проекта, потратив на достижение его целей и задач всего 300 млн долл. частных инвестиций [25].

Аналогично в настоящее время драйверами в области разработки цифровых двойников в здравоохранении стали такие крупные компании, как IBM, Microsoft Corporation, General Electric, Oracle Corporation, PTC Inc., ANSYS Inc. [26]. Корпорация Google с использованием технологий искусственного интеллекта активно разрабатывает алгоритмы, способные анализировать медицинские изображения для диагностики заболеваний и анализировать цифровые записи для предсказания вероятности смерти. ИТ-гигант Alibaba начал использовать свою облачную и информационную инфраструктуру для решения задач диагностики широкого круга заболеваний, применяя технологии искусственного интеллекта (ИИ) для анализа изображений, полученных в ходе компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии [27]. Atlas Construction разработала платформу цифровых двойников с целью ускорения строительства медицинских учреждений. Сервис, созданный на базе платформы Oracle Cloud и приложения для управления жизненным циклом активов Primavera Unifier, помогает организовать и оптимизировать процессы проектирования, закупок и строительства [28].

Диверсификация бизнес-стратегий корпораций Google, Alibaba, Oracle, Microsoft, предполагающая использование накопленных больших данных для захвата рынка медицинского программного обеспечения, создала невиданную прежде конкуренцию между новыми и прежними ключевыми игроками рынка высокотехнологичного медицинского оборудования, такими как Siemens Healthineers, Philips и GE Healthcare, пытающимися сохранить преимущество над ИТ-гигантами [27].

Руководство Siemens Healthineers поставило амбициозную задачу превратиться в «GPS-здравоохранение» [27]. Компания в сотрудничестве с учеными Гейдельбергской кардиологической клиники при Университетском госпитале Гейдельберга (Германия) развернула масштабные исследования, имеющие цели создания цифрового двойника сердца для повышения эффективности медикаментозного лечения и моделирования сердечных катетерных вмешательств [29]. Для решения этой задачи Siemens Healthineers собрала базу данных из более 250 млн аннотированных МРТ-изображений и ЭКГ-измерений, отчетов и историй болезней, на основе которых команда университетской клиники создала 100 цифровых двойников сердец пациентов, лечившихся от сердечной недостаточности в течение шестилетнего проекта [27]. Использование цифровой модели сердца позволило минимизировать время постановки окончательного диагноза и подбора терапевтических схем. После достигнутого успеха в создании цифрового двойника сердца компания перешла к разработке цифровых двойников других органов, в том числе мозга [30].

Совместно с Университетом Южной Каролины Siemens Healthineers реализует проект, направленный на анализ процессов управления госпиталем, одной из целей которого является сокращение времени на лечение пациентов с инсультом [31]. Одновременно Siemens Healthineers работает с несколькими производителями вакцин, предлагая услуги по проектированию и тестированию различных конфигураций производственных линий. Цифровые двойники позволили компании спроектировать микрофлюидные производственные линии, масштабировать процессы и ускорить запуск промышленного производства с 1 года до 5 мес [32].

Цифровые модели, разработанные GE Healthcare Camden Group, помогают планировать койки, графики работы персонала и операционных, чтобы добиваться повышения качества медицинской помощи при минимизации расходов. Виртуализация управления больниц упрощает тестирование различных организационных решений и моделей оказания медицинской помощи с точки зрения ожидаемого экономического эффекта. Например, компания разработала модули для оценки влияния конфигурации коек на уровень ухода, оптимизации хирургических графиков, что позволяет менеджерам тестировать различные управленческие новации без необходимости запуска пилота. Десятки медицинских организаций уже используют эту платформу [26, 33].

Компания Philips сообщила о создании виртуального сердца, для решения этой задачи разработана специальная программа Philip HeartModel. Программа способна автоматически формировать 3D-модель камер сердца пациента на основании объединения множественных 2D-изображений, а также рассчитывать показатель объема перекачанной сердцем крови как важнейшего параметра оценки сердечной функции. Унифицированная модель получена на основе данных нескольких тысяч ультразвуковых исследований сердец различных форм и размеров и способна адаптироваться под уникальные ультразвуковые изображения сердца каждого пациента, что позволяет сформировать персонализированную модель органа [34]. Подобно Siemens Healthineers, компания Philips анонсирует создание цифрового двойника сердца, позволяющего точно прогнозировать эффективность назначаемой пациенту терапии на основании его персональных медицинских данных. Кроме того, Philips запустила программу профилактического обслуживания

медицинского оборудования, которая собирает данные с 15 тыс. медицинских устройств визуализации. Компания надеется, что цифровые двойники могут улучшить время безотказной работы и помочь инженерам настроить новое оборудование под нужды разных клиентов [35].

Однако не только крупные транснациональные компании, но и значительное количество стартапов предлагают сегодня решения цифровых двойников для здравоохранения. Например, европейский стартап FEops уже получил одобрение регулирующих органов и коммерциализировал платформу FEops Heartguide, которая сочетает в себе персональную для пациента цифровую модель сердца (с его анатомическим анализом) с возможностью выбора ИИ наиболее эффективных вариантов лечения структурных заболеваний органа [36].

В 2014 г. французская компания Dassault Systèmes запустила проект «Живое сердце» (Living Heart) для краудсорсинга виртуального двойника сердца человека. Проект развивался в формате международного сотрудничества с открытым исходным кодом для всех заинтересованных участников и объединил более 95 организаций по всему миру, включая исследователей, практикующих врачей, производителей устройств и регулирующие органы, объединенных миссией открытых инноваций для решения проблем здравоохранения [37]. Бостонская больница работает с цифровым двойником сердца компании Dassault Systèmes, чтобы улучшить планирование хирургических процедур и оценить их результаты. Цифровые двойники помогают генерировать форму манжеты между сердцем и артериями [38]. Проект «Живое сердце» в 2014 г. подписал соглашение о совместных исследованиях с FDA. Это был первый проект, в котором использовалась технология цифровых двойников, специально предназначенная для наблюдения за взаимодействием органа с лекарственными препаратами, что приведет к сокращению испытаний лекарственных средств на животных [37]. Еще один проект компании — «Живой мозг» — изучает методы лечения эпилепсии и позволяет отслеживать прогрессирование нейродегенеративных заболеваний реального мозга на его модели. Dassault Systèmes инициировала аналогичные проекты для разработки цифровых двойников легких, колен, глаз и других органов и систем [39].

Разработка инновационных лекарственных препаратов требует тестирования тысяч или миллионов молекул в контролируемой среде. Цифровой двойник лаборатории может автоматизировать процессы испытаний и повысить воспроизводимость результатов лабораторных экспериментов. Стартап Artificial привлек венчурное финансирование в размере 21,5 млн долл. от Microsoft и других инвесторов на разработку программного обеспечения для автоматизации лабораторий. Объем рынка таких решений оценивается в 10 млрд долл. [28].

Цифровой двойник Sim&Size французской компании Sim&Cure использует компьютерное моделирование *in silico* для визуализации размещения эндоваскулярных устройств, предназначенных для лечения внутричерепных аневризм. Применение оцифрованного изображения пациента, полученного с помощью трехмерной ротационной ангиографии, дает возможность врачу протестировать свои предоперационные стратегии, выбрав оптимальный вариант операционного вмешательства. Цифровые двойники могут выполнять моделирование менее инвазивных операций с использованием катетеров для установки уникальных имплантатов. Данные пациентов помогают настраивать симуляции, которые выполняются на встроенном пакете моделирования от Ansys [40].

Стартап Q Bio представил платформу цифрового двойника — Q Bio Gemini, которая автоматически отражает состояние человека на модели его цифрового двойника, выделяя наиболее важные изменения в его физиологии во всеобъемлющем резюме, которое может быть безопасно передано врачам и специалистам по всему миру. Это первая разработка, проецирующая всестороннее базовое состояние здоровья пациентов в масштабируемую виртуальную модель. Платформа сканирует все тело пациента за 15 мин без облучения или задержки дыхания, используя передовые вычислительные алгоритмы, которые для постановки диагнозов позволяют достигать более высокой точности, чем МРТ. Компания привлекла более 80 млн долл. инвестиций от Andreessen Horowitz, Kaiser Foundation Hospitals для расширения доступа к собственной платформе и передовым технологиям сканирования тел пациентов, которые обеспечивают управляемую данными, превентивную и более доступную профилактическую медицинскую помощь [41].

Приложение Healthcheck стартапа Babylon Health интегрирует медицинские данные пациента в его цифровом двойнике, которые впоследствии обрабатываются с использованием технологий ИИ. Приложение работает как с введенными вручную данными, такими как история болезни, отслеживание настроения пациента и симптомов, так и с автоматически поступающими данными фитнес- и носимых устройств, таких как Apple Watch. Цифровой двойник может предоставить базовую оперативную информацию или определить приоритеты и взаимодействие пациента с врачами [28].

Результаты

Патентный ландшафт, созданный технологиями цифровых двойников в медицине и здравоохранении

С целью уточнения конкурентного ландшафта, созданного технологией цифровых двойников в медицине

и здравоохранении, выполнен патентный анализ с использованием базы данных «ORBIT QUESTEL» и поискового образа (((digital twin+) or (Virtual twin+) or (digital D patient+) or (Virtual D Patient+) or avatar+ or (twin+ model)) F (medic+ or +health+ or surg+ or transplant+ or clinic+ or hospital+ or heart+ or lung+ or knee+ or (patient data) or (patient record+) or human+ or doctor+ or pharmacist+ or treatment or therap+ or oncolog+ or immune+ or drug+ or disease+ or cardio+ or nursing))/TI/AB/CLMS AND APD >= 2001

Обнаружено 2892 патентных документа, связанных с направлением «Цифровой двойник в медицине и здравоохранении», из которых 1152 приходится на уже выданные патенты (и патентные семьи), а 949 — на патентные заявки на изобретение. На рис. 1 отражена динамика патентования в исследуемой области техники, которая демонстрирует экспоненциальный рост начиная с 2017 г. Количество ежегодно подаваемых патентных заявок увеличилось в 10 раз (с 27 в 2017 г. до 276 в 2020-м). Отмеченный тренд сохраняется и в 2021 г.: количество патентных заявок на конец сентября 2021 г. уже достигло 299.

Обладателем самого объемного патентного портфеля, связанного с направлением «Цифровой двойник в медицине и здравоохранении», является компания IBM (40 патентных документов), немного уступают ей Microsoft Technology Licensing (36 патентных семейств) и Samsung Electronics (30 патентных семейств) (рис. 2).

В табл. 1 представлен топ-30 патентообладателей мира по направлению «Цифровой двойник в медицине и здравоохранении», в число которых включено всего четыре университета Китая. Ни одна российская компания или университет не вошли в перечень обладателей заметных коллекций патентов в этой области.

Наиболее широко исследования, направленные на создание цифровых двойников в здравоохранении, развернуты в Китае: в национальный патентный портфель этой страны вошло уже 970 патентных до-

480

Число патентных документов

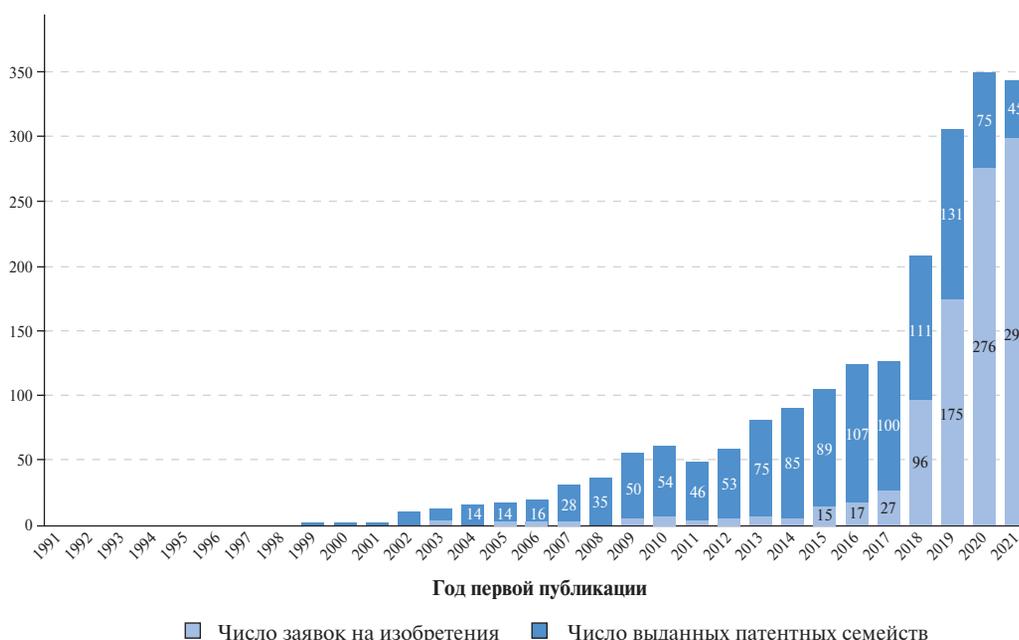


Рис. 1. Динамика патентной активности в мире по направлению «Цифровой двойник в медицине и здравоохранении» (по дате публикации).

Источник: БД ORBIT QUESTEL (данные актуальны на 21.09.2021).

Таблица 1. Топ-30 патентообладателей мира по направлению «Цифровой двойник в медицине и здравоохранении», 2000–2019 гг.

Правообладатель	Количество патентных семейств	Страна приоритета
IBM	40	США
Microsoft Technology Licensing	36	США
Samsung Electronics	30	Южная Корея
Tencent Technology Shenzhen	27	Китай
General Electric	24	США
Beijing Guangnian Wuxian Science & Technology	21	Китай
Philips	18	Нидерланды
Siemens Healthcare	16	Германия
Apple	15	США
Invention Science Fund I	15	США
Siemens	11	Германия
Intuit	11	США
Magic Leap	11	США
LG Electronics	10	США
Beihang University of Aeronautics & Astronautics	9	Китай
Huawei	9	Китай
Intel	9	США
Sony Interactive Entertainment	9	Япония
Beijing Baidu Netcom Science & Technology	8	Китай
Tongji University	8	Китай
Pingan Technology	7	Китай
Suzhou minxing Medical Information Technology	7	Китай
Verb Surgical	7	США
Canon Medical Systems	7	Япония
Sony	7	Япония
China University of Mining & Technology	6	Китай
Guangdong Oppo Mobile Telecommunications	6	Китай
Guangzhou Huya Technology	6	Китай
Xi'an Jiaotong University	6	Китай
Zhejiang University	6	Китай

481

Источник: БД ORBIT QUESTEL (данные актуальны на 21.09.2021).

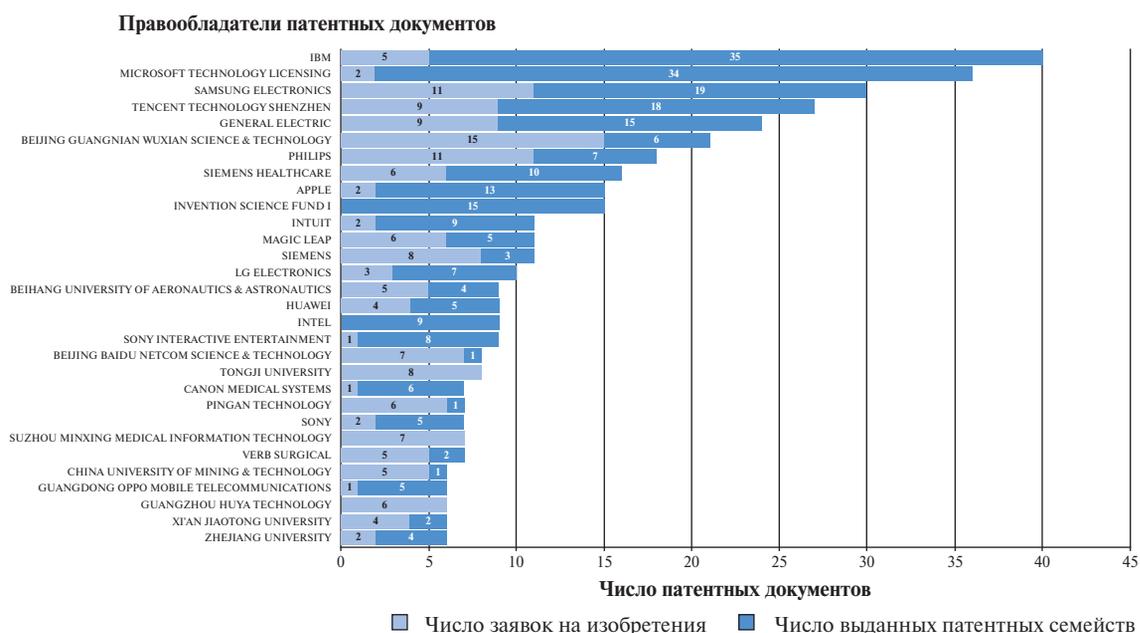


Рис. 2. Топ-30 ключевых игроков на мировом патентном ландшафте по направлению «Цифровой двойник в медицине и здравоохранении» (по дате публикации).

Источник: БД ORBIT QUESTEL (данные актуальны на 21.09.2021).

кументов. США немного уступают Китаю по числу патентов с национальным приоритетом (888) (рис. 3). Отрыв этих двух стран от всех остальных претендентов на технологическое лидерство характерен практически для любого нового тренда, появляющегося в последние 20 лет, и технологии цифровых двойников не стали исключением.

Данные, представленные на рис. 4, выступают иллюстрацией ограниченности временных ресурсов, которыми располагают страны, претендующие на новые рынки,

создаваемые алгоритмами цифровых двойников в контуре глобального здравоохранения. Охранные документы, выданные резидентам стран, захватывающих технологическое лидерство, закрывают не только отдельные технические решения в этой области, но и рыночные ниши, формируемые новыми технологиями.

Наиболее быстрорастущие тематические кластеры патентных документов, связанных с разработкой цифровых двойников для здравоохранения, а также терминологический ландшафт направления отражены на рис. 5.

Число патентных документов

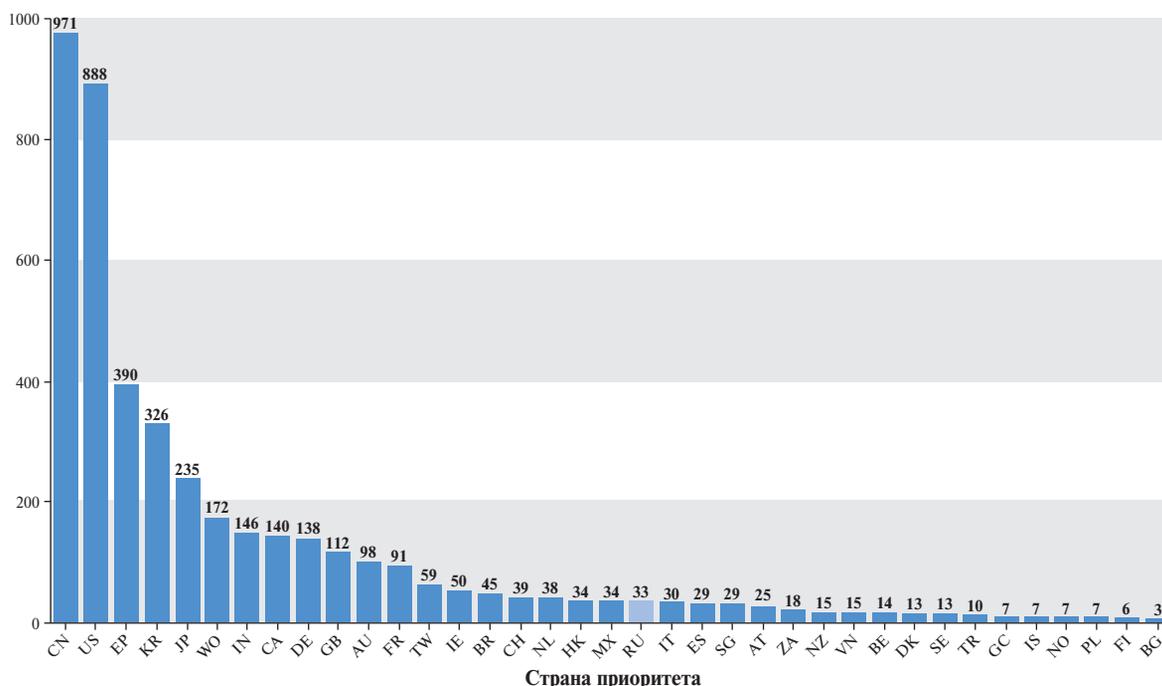


Рис. 3. Распределение патентов направления «Цифровой двойник в медицине и здравоохранении» по странам приоритета. Источник: БД ORBIT QUESTEL (данные актуальны на 21.09.2021).

Страна публикации

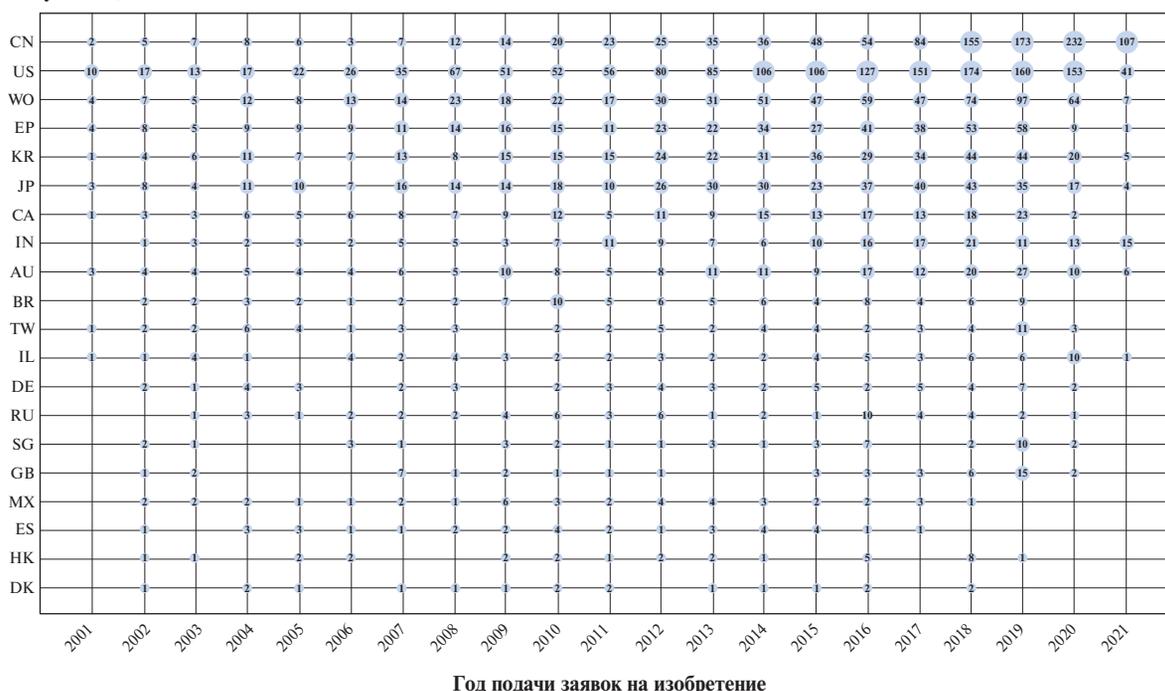


Рис. 4. Динамика патентования в странах приоритета по направлению «Цифровой двойник в медицине и здравоохранении». Источник: БД ORBIT QUESTEL (данные актуальны на 21.09.2021).

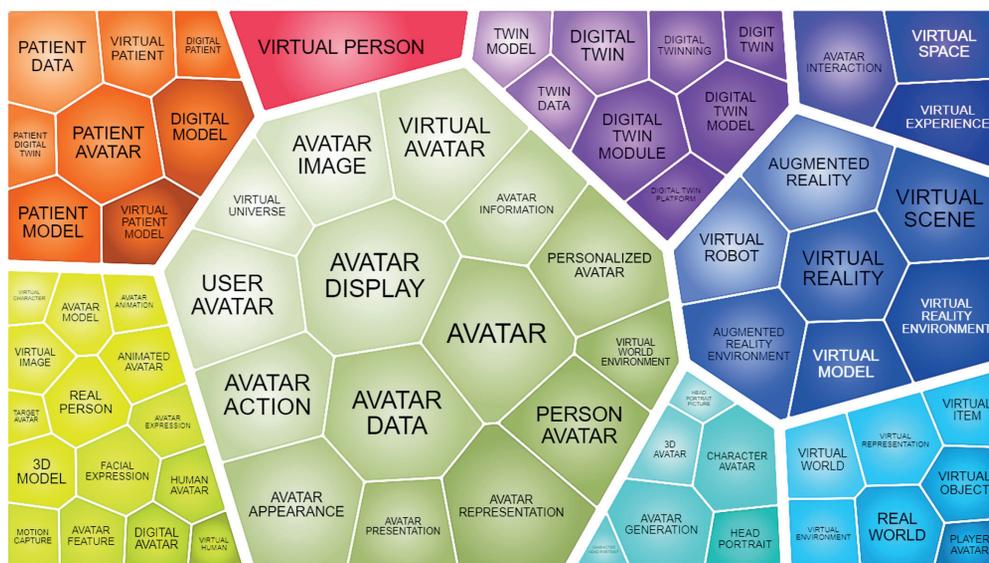


Рис. 5. Топ-50 концептуальных кластеров патентных документов, связанных с разработкой цифровых двойников для здравоохранения
 Источник: БД ORBIT QUESTEL (данные актуальны на 21.09.2021).

Публикационный ландшафт, созданный технологиями цифровых двойников в медицине и здравоохранении

Согласно данным выполняемого нами многолетнего мониторинга развития глобальной медицинской науки, в последние 15–20 лет все чаще появляются новые научные направления, локомотивом развития которых становится именно предпринимательский, а не академический сектор. К таким областям медицинской науки, с нашей точки зрения, следует отнести полногеномное секвенирование, тканевую инженерию, репрограммирование плюрипотентных стволовых клеток, технологии редактирования генома, а теперь и технологии цифровых двойников.

Выполненный наукометрический анализ за 2001–2021 гг. позволяет отметить факт сопоставимости публикационной и патентной активности (даже с некоторым преобладанием последней) в рамках данного направления, что характерно для трансформирующих направлений междисциплинарных исследований, обладающих

огромным коммерческим потенциалом. С использованием Web of Science Core Collection (WoS CC) и поискового образа удалось обнаружить 2413 релевантных публикаций. Для сформированной выборки характерны высокие показатели цитируемости: среднее число ссылок на документ составляет 11,5; индекс Хирша направления — 63; к высокоцитируемому сегменту (highly cited papers) относится 16 публикаций (рис. 6).

Динамика числа и цитируемости публикаций по направлению «Цифровые двойники в медицине и здравоохранении», представленная на рис. 6, позволяет отнести данное направление к одному из самых четко выраженных трендов медицинской науки по состоянию на конец 2021 г.: экспоненциальный рост публикационной активности начался в 2017 г. и сохраняется до сегодняшнего дня.

К числу стран, резиденты которых сформировали к 2021 г. самые объемные портфели публикаций, относятся США (35% проиндексированных в WoS CC документов), Великобритания и Германия (по 11%). Россия

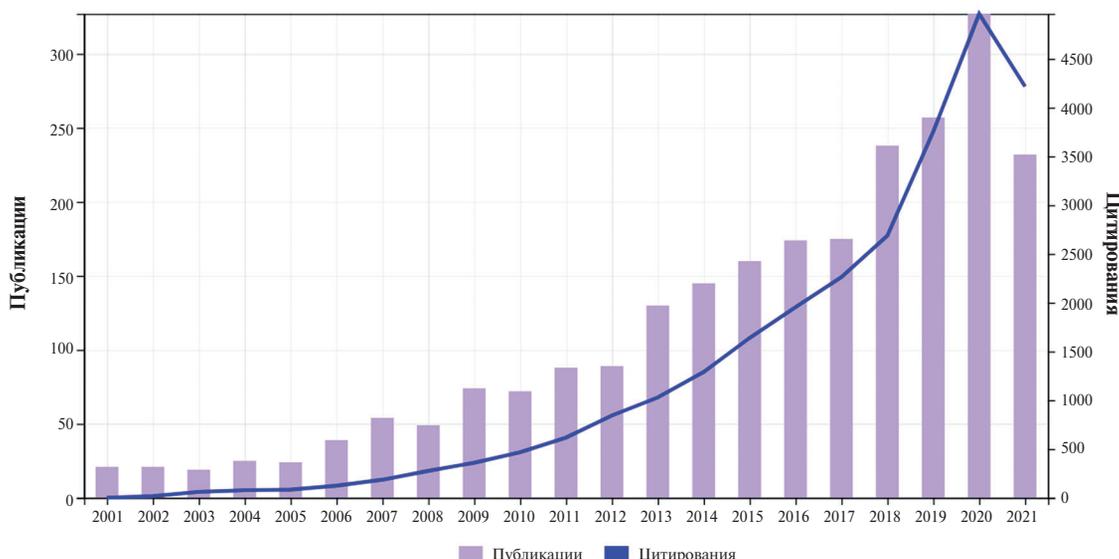


Рис. 6. Динамика числа и цитируемости публикаций по направлению «Цифровые двойники в медицине и здравоохранении», 2001–2021 гг.
 Источник: Web of Science™ Clarivate (данные актуальны на 22.09.2021).

занимает скромную 35-ю позицию с 12 публикациями резидентов (табл. 2). Обращает на себя внимание и тот факт, что Китай, уверенно лидирующий по объему национального портфеля патентов, по числу публикаций резидентов занимает несвойственное своему статусу технологического лидера мира 12-е место, что скорее всего обусловлено стратегией страны по олигополизации создаваемых рыночных ниш, не предполагающей раскрытие коммерчески значимых решений и алгоритмов.

Перечень организаций, подготовивших к 2021 г. наибольшее количество публикаций по цифровым двойникам в медицине и здравоохранении, с нашей точки зрения, выглядит нетрадиционно для трендов медицинских наук, оформившихся в последнее десятилетие: лидирующие позиции занимают не только американские университеты Лиги плюща (у Гарвардского университета — 5-е место в рейтинге, у Стэнфордского — 15-е), а университет Лондона (1-е место, 72 публикации), Каролинский институт (Швеция) (3-е место, 55 публикаций), что косвенным образом указывает на значимость не столько академической школы, сколько способности университета быстро организовать междисциплинарное исследование. Сформулированное нами предположение поддерживается и фактом появления новой формулировки аффилиации, которая указывается в публикациях, посвященных созданию цифровых двойников для здравоохранения. Речь идет об указании на университетские экосистемы (т.е. на консорциумы университетов штатов США), такие как University of California System, State University System of Florida, Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education (PCSHE), University of Texas System (табл. 3).

Статьи отечественных авторов пока мало заметны среди публикаций по направлению «Цифровые двойники в медицине и здравоохранении». Удалось обнаружить всего 12 публикаций с аффилиацией российских организаций, проиндексированных в WoS CC за 2001–2021 гг., ни одна из которых не относится к высокоцитируемому сегменту. Среднее число цитирований отечественных публикаций составляет всего 0,5 при нормированном показателе 11,5; а индекс Хирша данного кластера публикаций — 1 при нормированном показателе 63 (табл. 4).

Несмотря на скромное отражение российских исследований по использованию технологии цифровых двойников в медицине и здравоохранении в интернационализированном публикационном пространстве, можно говорить о довольно динамичном развитии этого направления в отдельных отечественных центрах компетенций.

Как уже отмечалось, в Первом медицинском университете им. И.М. Сеченова создан научный центр «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», одна из задач которого связана с разработкой прототипа цифрового двойника для ранней диагностики и прогнозирования развития онкологических и кардиологических заболеваний: рака легких и почек и колоректального рака, гипертонической и ишемической болезни сердца. Специалисты Центра разработали подходы к созданию прототипов моделей цифровых двойников, основанных на принципах персонализированного моделирования заболевания. В НЦМУ ведется активная работа по созданию системы биостатистической платформы для доклинических исследований в области кардиологии и онкологии [42].

В Центре «Компьютерный инжиниринг и цифровое производство» Самарского политехнического института в 2018 г. разработан цифровой двойник сердечно-сосудистой системы. Подходы и принципы моделирования

Таблица 2. Рейтинг стран по объемам портфеля публикаций по направлению «Цифровые двойники в медицине и здравоохранении», 2001–2021 гг.

Страна	Число публикаций, проиндексированных в WoS CC
США	855
Великобритания	266
Германия	258
Канада	164
Италия	132
Франция	129
Австралия	111
Нидерланды	110
Швейцария	96
Испания	91
Швеция	77
Китай	67
Бельгия	58
Япония	53
Польша	42
Южная Корея	42
Австралия	38
Греция	38
Новая Зеландия	33
Индия	27
Португалия	26
Норвегия	25
Шотландия	25
Турция	25
Израиль	24
Бразилия	23
Сингапур	21
Дания	20
Ирландия	19
Финляндия	17
Тайвань	17
Румыния	15
Саудовская Аравия	15
Уэльс	14
Россия	12
Чешская Республика	12
Сербия	12
Таиланд	12
Иран	10
Аргентина	9

Источник: WoS CC (данные актуальны на 22.09.2021).

Таблица 3. Рейтинг топ-25 организаций по публикационной активности по направлению «Цифровые двойники в медицине и здравоохранении», 1 января – 22 сентября 2021 г.

Аффилиация	Число публикаций, проиндексированных в WoS CC
University of London	72
University of California System	60
Karolinska Institutet	55
State University System of Florida	49
Harvard University	44
University College London	39
University of Toronto	37
Centre National De La Recherche Scientifique (CNRS)	36
King's College London	36
Ruprecht Karls University Heidelberg	34
Maastricht University	33
Pennsylvania Commonwealth System of Higher Education (PCSHE)	33
McGill University	31
University of Southern California	31
Stanford University	30
University of Texas System	30
Institut National De La Sante Et De La Recherche Medicale (INSERM)	29
University of Munich	29
University of North Carolina	29
Assistance Publique Hopitaux Paris (APHP)	28
University of Pittsburgh	27
Imperial College London	26
Johns Hopkins University	26
University of Florida	26
Monash University	25

Источник: WoS CC (данные актуальны на 22.09.2021).

процессов гидродинамики, воплощенные в компьютерных 3D-моделях, перенесены на биологические объекты. Созданный цифровой двойник сердца может быть использован для научно обоснованных решений при планировании операций, позволяет интегрироваться с сервисами телемедицины, записывать в электронную медицинскую карту визуальную информацию, прогнозировать физическое состояние пациента без его физического присутствия.

В Зеленоградском инновационно-технологическом центре (ЗИТЦ) при НИУ «МИЭТ» для получения виртуальной модели сердца и клапанов с турбонасосами прямого тока крови с 2012 г. ведутся работы по созданию цифрового двойника сердца и крупных сосудов, персонализированных для каждого пациента. Модели строятся с использованием программного обеспечения ANSYS Fluent. Результаты работ внедрены в Национальном медицинском исследовательском центре сердечно-сосуди-

Таблица 4. Динамика публикационной активности по направлению «Цифровые двойники в медицине и здравоохранении» в России и в мире, 1 января – 22 сентября 2021 г.

Год	Количество публикаций	
	В мире	Резидентов России
2001	21	0
2002	21	0
2003	19	0
2004	25	0
2005	24	0
2006	39	0
2007	54	0
2008	49	0
2009	74	0
2010	72	0
2011	88	1
2012	89	0
2013	130	1
2014	145	0
2015	160	0
2016	174	2
2017	175	0
2018	238	1
2019	257	1
2020	327	3
2021	232	3

Источник: WoS CC (данные актуальны на 22.09.2021).

стой хирургии им. А.Н. Бакулева и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского [12].

Заключение

Прогноз широкого внедрения цифровых двойников в практику здравоохранения в среднесрочной перспективе не вызывает сомнения. Появление прижизненного цифрового двойника пациента может стать технологическим фундаментом персонализированной и превентивной медицины и ускорить принятие общего стандарта обмена медицинскими данными.

В течение 10-летнего периода (2008–2017 гг.) выполнены масштабные исследовательские проекты по разработке алгоритмов цифровых двойников медицинского назначения, в процесс трансляции их результатов в практическое здравоохранение включились регуляторы, возникло сетевое взаимодействие всех участников и бенефициаров развития тренда (исследовательских центров, госпиталей, компаний, производителей медицинского оборудования и информационных сервисов), определились технологические лидеры и ключевые участники новых рыночных ниш.

По приоритетному направлению «цифровые двойники в здравоохранении и медицине» Российская Федерация на конец 2021 г. занимает 35-е место в мире по удельному весу в общем числе статей в изданиях,

индексируемых в WoS; 20-е — в общем числе заявок на выдачу патента на изобретение. Цитируемость отечественных публикаций в интернационализированном сегменте существенно ниже среднего (нормированного) показателя, что не дает основания говорить о достижении отечественными центрами компетенций исследовательского превосходства и мирового уровня.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственных заданий ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России и РАНХиГС при Президенте РФ.

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

Участие авторов. О.С. Кобякова — постановка цели и задачи исследования, анализ полученных данных и формулировка заключения; В.И. Стародубов — концептуальный дизайн исследования, анализ современной научно-технологической политики; Н.Г. Куракова — разработка поисковых образов направления и методологии построения патентного и публикационного ландшафта; Л.А. Цветкова — наукометрический и патентный анализ. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, одобрили окончательную редакцию статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента РФ от 9 мая 2017 г. № 203 «О Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017–2030 годы». Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71570570/>
2. В России создан консорциум «Цифровое здравоохранение». Министерство цифрового развития, связи и массовых коммуникаций Российской Федерации. Available from: <https://digital.gov.ru/ru/events/37934/>
3. Татьяна Голикова провела заседание Совета по государственной поддержке создания и развития научных центров мирового уровня. Правительство России. 28.08.2020. Available from: <http://government.ru/news/40291/>
4. В РФ намерены создать «цифрового двойника» системы здравоохранения. Interfax.ru, 31.08.2021. Available from: <https://www.interfax.ru/russia/787585>
5. Цифровые двойники в здравоохранении. Zdrav.expert, 2021. Available from: <https://zdrav.expert/index.php>
6. Top 10 Strategic Technology Trends for 2019: Digital Twins. Gartner Research, 13 March 2019. Available from: <https://www.gartner.com/en/documents/3904569/top-10-strategic-technology-trends-for-2019-digital-twin>
7. Craft L, Jones M. Hype Cycle for Healthcare Providers, 2020 // Gartner, 05.08.2020. Available from: <https://www.gartner.com/en/documents/3988462>
8. Digital Twin Market Growing at 37.87% CAGR to 2023 led by Electronics and Electrical/Machine Manufacturing Industry. 06.09.2017. Available from: <https://markets.businessinsider.com/news/stocks/digital-twin-market-growing-at-37-87-cagr-to-2023-led-by-electronics-and-electrical-machine-manufacturing-industry-1002344484>
9. Erol T, Mendi AF, Doğan D. The Digital Twin Revolution in Healthcare. Conference: 2020 4th International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies (ISMSIT). IEEE. 2020. URL: https://www.researchgate.net/publication/347023987_The_Digital_Twin_Revolution_in_Healthcare. doi: <https://doi.org/10.1109/ISMSIT50672.2020.9255249>
10. Grieves M. Origins of the Digital Twin Concept. Florida Institute of Technology. 2016. doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26367.61609>
11. Grieves M. Digital Twin: Manufacturing Excellence through Virtual Factory Replication. LLC, 2014.
12. Прохоров А., Лысачев М. *Цифровой двойник. Анализ, тренды, мировой опыт* / науч. ред. А. Боровков. — М.: АльянсПринт, 2020. — 401 с. [Prohorov A, Lysachev M. *Cifrovoy dvojniki. Analiz, trendy, mirovoj opyt* / науч. ред. А. Боровков. Moscow: Al'yansPrint; 2020. 401 p. (In Russ.)]
13. Braun M. Represent me: please! Towards an ethics of digital twins in medicine. *J Med Ethics*. 2021;47:394–400. doi: <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-106134>
14. Bruynseels K, Santoni de Sio F, van den Hoven J. Digital twins in health care: Ethical implications of an emerging engineering paradigm. *Front Genet*. 2018;9:31. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00031pmid>
15. Cearley D, Burk B. Top 10 Strategic Technology Trends for 2019. Gartner, Inc. 15.10.2018. Available from: <https://www.tadviser.ru/images/6/6b/3891569-top-10-strategic-technology-trends-for-2019.pdf>
16. Лисогор Д. Виртуальные органы для спасения реальных жизней. Эксперт — о перспективах цифровых двойников. RUSBASE, 17.04.2020. Available from: <https://rb.ru/opinion/digital-twins/>
17. Lutz A, Pfeiffer D. Humanizing medtech: The dawn of a digital twin. Siemens-Healthineers, 31.08.2021. Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/perspectives/humanizing-medtech>
18. Accenture Digital Health Technology Vision 2021. Accenture. 2021. Available from: https://www.accenture.com/_acnmedia/PDF-156/Accenture-Digital-Health-Tech-Vision-2021.pdf#zoom=40
19. Transforming FDA's Approach to Digital Health: Speech by Scott Gottlieb, M.D. 26.04.2018. FDA, 2018. URL: <https://www.fda.gov/news-events/speeches-fda-officials/transforming-fdas-approach-digital-health-04262018>
20. Software as a Medical Device (SaMD). FDA. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/software-medical-device-samd>
21. Wiggers K. Unlearn.ai raises \$12 million to accelerate clinical trials with “digital twins”. VentureBeat. 20.04.2020. Available from: <https://venturebeat.com/2020/04/20/unlearn-raises-12-million-to-accelerate-clinical-trials-with-digital-twins/>
22. Sahli-Costabal F, Seo K, Ashley E, Kuhl E. Classifying drugs by their arrhythmogenic risk using machine learning. *Biophys J*. 2020;118(5):1165–1176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2020.01.012>
23. Björnsson B, Borrebaeck C, Elander N, et al. Digital twins to personalize medicine. *Genome Med*. 2019;12(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0701-3>
24. Human Genome Project Information Archive 1990–2003. URL: https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/index.shtml
25. Чумаков П.М. Выход за пределы возможного: проект «Геном человека». — *Человек*. — 2012. — № 1. — С. 55–63. [Chumakov PM. Going beyond what is possible: the Human Genome Project. *Human*. 2012;(1):55–63. (In Russ.)]
26. Healthcare solution testing for future. Digital Twins in healthcare. Available from: <https://www.dr-hempel-network.com/digital-health-technology/digital-twins-in-healthcare/>
27. The 3D printed “digital twin” of your heart that could save your life: AI system lets surgeons simulate surgery. Daily Mail Online, 01.09.2018. Available from: <https://www.dailymail.co.uk/>

- sciencetech/article-6117623/Medtech-firms-gets-personal-digital-twins.html
28. George Lawton. 21 ways medical digital twins will transform healthcare. VENTUREBEAT, 04.07.2021. Available from: <https://venturebeat.com/2021/07/04/21-ways-medical-digital-twins-will-transform-healthcare/>
 29. Solutions for individual patients (siemens-healthineers.com). Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/perspectives/mso-solutions-for-individual-patients.html>
 30. Background Information. Erlang, Nov. 2018. Available from: www.siemens-healthineers.com (accessed: 24.09.2020).
 31. Cindy Abole a year later: MUSC, Siemens Healthineers partnership shows progress. MUSC, 23.08.2019. Available from: <https://web.musc.edu/about/news-center/2019/08/23/a-year-later-musc-siemens-healthineers-partnership-shows-progress>
 32. Siemens tech accelerates vaccine production. Siemens USA. Available from: <https://new.siemens.com/us/en/company/press/siemens-stories/usa/digitalized-medicine-siemens-tech-accelerates-vaccine-production.html>
 33. Digital Twin — How to design and execute smart healthcare models. GE Healthcare Command Centers. Available from: <https://www.gehccommandcenter.com/digital-twin>
 34. Cardiac 3D chamber quantifications driven by advanced automation. Available from: <https://www.usa.philips.com/healthcare/resources/feature-detail/ultrasound-heartmodel>
 35. The rise of the digital twin: How healthcare can benefit. Philips, 30.08.2018. Available from: <https://www.philips.com/a-w/about/news/archive/blogs/innovation-matters/20180830-the-rise-of-the-digital-twin-how-healthcare-can-benefit.html>
 36. FEops HEARTguide combines digital twins and AI to revolutionize structural heart planning. FEops, 27.05.2021. Available from: <https://www.feops.com/src/Frontend/Files/MediaLibrary/13/feops-press-release-20210527-final.pdf>
 37. Dassault Systèmes' Living Heart Project Reaches Next Milestones in Mission to Improve Patient Care. Dassault Systèmes, 18.10.2017. Available from: <https://www.3ds.com/press-releases/single/dassault-systemes-living-heart-project-reaches-next-milestones-in-mission-to-improve-patient-car/>
 38. Greenlaw E. Utilizing engineering tools from the aerospace industry to repair hearts — Boston Children's Answers. Boston Childrens Hospital, 21.07.2020. Available from: <https://answers.childrenshospital.org/aerospace-tools-repair-hearts/>
 39. Виртуальные органы и испытание лекарств: цифровые двойники в медицине // РБК. 2021. Available from: <https://trends.rbc.ru/trends/industry/613b35369a7947506473665e>
 40. Sim & Size. Available from: <https://sim-and-cure.com/simsize/>
 41. Q Bio Announces First Clinical “Digital Twin” Platform and Novel Whole-Body Scanner, and Major Investment from Kaiser Foundation Hospitals. Business Wire. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20210429005437/en/Q-Bio-Announces-First-Clinical-%E2%80%9CDigital-Twin%E2%80%9D-Platform-and-Novel-Whole-Body-Scanner-and-Major-Investment-From-Kaiser-Foundation-Hospitals>
 42. Возможности цифровых двойников в медицине обсудили в Академии наук. Научная Россия, 08.06.2021. Available from: <https://scientificrussia.ru/articles/funktsii-tsifrovyyh-dvoynikov-v-mediticine-obsudili-v-akademii-nauk>
 43. Дмитрий Чернышенко провел первое заседание Правительственной комиссии по научно-технологическому развитию. Правительство России, 23.09.2021. Available from: <http://government.ru/news/43330/>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кобякова Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор [*Olga S. Kobyakova*, MD, PhD, Professor]; адрес: 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11 [address: 11, Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russia]; e-mail: kobyakovaos@mednet.ru, SPIN-код: 1373-0903, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

Стародубов Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir I. Starodubov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: starodubov@mednet.ru, SPIN-код: 7223-9834, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

Куракова Наталия Глебовна, д.б.н. [*Natalia G. Kurakova*, PhD in Biology]; e-mail: kurakova-ng@ranepa.ru, SPIN-код: 5741-6679, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-6420>

Цветкова Лилия Анатольевна, к.б.н. [*Liliya A. Tsvetkova*, PhD in Biology]; e-mail: tsvetkova-la@ranepa.ru, SPIN-код: 8668-9347, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9381-4078>

В.В. Нероев¹, М.В. Зуева¹, И.В. Цапенко¹,
Ю.А. Бубеев², О.М. Манько², А.Е. Смолевский²,
А.М. Алескерев², М.А. Грачева³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца,
Москва, Российская Федерация

² Институт медико-биологических проблем, Москва, Российская Федерация

³ Институт проблем передачи информации РАН им. А.А. Харкевича, Москва, Российская Федерация

Функциональная активность сетчатки и зрительные вызванные корковые потенциалы при моделировании факторов космического полета в условиях четырёхмесячной изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания

488

Обоснование. Искусственная среда замкнутого пространства вызывает снижение функционального резерва центральной нервной системы и может влиять на здоровье человека и успешность космических миссий. В решении этой проблемы одной из актуальных задач является изучение механизмов адаптации, приспособляющих функционирование зрительной сенсорной системы к условиям действия факторов экстремальной среды. **Цель исследования** — получить новые объективные данные о закономерностях изменения функциональной активности зрительной системы при длительном нахождении человека в экстремальных условиях среды обитания. **Методы.** До и после 4-месячного изоляционного эксперимента с имитацией полета на Луну проводили электрофизиологическое исследование шести практически здоровых членов экипажа с регистрацией комплекса электроретинограмм (ЭРГ) и зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВП) на реверсивный паттерн по международным стандартам ISCEV. В динамике на борту оценивали скорректированную монокулярную остроту зрения (МОЗ). **Результаты.** После окончания эксперимента в среднем по группе отсутствовали статистически значимые изменения МОЗ и функциональной активности сетчатки и зрительной коры по сравнению с исходными данными. Однако были выявлены индивидуальные изменения со стороны ритмической ЭРГ и редукция ЗВП на мелкие паттерны, стимулирующие парвоцеллюлярный канал зрительной системы, у трех испытуемых. Отмеченные изменения ассоциированы с более высоким зрительно напряженным трудом и физической активностью этих членов экипажа и с индивидуальной реакцией на депривацию сна у пилотов, наделенных повышенной ответственностью. **Заключение.** Четырёхмесячная изоляция с имитацией космической миссии не вызвала значимых изменений функциональной активности сетчатки и зрительных путей у здоровых членов экипажа. Выявлены индивидуальные различия ЗВП ответов парвоцеллюлярной зрительной системы, которые могут отражать высокий уровень психофизиологической адаптации и стрессоустойчивости у физически активных членов экипажа.

Ключевые слова: изоляция, космические полеты, электроретинография, зрительные вызванные потенциалы, адаптация, экстремальные условия

Для цитирования: Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Бубеев Ю.А., Манько О.М., Смолевский А.Е., Алескерев А.М., Грачева М.А. Функциональная активность сетчатки и зрительные вызванные корковые потенциалы при моделировании факторов космического полета в условиях четырехмесячной изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания. *Вестник РАМН.* 2021;76(5):488–496. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1323>

Обоснование

Успешность космических миссий при длительных полетах за пределы низкой околоземной орбиты зависит от преодоления многих проблем и связана не только с новыми техническими достижениями, но и с возможностью прогнозирования поведения и производительности человека в сложной среде обитания. В настоящее время существует значительный пробел в понимании факторов, влияющих на адаптационные возможности человека, его поведение и в итоге — на успех всей миссии [1]. Наиболее ценные знания о факторах, от которых зависят производительность и здоровье членов экипажа, могут быть получены при проведении исследований непосредственно в процессе космических полетов, однако возможности

таких исследований на борту космических станций крайне ограничены временными и техническими рамками. Учитывая это, бесценным является опыт человека, полученный на Земле в условиях, приближенных или имитирующих условия космических полетов.

Несмотря на то что лабораторные исследования не связаны тесно с реальной средой, с которой сталкивается человек в космосе, наземные исследования представляют полезную информацию о динамике физиологических и психофизиологических функций у членов экипажей до и после полетов или до и после нахождения человека в специфических условиях на Земле. Наиболее ценны результаты исследований, проведенных непосредственно во время выполнения наземных экспериментов. Полагают, что наземные экспедиции с длительной естествен-

ной изоляцией участников миссий, такие как пещерные [1] и антарктические экспедиции [2], и другие условия экспериментов предлагают уникальные возможности для исследований. Они разделяют некоторые физические и психологические проблемы космического полета [3] и способствуют получению новых знаний об адаптационных возможностях человека и повышению производительности и безопасности его работы в экстремальных условиях как на Земле, так и в космосе. В частности, исследования полярных экспедиций выявили у участников арктических миссий симптомы, схожие с теми, которые испытывает экипаж в космосе, например нарушение сна, снижение когнитивных функций, напряжение в межличностных отношениях и конфликты [4, 5].

Хроническая социальная изоляция оказывает негативное влияние на психическое здоровье человека, например, ее часто связывают с депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством (цит. по: [6]). Одиночество или ограниченное социальное общение может нанести вред как психическому, так и физическому здоровью. В социальной изоляции люди менее способны справляться со стрессовыми ситуациями и чаще испытывают депрессию. Они могут иметь проблемы с обработкой информации, что, в свою очередь, может явиться причиной трудностей с принятием решений, хранением информации и извлечением ее из памяти. Воздействие социальной изоляции усиливается, когда люди помещаются в физически изолированную среду, которая индуцирует негативные психологические последствия, включая значительное повышение тревожности и снижение способ-

ности мыслить ясно, что может рассматриваться как следствие сниженной сенсорной стимуляции мозга [6].

Известно, что искусственная среда замкнутого пространства, длительная адинамия, эмоциональная напряженность и монотонность труда вызывают снижение функционального резерва центральной нервной системы (ЦНС) человека-оператора. Одна из важных задач офтальмоэргономики экстремальной среды — изучение механизмов адаптации, приспособляющих функционирование зрительной сенсорной системы к условиям действия неблагоприятных факторов [7]. Сохранность функциональной активности сенсорных систем предполагает высокую стрессоустойчивость. Нами в условиях эксперимента с изоляцией в течение 4 мес (SIRIUS18/19) проведено комплексное электрофизиологическое исследование зрительной системы, направленное на расширение представлений об устойчивости зрительных функций в экстремальных ситуациях, для определения критериев ее оценки и возможности прогнозирования ухудшения.

Цель данной работы — получение новых объективных данных о закономерностях изменения функциональной активности зрительной системы при длительном нахождении человека в экстремальных условиях среды обитания.

Методы

Дизайн исследования

Эксперимент по 4-месячной изоляции в гермообъекте выполнялся на базе ФГБУН «Государственный научный

489

V.V. Neroev¹, M.V. Zueva¹, I.V. Tsapenko¹, Yu.A. Bubeev², O.M. Manko²,
A.E. Smoleevskiy², A.M. Aleskerov², M.A. Gracheva³

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

² State Scientific Center of the Russian Federation — Institute of Biomedical Problems RAS, Moscow, Russian Federation

³ Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences (Kharkevich Institute), Moscow, Russian Federation

Functional Activity of the Retina and Visual Evoked Cortical Potentials in Simulation the Factors of Space Flight in Conditions of Four Month Isolation in a Hermetic Object with Artificial Habitat

Background. The artificial environment of confined space causes a decrease in the functional reserve of the central nervous system and can affect human health and the success of space missions. In solving this problem, the urgent task is to study adaptation mechanisms that adapt the functioning of the visual sensory system to the conditions of the extreme environment. **Purpose** — to obtain new objective data on the alterations in the functional activity of the visual system during prolonged stay of a person in extreme environmental conditions. **Methods.** Before and after a 4-month isolation experiment simulating a flight to the moon, an electrophysiological study was conducted of six practically healthy crew members with registration of a set of electroretinograms (ERG) and pattern-reversal visual evoked cortical potentials (VEP) according to the ISCEV standards. In dynamics, corrected monocular visual acuity (MVA) was assessed on board. **Results.** After the end of the experiment, on average for the group, there were no statistically significant changes in the MVA and functional activity of the retina and visual cortex compared with the initial data. However, individual changes on the part of the flicker ERG and reduction of VEP to small patterns stimulating the parvocellular channel of the visual system were revealed in three testers. These changes were associated with higher visually intense work and physical activity of these crew members, and with an individual reaction to sleep deprivation of pilots with increased responsibility. **Conclusion.** Four-month isolation with imitation of a space mission did not cause significant changes in the functional activity of the retina and visual pathways in healthy crew members. Individual differences of VEP-responses of the parvocellular visual system were revealed, which can reflect a high level of psychophysiological adaptation and stress resistance in physically active crew members.

Keywords: isolation, space flights, electroretinography, visual evoked potentials, adaptation, extreme environments

For citation: Neroev VV, Zueva MV, Tsapenko IV, Bubeev YuA, Manko OM, Smoleevskiy AE, Aleskerov AM, Gracheva MA. Functional Activity of the Retina and Visual Evoked Cortical Potentials in Simulation the Factors of Space Flight in Conditions of Four Month Isolation in a Hermetic Object with Artificial Habitat. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(5):488–496. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1323>

центр РФ — Институт медико-биологических проблем РАН» (ГНЦ РФ — ИМБП РАН) в 2019 г. в рамках базовой темы РАН № 63.2 «Исследование интегративных процессов в центральной нервной системе, закономерностей поведения и деятельности человека в условиях автономности и под влиянием других экстремальных факторов среды». Исследование проводилось на выборке, состоящей из 6 добровольцев (3 мужчин и 3 женщин). Добровольцы в течение 4 мес находились в герметично замкнутом объекте с контролируемыми параметрами среды обитания, которые соответствовали ГОСТ Р50804-95 «Среда обитания космонавта в пилотируемом космическом аппарате. Общие медико-технические требования». В эксперименте использовалось динамическое светодиодное освещение. Во время изоляции коррелированная цветовая температура освещения плавно изменялась в диапазоне от 2700 до 6500 К. Уровень освещенности в течение суток изменялся от 200 до 800 лк. Не менее 2/3 светлого времени суток в гермообъекте приходилось на режим освещения с коррелированной цветовой температурой 4000–5000 К и уровнем освещенности 400–500 лк.

Электрофизиологические исследования зрительной системы выполнялись до и после 4-месячной изоляции в гермообъекте на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России (НМИЦ ГБ им. Гельмгольца).

Критерии соответствия

Критериями включения добровольцев в исследование являлись: возраст от 27 до 50 лет, наличие высшего образования, отсутствие психических расстройств, высокая психологическая устойчивость и психологическая совместимость с другими участниками исследования, отсутствие соматических заболеваний (острых и хронических в стадии обострения), отсутствие вредных привычек (для исключения симптомов абстиненции в условиях изоляции). Также критериями включения было: отсутствие аномалий цветового зрения, значимых нарушений рефракции, офтальмопатологии нейродегенеративного, сосудистого или иного характера.

Решение о включении добровольца в исследование принималось коллегиально на основании заключения врачебно-экспертной комиссии и результатов психологического отбора.

Исключение добровольца из исследования проводилось по его первому требованию, а также по медицинским показаниям к прекращению его участия в исследовании (травмы, острые или обострение хронических заболеваний).

Условия проведения

Четырехмесячная изоляция проводилась в Медико-техническом комплексе (МТК) на базе ГНЦ РФ — ИМБП РАН.

Корректируемая монокулярная острота зрения проводилась у экипажа на борту гермообъекта и оценивалась на базе ИППИ РАН им. А.А. Харкевича.

Объективные электрофизиологические исследования функциональной активности зрительной системы до и после изоляции выполнялись в отделе клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Продолжительность изоляционного эксперимента составляла 4 мес. ЭФИ выполняли в период за 1–2 нед

до начала эксперимента и в течение 2 нед после завершения изоляции и выхода экипажа из гермообъекта, имитирующего космическую станцию. МОЗ оценивали до, во время (через каждые 2 нед) и после изоляции.

Описание медицинского вмешательства

Медицинские вмешательства во время проведения эксперимента не производились. Из факторов немедицинской природы имелось несколько эпизодов депривации сна. Их продолжительность составляла до 30 ч, а частота не превышала 1 раза в месяц. Интервал между самым поздним эпизодом депривации сна и проведением заключительного электрофизиологического исследования составил 5 нед.

Исходы исследования

Изменение амплитудных или временных параметров фотопических и скотопических электроретинограмм (ЭРГ), паттерн-ЭРГ и зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВП) анализ которых использован для выявления селективных изменений функциональной активности фоторецепторов, биполярных и ганглиозных клеток сетчатки и зрительной коры при длительной изоляции, изменения динамики корригированной монокулярной остроты зрения.

Анализ в подгруппах

Индивидуальные особенности изменений ЭРГ и ЗВП (без формирования подгрупп) оценивали с учетом различий в обязанностях и относительном уровне ответственности (рядовые члены экипажа, командир и бортиженер), физической нагрузки (регулярные и нерегулярные физические тренировки) и эмоционального напряжения. Значения корригированной монокулярной остроты зрения оценивали в сравнении с результатами контрольной группы.

Методы регистрации исходов

Остроту зрения оценивали с помощью интерактивной компьютерной программы «Интерактивная программа для оценки остроты зрения на основе точного измерения порогов с использованием трех оптотипов «Тип-Топ»» (разработчик — ИППИ РАН им. А.А. Харкевича). В компьютерной программе «Тип-Топ» используются модифицированные трехполосные стимулы, представляющие собой пару черно-белых решеток с тремя горизонтальными и тремя вертикальными полосами равной ширины. Яркость экрана составляет 167 кд/м². При исследовании остроты зрения обязательным требованием было соблюдение освещенности помещения, равной 258 лк (85 кд/м²), что соответствует международным стандартам ANSI (American National Standards Institute).

Стимулы на экране монитора предъявлялись на расстоянии 0,5; 1,0 и 4,0 м от глаза. Для автоматической регистрации ответов испытуемых использовали планшет, на котором отображался набор предъявляемых оптотипов. В дни обследования корригированной монокулярной остроты зрения (до, во время и после изоляции) ее оценка проводилась дважды в одни и те же периоды времени: утром — с 8:00 до 9:00 ч и вечером — с 18:00 до 19:00 ч.

Электрофизиологические исследования выполняли в экранированной от электромагнитных наводок кабине с помощью диагностической системы RETIport/scan21 (Roland Consult, Германия). Методика исследований и ус-

ловия регистрации потенциалов соответствуют требованиям, предусмотренным стандартами ISCEV (Международного общества клинической электрофизиологии зрения). Регистрировали стандартную колбочковую ЭРГ на диффузные ганцфельд-вспышки [8], фотопические ритмические ЭРГ в широком спектре частот от 8 до 30 Гц [9], ЭРГ на реверсирующие паттерны (паттерн-ЭРГ) [10], а также ЗВП на паттерн-стимуляцию [11].

Оценивали амплитудные и временные параметры биопотенциалов, а также выполняли расчет ретинокортикального времени, индексов (отношений амплитуд) волн b/a колбочковой ЭРГ, глиального индекса K_r (b/P ЭРГ) и пиков $P50/N95$ паттерн-ЭРГ. Паттерн-ЭРГ и ЗВП регистрировали на черно-белые шахматные паттерны с частотой 4 реверса в секунду (2 Гц), контрастом 97%. Паттерн-ЭРГ записывали на стимулы с угловым размером ячеек 16° ; $0,8^\circ$ и $0,3^\circ$. ЗВП регистрировали на паттерны с угловым размером ячеек 1° и $0,3^\circ$.

Все исследования проводили в одно и то же время суток (с 10:00 ч до 12:00 ч утра), чтобы минимизировать циркадные влияния на функциональные показатели зрительной системы.

Результаты электрофизиологических исследований, выполненных до и после гермокамерного эксперимента, представлены в табл. 1–4. В базовых исследованиях, проведенных до изоляционного эксперимента, абсолютные значения всех параметров ЭРГ и ЗВП у членов экипажа соответствовали среднестатистической норме. Однако, учитывая высокую внутригрупповую вариабельность данных, для определения тенденции изменений после эксперимента мы оценивали также индивидуальную динамику показателей у каждого испытуемого, а средние по группе значения (и среднее квадратическое отклонение) были определены только для амплитуды волн биопотенциалов.

Этическая экспертиза

Программа данных экспериментальных исследований с участием человека по уровню научной обоснованности, достаточности мероприятий по организации медицинского контроля и обеспечению безопасности испытуемых добровольцев была признана соответствующей нормам биомедицинской этики и одобрена комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ — ИМБП РАН (физиологическая секция Российского комитета по биоэтике при комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, протокол № 501 от 18 февраля 2019 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследования выполняли у отобранных медицинской комиссией членов международного экипажа (добровольцев), утвержденного для эксперимента, имитирующего некоторые аспекты полета на Луну.

Статистический анализ проводили при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2011 для ОС Windows, а также статистического пакета

STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Средние по группе значения амплитуд представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, а SD — среднее квадратическое отклонение. Для сравнения исследуемых выборок использовали t -критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Исследование проводилось на связанных выборках, состоящих из 6 практически здоровых добровольцев (3 мужчин и 3 женщин) в возрасте от 27 до 46 лет.

Для оценки корригированной монокулярной остроты зрения дополнительно обследовалась в динамике группа из 6 человек, сопоставимых с испытуемыми экспериментальной группы по гендерно-возрастному составу (3 мужчины, средний возраст — 34,1 года; 3 женщины, средний возраст — 34 года). Исследования корригированной монокулярной остроты зрения в контрольной группе проводились параллельно эксперименту и согласно утвержденной схеме исследований.

Основные результаты исследования

Корригированная монокулярная острота зрения. В течение эксперимента стандартные отклонения значений корригированной монокулярной остроты зрения в обеих группах находились в диапазоне от 0,03 до 0,25. Для расстояний наблюдения оптометров 0,5; 1,0 и 4,0 м соответствующие пары усредненных по каждой группе значений стандартных отклонений оказались следующими: 0,11 и 0,11; 0,12 и 0,11; 0,12 и 0,10.

В табл. 1 представлены данные о динамике корригированной монокулярной остроты зрения в экспериментальной и контрольной группах, в которой изменение остроты зрения для каждого испытуемого рассчитывалось как разность между средними показателями трех измерений в конце и в начале изоляции соответственно. Такой способ расчета был принят с целью снижения влияния единичных случайных колебаний величины корригированной монокулярной остроты зрения на общий результат.

На расстояниях 1,0 и 4,0 м показатели корригированной монокулярной остроты зрения несколько возрастали у членов экипажа по сравнению с испытуемыми контрольной группы, однако изменения в обеих группах оказались статистически незначимыми.

Фотопические ЭРГ на диффузные вспышки. До эксперимента амплитуда и пиковая латентность волн стандартных фотопических ответов сетчатки (колбочковой ЭРГ на одиночные вспышки и световые мелькания с частотой 30 Гц) соответствовали значениям нормы. Оценивали корнео-негативную a -волну ЭРГ, отражающую функциональную активность фоторецепторов (в фотопической ЭРГ — колбочек сетчатки), и следующую за ней

Таблица 1. Динамика корригированной монокулярной остроты зрения в экспериментальной и контрольной группах

Расстояние, м	Средняя корригированная монокулярная острота зрения перед изоляцией		Среднее изменение корригированной монокулярной остроты зрения после изоляции	
	Испытуемые	Контрольная группа	Испытуемые	Контрольная группа
0,5	1,152	1,043	+0,006	–0,014
1,0	1,214	1,143	+0,058	+0,010
4,0	1,191	1,074	+0,072	+0,006

Таблица 2. Фотопические ЭРГ на диффузные стимулы (ISCEV-стандарт) до и после эксперимента

Для амплитуды $M \pm SD$	Колбочковая ЭРГ					ЭРГ на 30 Гц
	<i>a</i> -волна		<i>b</i> -волна		Индекс b/a , отн. ед.	
	<i>A</i>	<i>L</i>	<i>A</i>	<i>L</i>		<i>A</i>
До	21,6 ± 3,46	14,7	87,2 ± 7,2	30,8	4,3	74,4 ± 5,8
После	25,8 ± 1,8	14,3	86,6 ± 11,5	30,4	3,4	67,8 ± 11,3

Примечание. *A* — амплитуда, мкВ; *L* — пиковая латентность, мс.

в ЭРГ корнео-позитивную *b*-волну, генерация которой зависит от активности *ОН*-биполярных клеток колбочковой системы и клеток Мюллера. Отношение амплитуды *b*-волны к амплитуде *a*-волны, или индекс b/a , используют для характеристики интерфейса наружной–внутренней сетчатки, причем b/a меняется и в случае нарушения синаптической передачи сигнала от фоторецепторов к биполярным клеткам, и при дисфункции нейронов сетчатки, вызванной ухудшением ретинального или хориоидального кровотока, при ишемизации сетчатки [8].

До и после эксперимента все показатели ЭРГ соответствовали средней статистической норме, и при сравнении амплитуд и пиковых латентностей волн ЭРГ (табл. 2) наблюдали лишь небольшие индивидуальные отклонения параметров, которые не выходили за пределы нормальной индивидуальной вариабельности. Поскольку в наших исследованиях амплитудные показатели биопотенциалов сетчатки слабо различались до и после изоляционного эксперимента, индекс b/a также не был изменен.

Ритмическая ЭРГ и глио-нейрональные взаимодействия в сетчатке. Для оценки влияния 4-месячного изоляционного эксперимента на глио-нейрональные взаимоотношения в сетчатке до и после пребывания в гермообъекте дополнительно к стандартным видам ЭРГ регистрировали фотопическую ритмическую ЭРГ на мелькания частотой 8,3; 10; 12 и 24 Гц [9]. Рассчитывали глиальный индекс (K_r) как отношение амплитуды *b*-волны стандартной колбочковой ЭРГ к амплитуде фотопической ритмической ЭРГ для каждой частоты световой стимуляции (табл. 3). Базовые значения амплитуды ритмических ответов сетчатки и глиального индекса K_r до эксперимента соответствовали средней статистической норме и после завершения эксперимента незначительно отличались от исходных величин для всех частот световой стимуляции.

Отмечено повышение индивидуальной и внутригрупповой вариабельности данных у испытуемых после выхода из эксперимента, но разница средних значений амплитуд ритмических ЭРГ в группе была статистиче-

ски незначима. Анализ фотопической ритмической ЭРГ и глиальных индексов свидетельствует о функциональной сохранности сетчатки как в слое фоторецепторов, так и во внутреннем ядерном слое, что подтверждает данные, полученные с помощью ЭРГ на одиночные вспышки света. Нарушений глио-нейрональных взаимоотношений в сетчатке не выявлено.

Паттерн-ЭРГ. Для оценки функциональной активности ганглиозных клеток регистрировали транзистентную паттерн-ЭРГ на черно-белые реверсирующие паттерны и анализировали основные волны транзистентной паттерн-ЭРГ — пики *P50* и *N95* (табл. 4).

При сравнении паттерн-ЭРГ до и после эксперимента отмечена тенденция к некоторому угнетению ответов. Однако эти изменения не были значимыми, и, более того, амплитуды *P50*- и *N95*-компонентов паттерн-ЭРГ на шахматные паттерны различных угловых размеров и до и сразу после завершения изоляции соответствовали значениям средней возрастной нормы. Пиковая латентность волн не изменена.

Таким образом, в среднем по группе у здоровых испытуемых условия проведения эксперимента не вызывали выраженной дисфункции ганглиозных клеток парво- и магноцеллюлярной систем и более дистальных нейронов макулярной области (фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки).

Зрительные вызванные потенциалы. Регистрация ЗВП обеспечивает оценку интегральной целостности зрительных путей от сетчатки до зрительной коры, и большая часть ЗВП-ответа генерируется от макулярной области сетчатки (центральные 6–8° поля зрения) [11]. Нами оценивалось влияние изоляционного 4-месячного эксперимента на амплитуду и латентность основного положительного компонента ЗВП — пика *P100*. ЗВП записывали на паттерны с угловыми размерами 1° и 0,3° для отдельного анализа функционального состояния магно- и парвоцеллюлярных путей зрительной системы (табл. 5).

Таблица 3. Фотопические ритмические ЭРГ в спектре частот до и после эксперимента

Для амплитуды $M \pm SD$	8,3 Гц		10 Гц		12 Гц		24 Гц	
	<i>A</i>	K_r	<i>A</i>	K_r	<i>A</i>	K_r	<i>A</i>	K_r
До	103,3 ± 7,8	0,9	103,6 ± 8,4	0,9	102,5 ± 8,4	0,9	103,3 ± 11,4	0,86
После	96,7 ± 3,9	0,9	95,6 ± 4,3	1,4	95,5 ± 8,5	0,9	98,3 ± 7,5	0,9

Примечание. *A* — амплитуда, мкВ; K_r — глиальный индекс (амплитудное отношение *b*-волны колбочковой ЭРГ к ритмической ЭРГ).

Таблица 4. Паттерн-ЭРГ до и после эксперимента

Для амплитуды $M \pm SD$	16°			0,8°			0,3°		
	<i>P50</i>		<i>N95</i>	<i>P50</i>		<i>N95</i>	<i>P50</i>		<i>N95</i>
	<i>A</i>	<i>L</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>L</i>	<i>A</i>	<i>A</i>	<i>L</i>	<i>A</i>
До	17,7 ± 2,2	55,1	25,8 ± 1,3	16,9 ± 8,3	57,9	20,5 ± 1,6	9,5 ± 0,7	60,4	10,8 ± 1,0
После	15,9 ± 0,6	55,6	23,0 ± 1,4	14,1 ± 1,2	60,8	16,1 ± 1,4	8,5 ± 0,8	61,4	9,7 ± 1,1

Примечание. *A* — амплитуда, мкВ; *L* — пиковая латентность, мс.

Таблица 5. Паттерн-ЗВП до и после эксперимента

Для амплитуды $M \pm SD$	Стимул 1°			Стимул 0,3°		
	<i>A</i>	<i>L</i>	РКВ	<i>A</i>	<i>L</i>	РКВ
До	15,9 ± 4,1	103,3	47,4	14,2 ± 1,9	112,0	47,2
После	13,6 ± 1,4	105,1	44,6	12,7 ± 2,4	113,9	52,1

Примечание. *A* — амплитуда, мкВ; *L* — пиковая латентность, мс; РКВ — ретино-кортикальное время, т.е. разница в пиковой латентности между *P100* и *P50*, мс.

Все показатели *P100* на крупные и мелкие стимулы до и после эксперимента соответствовали значениям нормы. В среднем по группе изменения параметров ЗВП после эксперимента были статистически не значимы, хотя наблюдалась тенденция к снижению амплитуды *P100* для ответов и на крупные, и на мелкие паттерны. Ретино-кортикальное время, рассчитанное по разнице пиковой латентности *P100* ЗВП и *P50* компонента паттерн-ЭРГ, также практически не изменялось.

Дополнительные результаты исследования

При оценке индивидуальных вариаций биопотенциалов сетчатки и зрительной коры у членов экипажа обнаружены следующие особенности.

У двух испытуемых после выхода из эксперимента были значительно снижены амплитуды ритмической ЭРГ в правых глазах по сравнению с собственными исходными данными, несмотря на то что абсолютные значения показателей продолжали оставаться в пределах нормы (см. табл. 3, 4). Характерно, что у этих членов экипажа (оба правши) базовые значения ритмических ЭРГ правых глаз существенно превышали амплитуды ритмических ответов сетчатки, зарегистрированных для левых глаз. Для одного испытуемого амплитуды ритмических ЭРГ на частоту мельканий 8,3; 10; 12 и 24 Гц составляли после завершения эксперимента 82,4; 87,9; 85,4 и 78,3%; для другого испытуемого они равнялись 74; 74,6; 64 и 56,7% от исходных значений соответственно. То есть наибольшие отклонения от базовых значений документированы для фотопической ритмической ЭРГ на мелькания частотой 24 Гц.

Для левых глаз отмечены гораздо более слабые отклонения от базовых значений, которые соответствовали индивидуальной вариабельности данных.

При анализе индивидуальных изменений ЗВП у 3 испытуемых из 6 отмечено более резкое снижение амплитуды *P100* относительно исходных до эксперимента данных, при этом отсутствовали существенные изменения пиковой латентности и ретинокортикального времени. Снижение амплитуды в большей степени было выражено для ЗВП на мелкие шахматы, чем на крупные, т.е. отмечалась большая реакция на условия эксперимента функции парвоцеллюлярных каналов зрительной системы.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе проведения изоляционного эксперимента или электрофизиологических исследований отсутствовали.

Обсуждение

В субъективных психофизических исследованиях зрительных функций отмечена тенденция к смещению скорректированной монокулярной остроты зрения в сторону положительных значений в экспериментальной группе по сравнению с наблюдателями контрольной

группы, однако выявленные различия статистически недостоверны.

Данные объективных электрофизиологических исследований после завершения эксперимента в среднем по группе не отличались статистически значимо от базовых показателей ЭРГ и ЗВП, полученных до изоляции экипажа в гермообъекте. Более того, даже при выявлении существенных изменений биопотенциалов у отдельных испытуемых по сравнению с исходными данными их абсолютные значения укладывались в границы средне-статистических нормальных значений.

Однако необходимо отметить существование общей тенденции, состоящей в небольшом снижении амплитуды пиков *P50* и *N95* паттерн-ЭРГ и *P100* ЗВП на реверсивные паттерны и крупных, и малых угловых размеров. По характеру изменений основных волн паттерн-ЭРГ (*P50* и *N95*) можно судить об изменениях функциональной активности макулярной области и ганглиозных клеток сетчатки [12]. Учитывая данные об источниках генерации *P50*- и *N95*-компонентов ПЭРГ [13], их динамика после эксперимента свидетельствует о некотором снижении функции спайковых и неспайковых ON- и OFF-нейронов сетчатки, как парво-, так и магноцеллюлярной системы. Однако в среднем по группе разница параметров паттерн-ЭРГ членов экипажа до и после изоляционного эксперимента была статистически не значимой.

При этом ретинокортикальное время, рассчитанное по разнице пиковой латентности *P100* ЗВП и *P50* компонента паттерн-ЭРГ, не изменялось. Ретинокортикальное время отражает время проведения возбуждения от сетчатки до первичной зрительной коры, и стабильность его значений указывает на интегральную сохранность зрительных проводящих путей и отсутствие в среднем по группе статистически значимого влияния 4-месячного изоляционного эксперимента на проводимость парво- и магноцеллюлярных каналов зрительной системы.

Известно, что глиальные клетки сетчатки играют существенную роль в нормальном функционировании ретинальных нейронов, поддержании гомеостаза и компенсаторных (адаптивных) реакций сетчатки при воздействии различных факторов внешней и внутренней среды [14]. Так как взаимодействия между нейронами и глиальными клетками Мюллера представляют собой тесный функциональный симбиоз, дисфункция различных элементов этого симбиоза может привести к нарушению зрительных функций. В нашем исследовании, кроме повышения вариабельности данных, после завершения эксперимента средние значения амплитуды ритмических ЭРГ и глиальных индексов слабо отличались от исходных показателей, что говорит об отсутствии нарушений глио-нейрональных взаимоотношений в сетчатке между клетками Мюллера и колбочковыми фоторецепторами и биполярными клетками.

Отсутствие существенных изменений функциональной активности сетчатки и зрительной коры представляется закономерным для практически здоровых и физически тренированных участников эксперимента. Наши

результаты указывают, что в условиях искусственной среды в замкнутом пространстве 4-месячная изоляция не оказывает негативного влияния на функциональную адаптацию зрительной системы к условиям действия неблагоприятных факторов экстремальной среды. Сохранность показателей ЭРГ и ЗВП может отражать высокую стрессоустойчивость зрительной сенсорной системы. С другой стороны, продолжительность нашего эксперимента может быть недостаточной большой для выявления значимых закономерностей нарушения функции зрительной системы в экстремальной среде и оценки ее функционального резерва.

Косвенно на это указывают и выявленные нами персональные отличия в динамике данных электрофизиологических исследований у некоторых членов экипажа, у которых выявлено более значительное, чем у других испытуемых, угнетение ритмических ЭРГ и ЗВП.

Для правых глаз двух участников изоляционного эксперимента наибольшие изменения отмечены для фотопической ритмической ЭРГ на 24 Гц, доминирующим источником генерации которой в сетчатке являются колбочковые биполярные клетки [9, 14]. Эти члены экипажа (капитан и бортиженер) характеризовались высокой ответственностью к выполнению своих обязанностей и большим эмоциональным напряжением. Возможно, выявленные изменения активности нейронов сетчатки у капитана корабля и бортиженера, селективные для доминирующего глаза, можно связать с их более высокой зрительной нагрузкой по сравнению с другими членами экипажа.

При исследовании ЗВП у 3 испытуемых обнаружено более значительное уменьшение амплитуды $P100$ после изоляции, наиболее выраженное для ответов на мелкие паттерны с угловым размером $0,3^\circ$, которые характеризуют активность парвоцеллюлярных каналов зрительной системы. К этим испытуемым также относились капитан и бортиженер, т.е. лица, обязанности которых на борту предполагали наиболее высокую личную ответственность. Однако данные испытуемые отличались от других членов экипажа также тем, что на протяжении всего эксперимента регулярно занимались активными физическими тренировками (занятиями на тренажерах и боксом).

Известно, что социально-эмоциональные сигналы обрабатываются зрительной системой человека в приоритетном порядке для оптимизации социального поведения, и ЗВП часто используют для контроля активации зрительной коры при воздействии социально значимых стимулов [15]. На амплитуду и латентность ЗВП оказывают выраженное влияние различные стрессовые факторы. Например, при иммобилизации и холодном стрессе влияние на ЗВП опосредовано вызванной стрессом активацией перекисного окисления липидов [16]. При исследованиях профессиональных водителей установлено, что лишение сна в течение 27 ч приводит к общему удлинению времени реакции и увеличению ошибок в детекции локализованных на периферии поля зрения и центрированных на фоне объектов и к уменьшению амплитуды $P300$ (индекс когнитивной обработки сигнала) в электроэнцефалограмме (ЭЭГ). В этой работе было показано, что лишение сна не связано с показателями раннего зрительного процессинга, однако было продемонстрировано устойчивое замедление обработки сигналов в парвоцеллюлярном зрительном пути [17].

В процессе изоляционного эксперимента SIRIUS18/19 были проведены три экспериментальные сессии с 30-часовой депривацией сна. Можно предположить, что от-

меченные нами изменения амплитуды $P100$ компонента ЗВП у половины испытуемых обусловлены их индивидуальной реакцией на депривацию сна. Однако, поскольку изменения на ранних уровнях обработки зрительного сигнала в упомянутой выше работе у водителей [17] не были выявлены при депривации сна, маловероятно, что исключительно только этот фактор повлиял на снижение ЗВП у 3 членов экипажа в нашем исследовании. Хотя следует признать возможность его влияния, учитывая, что наибольшие сдвиги амплитуды $P100$ нами отмечены для ответов именно на мелкие паттерны, стимулирующие ответы парвоцеллюлярной системы.

Следует обратить также внимание на другие аспекты влияния длительной изоляции. В литературе описаны психофизиологические нарушения, связанные с ухудшением настроения и когнитивных способностей при длительных космических полетах [18–21]. Понимание этих нарушений особенно важно, учитывая, что стабильное психологическое благополучие и когнитивные функции жизненно необходимы для успеха и безопасности таких миссий. Многочисленные факторы, такие как отсутствие естественного солнечного света, враждебная среда, измененное повседневное поведение, включая пищу и физическую активность, сенсорная депривация, ограниченное социальное общение между членами экипажа с одновременной изоляцией каждого от привычной среды и «нормального» общества, влияют на поведение и стрессоустойчивость экипажа в полярных или космических экспедициях [2, 4].

Считается, что сенсорная депривация связана с уменьшением кортикальной активности мозга [22]. Физиологические и психологические гипотезы объясняют связь между физическими упражнениями и настроением людей, находящихся в длительных экспедициях. Хотя лежащие в основе механизмы не до конца поняты, показано, что физические упражнения противодействуют психофизиологическому декондиционированию во время длительной изоляции, обусловленной измененной мозговой деятельностью [22–24]. Они являются потенциальной контрмерой, противодействующей психологической и когнитивной дезактивации, в дополнение к тем негативным эффектам, которые микрогравитация оказывает на костно-мышечную и сердечно-сосудистую системы во время космических миссий [18–21].

Европейское космическое агентство использует в качестве аналога условий космических полетов круглогодично действующую французско-итальянскую исследовательскую станцию Конкордия в Антарктике, расположенную на высоте 3233 м над уровнем моря на антарктическом плато Купол-С. Недавно опубликованы результаты исследований по влиянию длительной изоляции на активность мозга, настроение и когнитивные функции полярников, находящихся на этой станции в течение 9 мес. Изучалось также влияние физических упражнений на негативные последствия, связанные с длительной изоляцией в замкнутой, враждебной среде [2]. В этом исследовании показано, что регулярные физические упражнения оказывают положительное воздействие на настроение. По активности коры головного мозга полярники четко дифференцировались на две группы. Для физически активных членов экспедиции активность коры немного усиливалась в период от 1 до 2 мес от начала изоляции, а затем проявлялось параллельное снижение альфа- и бета-активности мозга. Нетренировавшиеся участники эксперимента, напротив, показали ухудшение настроения и отсутствие изменений в ЭЭГ. Авторы интерпретируют параллельное изменение

альфа- и бета-активности и поведения членов экспедиции как состояние общего снижения активности мозга при длительной изоляции [22]. Эти исследования продемонстрировали, что добровольные тренировки с определенной (неизнуряющей) интенсивностью положительно влияют на настроение и, соответственно, поведение людей и воспринимаемого ими физического состояния в изолированной, закрытой среде.

В нашем исследовании 3 члена экипажа с большим, чем у других испытуемых, угнетением пика P100 ЗВП отличались от остальных испытуемых тем, что регулярно занимались физическими упражнениями. Принимая во внимание результаты исследований в полярных экспедициях, можно предположить, что наши данные отражают высокий уровень физической и психофизиологической адаптации активных членов экипажа, возможно, сопряженных с компенсаторным (защитным) общим снижением активности мозга вообще и зрительной коры в частности.

Ограничения исследования

Четырехмесячный изоляционный эксперимент, возможно, является недостаточно длительным для выявления значимых закономерностей изменения функции зрительной сенсорной системы и оценки ее стрессоустойчивости, и исследования будут продолжаться в экспериментах с более продолжительной изоляцией и с детальной оценкой индивидуальной физической и психоэмоциональной нагрузки у отдельных членов экипажа.

Кроме того, было бы полезным в параллельных исследованиях у одних и тех же испытуемых оценить корреляции изменений корковой активности по данным ЭЭГ и биоэлектрической активности сетчатки и зрительной коры по данным ЭРГ и ЗВП.

Заключение

Условия 4-месячного изоляционного эксперимента не оказали статистически значимого влияния на корригированную монокулярную остроту зрения и функциональную активность сетчатки и зрительной коры, что представляется закономерным для практически здоровых и физически тренированных участников эксперимента. Однако у некоторых испытуемых определены индивидуально более выраженные изменения ритмических ЭРГ и ЗВП. Одним из факторов, влияющих на амплитуду

P100 ЗВП на мелкие паттерны, стимулирующие парвоцеллюлярный канал зрительной системы, может являться индивидуальная реакция на депривацию сна у членов экипажа, наделенных повышенной ответственностью. Кроме того, умеренное угнетение ЗВП может отражать высокий уровень физической и психофизиологической адаптации и стрессоустойчивости у физически активных членов экипажа. Для подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие исследования, в том числе в изоляционных экспериментах большей длительности и при большем объеме выборки.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Эксперимент по 4-месячной изоляции добровольцев в гермообъекте проводился в рамках базовой темы РАН № 63.2 «Исследование интегративных процессов в центральной нервной системе, закономерностей поведения и деятельности человека в условиях автономности и под влиянием других экстремальных факторов среды». Электрофизиологические исследования выполнены в рамках плановых НИР за счет бюджетных средств ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. Публикация статьи осуществлена на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. В.В. Нероев — общая концепция исследований, руководство проектом; М.В. Зуева — организация электрофизиологических исследований, научный анализ проблемы и результатов, написание текста; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, обработка и научный анализ результатов, редактирование; Ю.А. Бубеев — организация эксперимента, психофизиологические исследования, редактирование; О.М. Манько — дизайн эксперимента, анализ литературы, редактирование; А.Е. Смолеевский — организатор циклограммы исследований, анализ результатов; А.М. Алескеров — анализ результатов корригированной монокулярной остроты зрения и электрофизиологических исследований; М.А. Грачева — проведение и анализ психофизических исследований. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Mogilever NB, Zuccarelli L, Burles F, et al. Expedition Cognition: A review and prospective of subterranean neuroscience with spaceflight applications. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:407. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00407>
- Abeln V, MacDonald-Nethercott E, Piacentini MF, et al. Exercise in isolation — a countermeasure for electrocortical, mental and cognitive impairments. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126356. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126356>
- Sandal G, Leon G, Palinkas L. Human challenges in polar and space environments. *Rev Environ Sci Biotechnol*. 2006;5:281–296. doi: <https://doi.org/10.1007/s1157-006-9000-8>
- Palinkas LA. The psychology of isolated and confined environments. Understanding human behavior in Antarctica. *Am Psychol*. 2003;58(5):353–363.
- Palinkas LA, Suedfeld P. Psychological effects of polar expeditions. *Lancet*. 2008;371(9607):153–163. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61056-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61056-3)
- Robinson S. Isolation Has Profound Effects on the Human Body and Brain. Here's What Happens. The Conversation. 3 Feb 2019. Available from: <https://theconversation.com/what-are-the-effects-of-total-isolation-an-expert-explains-109091>
- Садовничий В.А., Амелюшкин А.М., Ангелопулос В., и др. Космические эксперименты на борту спутника МГУ «Ломоносов» // *Космические исследования*. — 2013. — Т. 51. — № 6. — С. 470–477. [Sadovnichiy VA, Amelyushkin AM, Angelopoulos V, et al. Space experiments aboard the Lomonosov MSU satellite Cosmic Research. *Kosmicheskie Issledovaniya*. 2013;51:427–433. (In Russ.)]
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. 2015;130(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
- Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., и др. Топографическая диагностика нарушений ретикулярной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ

- широкого спектра частот // *Российский офтальмологический журнал*. — 2009. — Т. 1. — № 2. — С. 18–23. [Zueva MV, Neroev VV, Tsapenko IV, et al. Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the rhythmic ERG method of a wide range of frequencies. *Rossiyskiy Oftal'mologicheskii Zhurnal*. 2009;1(2):18–23. (In Russ.)]
10. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol*. 2013;126(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-012-9353-y>
 11. Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2016 update). *Doc Ophthalmol*. 2016;133(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-016-9553-y>
 12. Holder GE. Pattern electroretinography (PERG) and an integrated approach to visual pathway diagnosis. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20(4):531–561. doi: [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(00\)00030-6](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(00)00030-6)
 13. Luo X, Frishman LJ. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):8571–8584. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8376>
 14. Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональная организация клеток Мюллера: роль в развитии и патологии сетчатки // *Клиническая физиология зрения. Очерки* / под ред. А.М. Шамшиновой. — М.: МБН, 2006. — С. 128–191. [Zueva MV, Tsapenko IV. Structural and functional organization of Müller cells: role in the development and pathology of the retina. *Klinicheskaya fiziologiya zreniya. Ocherki*. A.M. Shamshinova (ed.). Moscow: Nauchno-meditsinskaya firma MBN; 2006. S. 128–191. (In Russ.)]
 15. Wieser MJ, Miskovic V, Keil A. Steady-state visual evoked potentials as a research tool in social affective neuroscience. *Psychophysiology*. 2016;53(12):1763–1775. doi: <https://doi.org/10.1111/psyp.12768>
 16. Yaras N, Yargicoglu P, Agar A, et al. Effect of immobilization and cold stress on visual evoked potentials. *Int J Neurol*. 2003;113(8):1055–1067. doi: <https://doi.org/10.1080/00207450390203708>
 17. Jackson ML, Croft RJ, Owens K, et al. The effect of acute sleep deprivation on visual evoked potentials in professional drivers. *Sleep*. 2008;31(9):1261–1269.
 18. Kanas N. Psychosocial issues affecting crews during long-duration international space missions. *Acta Astronaut*. 1998;(1–8):339–361.
 19. Whitmore M, McQuilkin ML, Woolford BJ. Habitability and performance issues for long duration space flights. *Hum Perf Extrem Environ*. 1998;3(1):64–74.
 20. Heuer H, Manzey D, Lorenz B, Sangals J. Impairments of manual tracking performance during spaceflight are associated with specific effects of microgravity on visuomotor transformations. *Ergonomics*. 2003;46(9):920–934. doi: <https://doi.org/10.1080/0014013031000107559>
 21. Johannes B, Salnitski VP, Polyakov VV, Kirsch KA. Changes in the autonomic reactivity pattern to psychological load under long-term microgravity — twelve men during 6-month spaceflights. *Aviakosm Ekolog Med*. 2003;37(3):6–16.
 22. Schneider S, Brummer V, Carnahan H, et al. Exercise as a countermeasure to psycho-physiological deconditioning during long-term confinement. *Behav Brain Res*. 2010;211(2):208–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.03.034>
 23. Ekkekakis P. Let them roam free? Physiological and psychological evidence for the potential of self-selected exercise intensity in public health. *Sports Med*. 2009;39(10):857–888. doi: <https://doi.org/10.2165/11315210-000000000-00000>
 24. Schneider S, Abeln V, Popova J, et al. The influence of exercise on prefrontal cortex activity and cognitive performance during a simulated space flight to Mars (MARS500). *Behav Brain Res*. 2013;236(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.08.022>
 25. Yeung RR. The acute effects of exercise on mood state. *J Psychosom Res*. 1996;40(2):123–141. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(95\)00554-4](https://doi.org/10.1016/0022-3999(95)00554-4)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зуева Марина Владимировна, д.б.н., профессор [*Marina V. Zueva*, PhD in Biology, Professor]; **адрес:** 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19 [**address:** 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya st, Moscow, 105062, Russia]; **e-mail:** visionlab@yandex.ru, **SPIN-код:** 8838-3997, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Нероев Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir V. Neroev*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** secr@igb.ru, **SPIN-код:** 5214-4134, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Цапенко Ирина Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник [*Irina V. Tsapenko*, PhD in Biology, Senior Researcher]; **e-mail:** sunvision@mail.ru

Бубеев Юрий Аркадьевич, д.м.н., профессор [*Yuri A. Bubeev*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** aviamed@inbox.ru, **SPIN-код:** 6548-0280

Манько Ольга Михайловна, д.м.н., ведущий научный сотрудник [*Olga M. Manko*, MD, PhD, Leading Researcher]; **e-mail:** olgamanko@list.ru, **SPIN-код:** 6090-4239

Смолевский Александр Егорович, к.м.н., старший научный сотрудник [*Alexandr E. Smolevskiy*, MD, PhD, Senior Researcher]; **e-mail:** smoll13@mail.ru, **SPIN-код:** 2993-6644

Алескеров Ахмед Магомедалиевич, врач-офтальмолог, младший научный сотрудник [*Akhmed M. Aleskerov*, MD, Junior Researcher]; **e-mail:** a.m.aleskerov@mail.ru

Грачева Мария Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник [*Maria A. Gracheva*, PhD in Biology, Senior Researcher]; **e-mail:** mg.iitp@gmail.com, **SPIN-код:** 1164-7489

И.Б. Бондарева¹, С.К. Зырянов^{1, 2}, А.М. Казанова¹¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация²Городская клиническая больница № 24, Москва, Российская Федерация

Популяционная фармакокинетика меропенема у недоношенных новорожденных

Обоснование. Меропенем, антибиотик группы карбапенемов широкого спектра, часто применяется для лечения новорожденных, несмотря на наличие весьма ограниченных данных о фармакокинетике в этой популяции. Из-за фармакокинетических и фармакодинамических различий, а также вследствие значительных изменений, связанных с ростом и созреванием органов и систем организма, прямое масштабирование и экстраполяция режимов дозирования, рекомендованных взрослым или детям старшего возраста, с коррекцией на массу тела пациента могут приводить к высокому риску токсичности или отсутствию эффекта терапии. **Цель исследования** — изучение фармакокинетики меропенема у недоношенных новорожденных на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга в реальной клинической практике. **Методы.** Из 53 включенных в фармакокинетический/фармакодинамический анализ недоношенных новорожденных у 39 (73,6%) гестационный возраст был в пределах 23–30 нед. Популяционные и индивидуальные значения фармакокинетических параметров были оценены с помощью программы NPAG из пакета Pmetrics на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга (стратегия «пик–спад»). Измерения концентрации проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Однокамерная фармакокинетическая модель с процессом нулевого порядка поступления препарата в камеру и процессом элиминации первого порядка использовалась для описания фармакокинетических данных и расчета фармакодинамического параметра (%T > МПК свободного препарата) для виртуальных «пациентов», у которых моделировалось быстрое, среднее и медленное выведение меропенема при получении различных режимов дозирования для различных уровней минимальной подавляющей концентрации (МПК). Одно- и многофакторный регрессионный анализ применялся для выявления характеристик (ковариат) пациента (гестационный возраст, постнатальный возраст, постконцептуальный возраст, масса тела, клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Шварца, и др.), влияющих на оцененные фармакокинетические параметры меропенема. **Результаты.** Идентифицированные популяционные фармакокинетические параметры меропенема у недоношенных новорожденных (период полувыведения $T_{1/2} = 1,93 \pm 0,341$ ч; клиренс $CL = 0,26 \pm 0,085$ л/ч/кг; объем распределения $V = 0,71 \pm 0,22$ л/ч) хорошо согласуются с опубликованными в литературе для взрослых, новорожденных и детей старшего возраста. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование показало, что режим дозирования 90 мг/кг/сут с интервалом введения 8 ч и 3-часовой инфузией в большинстве случаев имеет высокую вероятность достижения фармакодинамической цели при терапии основных внутрибольничных инфекций, даже для резистентных возбудителей с МПК 8 мг/л и выше. **Заключение.** Новорожденным и особенно недоношенным новорожденным свойственна значительная фармакокинетическая вариабельность. Дозирование меропенема недоношенным новорожденным на основе популяционной фармакокинетической/фармакодинамической модели может частично учесть эту вариабельность, но полностью объяснить ее с помощью ковариат не представляется возможным. Персонализация терапии на основе байесовского подхода и данных терапевтического лекарственного мониторинга пациента может помочь в достижении выбранной фармакодинамической цели.

Ключевые слова: меропенем, недоношенные новорожденные, популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование, терапевтический лекарственный мониторинг

Для цитирования: Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Казанова А.М. Популяционная фармакокинетика меропенема у недоношенных новорожденных. Вестник РАМН. 2021;76(5):497–505. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1449>

Обоснование

Снижение заболеваемости и смертности является важной и актуальной проблемой перинатологии. В 2011 г. в России были введены новые критерии рождения, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): снижены границы массы тела и срока гестации соответственно до 500 г и 22 нед беременности, при которых можно уже считать младенца живорожденным [1]. Недоношенные новорожденные, особенно с гестационным сроком менее 32 нед, имеют высокий риск развития как ранних, так и отсроченных осложнений, тяжелых соматических и нервных заболеваний. Недоношенные новорожденные также являются группой высокого риска по развитию инфекционных осложнений, что может потребовать назначения антибактериальной терапии [2].

Меропенем — препарат резерва, β-лактамный антибиотик широкого спектра действия, обладающий высокой активностью и эффективностью в отношении многих возбудителей нозокомиальных инфекций [3]. Согласно инструкции по медицинскому применению, меропенем разрешен к использованию у детей с 3 мес, у недоно-

шенных новорожденных препарат назначается off-label. В литературе описан опыт применения меропенема среди недоношенных новорожденных, свидетельствующий о возможности его назначения и этой особой категории пациентов [2, 4–6].

Меропенем относится к время-зависимым антибактериальным препаратам, которые обладают бактерицидной активностью при поддержании свободной концентрации препарата в крови пациента выше минимальной подавляющей концентрации ($T > \text{МПК}$, %) в течение не менее 40% интервала дозирования [6], но для новорожденных и в случае тяжелых инфекций были предложены более высокие, «агрессивные» фармакодинамические цели: 60–100% $T > \text{МПК}$ [3, 5, 6]. Согласно EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing), значения МПК 2 мг/л и 8 мг/л характерны для чувствительных к меропенему возбудителей и для возбудителей с промежуточной чувствительностью к меропенему, таких как *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. или *Acinetobacter* spp. [7].

Как и у большинства β-лактамов, почечный клиренс меропенема происходит путем клубочковой фильтрации

и канальцевой секреции. Известно, что у недоношенных новорожденных экскреция лекарственных препаратов почками вследствие незрелости этих механизмов значительно ограничена [8], особенно в первые дни жизни. Креатинин сыворотки крови новорожденного может не отображать функцию почек, очень часто уровень креатинина в первые сутки жизни новорожденного отражает функцию почек матери [8]. Показатели почечной функции быстро растут в первые месяцы жизни, достигая характерных для взрослых значений между годом и двумя, скорость такого роста очень вариабельна, но в среднем меньше у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными [8]. Из-за замедленной элиминации период полувыведения вещества из организма удлиняется, что может приводить к токсическим концентрациям.

Другие анатомические, физиологические и биохимические особенности новорожденных также создают высокий риск снижения эффективности терапии, в том числе относительно высокое содержание воды (относительно большое внеклеточное и общее водное пространство) в организме у недоношенных и доношенных новорожденных, что приводит к увеличению объема распределения водорастворимых лекарственных средств [9]. Кроме того, у новорожденных процесс созревания и развития органов и систем организма может приводить к быстрым и выраженным изменениям фармакокинетики.

В связи с уникальной физиологией использование экстраполированных режимов дозирования, рекомендованных для взрослых или детей старшего возраста, с корректировкой на массу тела пациента для новорожденных и особенно недоношенных новорожденных может приводить к росту риска токсичности лекарств или недостаточной клинической эффективности [10].

Одним из подходов, позволяющих численно описать и учесть анатомические и физиологические различия между взрослыми и детьми, в том числе новорожденными, приводящие к различиям в фармакокинетики, является использование метода аллометрического масштабирования и математических моделей процесса созревания [10, 11]. Однако такой подход для выбора оптимального режима дозирования в отсутствие измерений концентрации у данного пациента предполагает использование средних регрессионных соотношений, рассчитанных в популяции, что не позволяет у новорожденных в полной мере учесть межиндивидуальную фармакокинетическую вариабельность [2, 10]. Другой подход, в большей степени приспособленный для рационализации и индивидуализации схем дозирования в этой специальной подгруппе пациентов, основывается на популяционном фармакокинетическом/фармакодинамическом моделировании и данных терапевтического лекарственного мониторинга.

Большинство известных к настоящему времени фармакокинетических/фармакодинамических исследований меропенема у новорожденных основано на ограниченном числе пациентов, малочисленных измерениях концентраций у каждого пациента, при этом различия в дизайне исследований, популяциях пациентов, изучаемых дозах, схемах измерений концентраций, методах фармакокинетического анализа обуславливают значительный разброс полученных оценок фармакокинетических параметров [3–6, 12–14]. Кроме того, в большинстве работ, описывающих фармакокинетику меропенема у новорожденных, практически отсутствуют данные в подгруппе глубоко недоношенных новорожденных.

В связи с особенностями и вариабельностью фармакокинетики и фармакодинамики у недоношенных новорожденных становится актуальным проведение ис-

I.B. Bondareva¹, S.K. Zyryanov^{1, 2}, A.M. Kazanova¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

²City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russian Federation

Population Pharmacokinetics of Meropenem in Preterm Infants

Background. Meropenem, a broad spectrum carbapenem antibiotic, is often used for newborns despite of limited data available on neonatal pharmacokinetics. Due to pharmacokinetic and pharmacodynamic differences as well as to significant changes in the human body related to growth and maturation of organs and systems, direct scaling and dosing extrapolation from adults or older children with adjustment on patient's weight can result in increased risk of toxicity or treatment failures. **Aims** — to evaluate the pharmacokinetics of meropenem in premature neonates based on therapeutic drug monitoring data in real clinical settings. **Materials.** Of 53 pre-term neonates included in the pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis, in 39 (73.6%) patients, gestational age ranged from 23 to 30 weeks. Population and individual pharmacokinetic parameter values were estimated by the NPAG program from the Pmetrics package based on peak-trough therapeutic drug monitoring. Samples were assayed by high-performance liquid chromatography. One-compartment pharmacokinetic model with zero-order input and first-order elimination was used to fit concentration data and to predict pharmacokinetic parameter (%T > MIC of free drug) for virtual "patients" with simulated fast, moderate and slow meropenem elimination "received" different dosage by minimum inhibitory concentration (MIC) level. Univariate and multivariate regression analysis was used to evaluate the influence of patient's covariates (gestational age, postnatal age, postconceptional age, body weight, creatinine clearance calculated by Schwartz formula, etc) on estimated meropenem pharmacokinetic parameters. **Results.** The identified population pharmacokinetic parameters of meropenem in pre-term newborns (elimination half-lives $T_{1/2} = 1.93 \pm 0.341$ h; clearance $CL = 0.26 \pm 0.085$ L/h/kg; volume of distribution $V = 0.71 \pm 0.22$ L/h) were in good agreement with those published in the literature for adults, neonates and older children. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling demonstrated that a meropenem dosage regimen of 90 mg/kg/day administered using prolonged 3-hour infusion every 8 hours should be considered as potentially effective therapy if nosocomial infections with resistant organisms ($MIC \geq 8$ mg/L) are treated. **Conclusions.** Neonates and especially pre-term neonates have a great pharmacokinetic variability. Meropenem dosing in premature newborns derived from population pharmacokinetic/pharmacodynamic model can partly overcome the variability, but not all pharmacokinetic variability can be explained by covariates in a model. Further personalizing based on Bayesian forecasting approach and a patient's therapeutic drug monitoring data can help to achieve desired pharmacodynamic target.

Keywords: meropenem, pre-term newborns, population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling, therapeutic drug monitoring

For citation: Bondareva IB, Zyryanov SK, Kazanova AM. Population Pharmacokinetics of Meropenem in Preterm Infants. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(5):497–505. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1449>

следований для оценки популяционных и индивидуальных фармакокинетических параметров меропенема в популяции недоношенных новорожденных с разными значениями гестационного и постнатального возраста на основе популяционного моделирования и данных терапевтического лекарственного мониторинга.

Цель исследования — изучение фармакокинетики меропенема у недоношенных новорожденных на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга в реальной клинической практике.

Методы

Дизайн исследования

В данное одноцентровое несравнительное проспективно–ретроспективное исследование включены данные 53 недоношенных новорожденных, из которых у 39 (73,6%) гестационный возраст был от 23 до 30 нед включительно, находящихся на лечении в ОРИТ Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» (Москва) и получавших антибактериальную терапию меропенемом по поводу инфекционных заболеваний бактериального генеза в рамках клинической практики.

Проведение процедуры терапевтического лекарственного мониторинга меропенема

Забор образцов крови объемом 1,0 мл у недоношенных новорожденных осуществлялся непосредственно до очередной инфузии меропенема для определения остаточной концентрации (C_{rough}) и не более чем через 20 мин после окончания инфузии для определения концентрации, близкой к максимуму (C_{max}). После взятия образцы помещались на лед для транспортировки в фармакокинетическую лабораторию. Время от забора образца крови до проведения анализа составляло не более 30 мин. Процедура терапевтического лекарственного мониторинга проводилась в разные дни терапии меропенемом (от 1-го до 10-го дня). Пробоподготовка и определение концентраций меропенема в крови проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-УФ) по методике, разработанной в ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» [15]. Дополнительно была проведена оценка линейности по 11 градуировочным точкам в диапазоне концентраций от 0,2 до 200 мкг/мл. Коэффициент корреляции градуировочной кривой составил 0,9996.

Фармакокинетическое моделирование

Индивидуальные и популяционные фармакокинетические параметры меропенема были оценены с помощью программы NPAG (Non-Parametric Adaptive Grid) из программного обеспечения USC*PACK (Pmetrics), разработанного в лаборатории прикладной фармакокинетики и биоинформатики Университета Южной Калифорнии (США) и широко применяемой в мире для популяционного фармакокинетического/фармакодинамического моделирования [16]. Суть этого непараметрического байесовского метода состоит в определении последовательности трансформаций над полученной на предыдущей итерации функцией распределения параметров модели. Такая последовательность улучшает значение максимального правдоподобия и приводит к искомой оптимальной оценке функции распределения параметров на основе имеющихся измерений концентрации. В пределе такая функция распределения стремится к набору поддерживающих точек, определяемых значениями пара-

метров для N включенных в анализ пациентов популяции, с соответствующим значением вероятности для каждой такой точки. Таким образом, начав с априорной плотности распределения параметров модели (равномерное распределение в данном случае), после последовательности шагов алгоритм сходится к оптимальной апостериорной совместной плотности распределения параметров, наилучшим образом соответствующей имеющимся измерениям концентрации [17]. Метод NPAG использует последовательность адаптивно уточняемых «сеток» (grids) в пространстве параметров модели, а также новый уникальный алгоритм внутренних точек для решения задачи получения оценок максимального правдоподобия для каждой «успешной» поддерживающей точки. В результате на основе байесовского подхода программа позволяет получить оценки максимального правдоподобия для распределений параметров заданной структурной модели.

Поскольку у большинства пациентов для фармакокинетического анализа была доступна одна пара измерений концентраций (максимальная концентрация в конце внутривенной инфузии и остаточная концентрация перед следующим введением), однокамерная модель с процессом нулевого порядка поступления меропенема в центральную камеру и процессом выведения препарата первого порядка использовалась для фармакокинетического моделирования. Параметризация модели предполагала получение оценок константы скорости выведения (Kel , 1/ч) и кажущегося объема распределения центральной камеры (V , л). Индивидуальные значения клиренса (CL , л/ч) были рассчитаны как произведение соответствующих индивидуальных байесовских апостериорных оценок параметров Kel и V пациента. Линейная регрессия использовалась для выявления статистически значимых ковариат ($p < 0,05$), влияющих на оценки основных фармакокинетических параметров в изучаемой популяции пациентов. Клиренс креатинина ($\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) в день взятия пробы для фармакокинетического анализа рассчитывался по формуле Шварца [18]:

$$k \times L / PCr,$$

где k — возрастной коэффициент пересчета (для недоношенных новорожденных — 0,33); L — рост, см; PCr — креатинин в плазме крови, мг/дл.

Фармакодинамическое моделирование

Различия в фармакокинетике моделировались с помощью фармакодинамических расчетов для условных «пациентов» с «быстрым» ($Kel = 0,450$ 1/ч, $CL = 0,800$ л/ч), «средним» ($Kel = 0,350$ 1/ч, $CL = 0,400$ л/ч) и «медленным» ($Kel = 0,266$ 1/ч, $CL = 0,144$ л/ч) выведением меропенема. Для разных предполагаемых уровней МПК (2, 4, 8 и 16 мг/л) для различных режимов дозирования меропенема на основе однокамерной линейной модели были рассчитаны значения фармакодинамического параметра — процента времени превышения свободной концентрации препарата определенного уровня МПК в интервале дозирования ($T > \text{МПК}$, %) для таких «пациентов». Масса тела «пациента» была фиксирована как 1700 г — среднее значение в изучаемой популяции. Связывание предполагалось на уровне 2% для всех включенных в анализ недоношенных новорожденных.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 26.0. Для представления описательной статистики количественных демо-

графических и клинических показателей использовали среднее \pm стандартное отклонение (СО) и медиану. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (долей в процентах) значений. Для описательной статистики фармакокинетических параметров использовались среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения. Описательная статистика для измерений концентрации и фармакокинетических параметров включала коэффициент вариации (%). Линейная регрессия использована для выявления статистически значимых ковариатов ($p < 0,05$), влияющих на оценки общего клиренса меропенема, константы скорости элиминации и кажущегося объема распределения в изучаемой популяции пациентов.

Этическая экспертиза

Были получены письменные информированные согласия от родителей или законных представителей детей. Работа по изучению особенностей фармакокинетики и фармакодинамики меропенема у недоношенных новорожденных по данным терапевтического лекарственного мониторинга была одобрена комитетом по этике Медицинского института РУДН, протокол № 27 от 21 декабря 2017 г.

Результаты

У 53 недоношенных новорожденных, данные которых включены в фармакокинетический/фармакодинамический анализ, было от 3 до 6 сопутствующих заболеваний, основными клиническими диагнозами были: пневмония неуточненная — 45 (85%); врожденная инфекция — 10 (19%); некротизирующий энтероколит — 35 (66%); бронхолегочная дисплазия — 11 (20%); другие — 13 (24%). Режимы дозирования при назначении меропенема выбирались в соответствии с постнатальным возрастом ($<$ или ≥ 1 мес) и тяжестью заболевания:

- 20 мг/кг каждые 12 ч при PNA < 1 мес — 22 (41,5%);
- 20 мг/кг каждые 8 ч при PNA ≥ 1 мес — 28 (54%);
- 30 мг/кг каждые 8 ч при PNA ≥ 1 мес — 1 (1,5%);
- 40 мг/кг каждые 8 ч при подозреваемой или подтвержденной менингеальной инфекции — 2 (3%).

Длительность инфузии составила: 1 ч (3 пациента), 2 ч (45 пациентов) или 3 ч (5 пациентов).

Далее представлены демографические характеристики и характеристики терапии и процедуры терапевтического лекарственного мониторинга пациентов, включенных в фармакокинетический анализ (количественные переменные — среднее значение \pm стандартное отклонение (медиана)):

- гестационный возраст — 28,9 \pm 3,07 (28,0) нед;
- постнатальный возраст на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 34,1 \pm 21,55 (32,0) дней;
- постконцептуальный возраст на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 33,8 \pm 3,97 (33,6) нед;
- пол:
женский — 21 (39,6%);
мужской — 32 (60,4%);
- масса тела на момент рождения — 1308,3 \pm 73,39 (1200,0) г;
- масса тела пациента на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 1692,0 \pm 486,17 (1593,0) г;

- рост на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 38,3 \pm 4,53 (39,0) см;
- суточная доза препарата на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 54,9 \pm 17,06 (60,0) мг/кг/сут;
- креатинин в день 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 45,13 \pm 20,351 (39,50) мкмоль/л;
- $CLCr$ в день 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 28,20 \pm 9,75 (27,94) мл/мин/1,73 м²;
- дней терапии — 13,8 \pm 0,52 (14,0);
- число измерений концентраций за период терапии — 2,3 \pm 0,68 (2,0);
- день терапии на момент 1-го измерения (терапевтический лекарственный мониторинг) — 4,0 \pm 1,63 (4,0).

В исследовании наблюдалась значительная межиндивидуальная фармакокинетическая вариабельность, приводящая к плохой предсказуемости уровня максимальной концентрации в конце инфузии остаточной концентрации в конце интервала дозирования в зависимости от суточной дозы и длительности инфузии. Для значений C_{max} при получении режима дозирования 60 мг/кг/сут с длительностью инфузии 2 ч коэффициент вариабельности был оценен как 101,4%, для режима дозирования 40 мг/кг/сут с длительностью инфузии 2 ч — 117,6%. Для значений остаточной концентрации для режима дозирования 60 мг/кг/сут с длительностью инфузии 2 ч коэффициент вариабельности был оценен как 89,9%, для режима дозирования 40 мг/кг/сут с длительностью инфузии 2 ч — 51,6%.

В большинстве случаев существенное накопление концентрации в интервале дозирования не происходило.

Оценка популяционных фармакокинетических параметров

Распределения значений фармакокинетических параметров меропенема — константы скорости элиминации (Kel , 1/ч) и объема распределения (V , л), оцененные с помощью программы NPAG у включенных в анализ 53 недоношенных новорожденных, представлены на рис. 1, статистические характеристики идентифицированных параметров фармакокинетической модели — в табл. 1.

Начиная с «сетки», состоящей из 20 011 точек в пространстве параметров фармакокинетической модели, с помощью программы NPAG была построена совместная плотность распределения параметров на 11 поддерживающих точках с вероятностями их появления в изучаемой популяции, представленными на рис. 1. При этом одному пациенту может соответствовать распределение из нескольких поддерживающих точек с индивидуальными оценками вероятностей. По этим индивидуальным распределениям оцениваются соответствующие статистические характеристики (среднее значение, медиана и т.п.). Два основных фармакокинетических параметра модели слабо коррелированы ($r = -0,22$). Полученные оценки индивидуальных средних значений фармакокинетических параметров использовались для расчета остальных фармакокинетических параметров пациента, описательная статистика для которых представлена в табл. 2.

Рисунок 2 демонстрирует слабое предсказание измеренных значений концентрации на основе средних популяционных значений фармакокинетических параметров (см. рис. 2, А). Видно, что ошибка предсказания на основе средних популяционных значений растет с ростом значений концентрации, при этом наблюдается

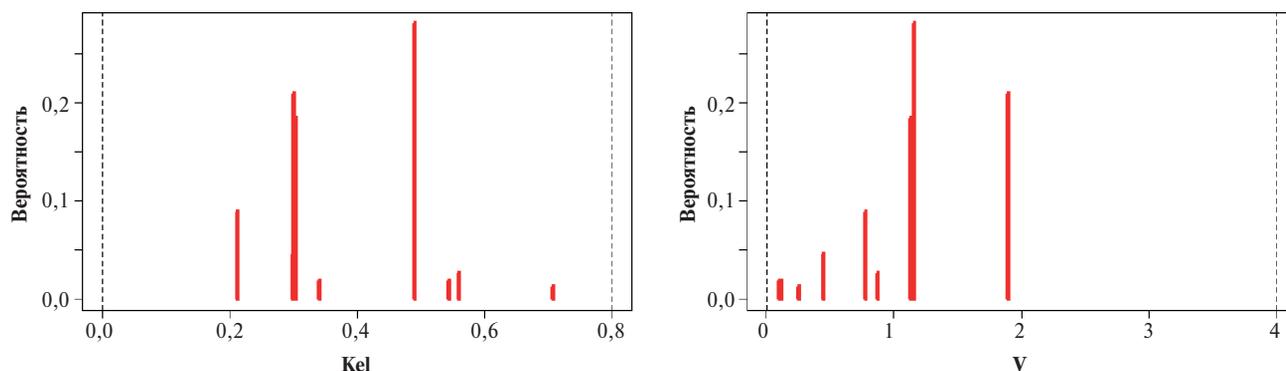


Рис. 1. Маргинальные распределения значений фармакокинетических параметров меропенема (линейная однокамерная модель) в популяции недоношенных новорожденных, оцененных с помощью байесовского подхода (программа NPAG)

Таблица 1. Описательная статистика для популяционных фармакокинетических параметров меропенема (линейная однокамерная модель) в популяции недоношенных новорожденных, оцененных с помощью байесовского подхода (программа NPAG)

Фармакокинетический параметр	Статистические характеристики					
	Среднее значение	CO	Коэффициент вариации, %	Минимальное значение	Медиана	Максимальное значение
<i>Kel</i> , 1/ч	0,374	0,112	29,9	0,213	0,307	0,708
<i>V</i> , л	1,181	0,456	38,6	0,102	1,143	1,899

Таблица 2. Описательная статистика для популяционных фармакокинетических параметров меропенема в популяции недоношенных новорожденных, рассчитанных для линейной однокамерной модели

Фармакокинетический параметр	Статистические характеристики					
	Среднее значение	CO	Коэффициент вариации, %	Минимальное значение	Медиана	Максимальное значение
<i>T1/2</i> , ч	1,928	0,341	17,7	1,09	1,925	2,97
<i>CL</i> , л/ч	0,430	0,159	37,0	0,035	0,449	0,925
<i>CLCr</i> , л/ч/кг	0,260	0,085	32,7	0,03	0,278	0,42
<i>V</i> , л/кг	0,711	0,218	30,7	0,07	0,746	0,98

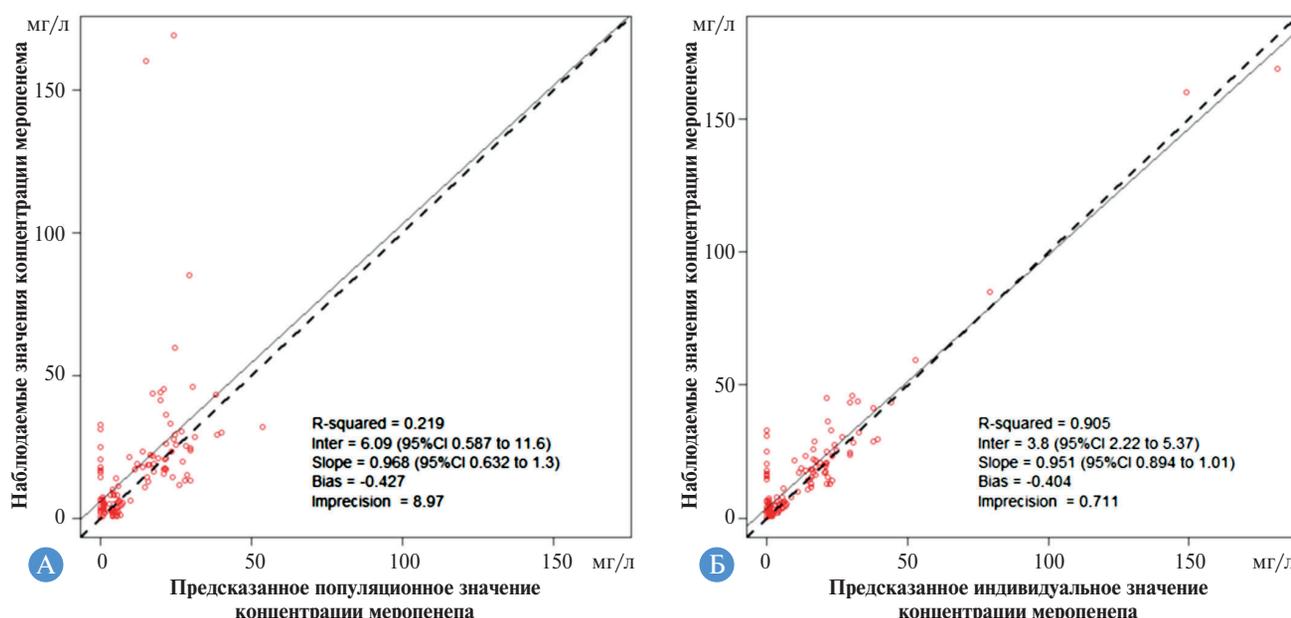


Рис. 2. Соотношение значений концентрации меропенема, предсказанных по модели на основе популяционных средних значений (А) и оцененных индивидуальных значений (Б) (программа NPAG)

Комментарии: R-squared — R^2 — коэффициент детерминации, Inter — свободный коэффициент, Slope — угловой коэффициент регрессионной прямой, Bias — систематическая ошибка, Imprecision — неточность, CI — доверительный интервал. По оси ординат — наблюдаемые значения концентраций меропенема (мг/л), по оси абсцисс — предсказанное по линейной однокамерной ФК модели соответствующее значение концентрации (мг/л). Пунктирной линией $Y=X$ показан идеальный вариант прогноза без систематической ошибки, сплошная линия — регрессионная зависимость, оцененная по наблюдаемым и прогнозируемым значениям.

систематическая ошибка (bias) — концентрации, особенно выше 50 мг/мл, предсказываются по модели более низкими значениями. На основе средних популяционных значений удается описать 21,9% общей вариации данных. Качество прогноза по модели на основе индивидуальных оценок фармакокинетических параметров становится намного точнее (см. рис. 2, Б). Таким образом удается описать 90,5% общей вариабельности данных.

Анализ влияния ковариат

Одно-и многофакторный линейный регрессионный анализ использовался для выявления ковариат, значимо влияющих на полученные индивидуальные оценки *Kel* и *V*, а также на рассчитанные значения клиренса меропенема (*CL*). Зависимость от клиренса креатинина (*CLCr*), хотя была статистически значима ($p = 0,006$), но объясняла только 12,4% общего разброса значений показателя скорости выведения меропенема (*Kel*). Хотя формула Шварца [18] для расчета *CLCr* использует массу тела пациента, дополнительное включение в регрессионную модель этой ковариаты позволило описать 23,6% общего разброса значений *Kel*. Аналогично линейная зависимость *CL* меропенема у новорожденных от *CLCr*, оцененного по формуле Шварца, и от массы тела пациента была продемонстрирована в работе [4]. Вероятно, из-за сильной корреляции между ковариатами постконцептуальный возраст, значимый в однофакторном анализе фармакокинетического параметра *Kel* ($p = 0,016$), теряет статистическую значимость при включении в многофакторную модель. Зависимость времени полувыведения меропенема (снижение) от постнатального возраста прослеживалась и в работе [6].

Статистически значимая регрессионная зависимость от массы тела пациента ($p = 0,029$) объясняет только 7,9% общего разброса значений показателя *V*. После нормирования индивидуальных значений объема распределения на массу тела пациента по-прежнему наблюдалась статистически значимая зависимость показателя *V* (л/кг) от массы тела ($p < 0,001$), но теперь обратная — объем распределения, нормированный на массу тела, в среднем снижается с ростом массы тела пациента (объясняет порядка 21% разброса данных). После нормирования значений объема распределения на массу тела пациента

наблюдались статистически значимые зависимости показателя *V* (л/кг) от гестационного (10,4%), постнатального (8,5%) и постконцептуального (23,8%) возраста (большим значениям возраста соответствуют в среднем меньшие значения нормированного на массу тела объема распределения препарата, $p < 0,05$).

Регрессионная зависимость от массы тела пациента объясняла не более 14,5% разброса значений общего *CL* ($p = 0,003$). Ковариаты гестационный возраст ($p = 0,053$) и постконцептуальный возраст ($p = 0,075$), статистически значимые в однофакторном анализе *CL* меропенемана уровне 10%, теряли статистическую значимость в многофакторном анализе.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование меропенема

На этапе фармакокинетического/фармакодинамического анализа на основе моделирования изучалось влияние особенностей фармакокинетики меропенема у пациента, а также влияние различных режимов дозирования на фармакодинамический показатель $\%T > \text{МПК}$ в интервале дозирования в предположении различных уровней МПК. Для условных «пациентов», моделирующих «быстрое», «среднее» и «медленное» выведение меропенема, были смоделированы режимы дозирования для суточных доз 40, 60 и 90 мг/кг/сут с введением каждые 8 или 12 ч.

На рис. 3 представлены рассчитанные значения фармакодинамического показателя $\%T > \text{МПК}$ для различных значений МПК в зависимости от режимов дозирования и значений фармакокинетических параметров. Горизонтальными линиями на рис. 3 показаны разные уровни фармакодинамической цели. Все проанализированные режимы дозирования позволяют достичь целевого показателя $\%T > \text{МПК} \geq 40\%$ при всех трех вариантах клиренса меропенема при моделировании эрадикации чувствительных к меропенему штаммов возбудителей с МПК 2 мг/л, в большинстве случаев достигается и более агрессивная фармакодинамическая цель — $\%T > \text{МПК} \geq 60\%$. Для более высокого уровня МПК = 8 мг/л в большей степени проявляется преимущество режима дозирования 90 мг/кг/сут с интервалом введения 8 ч и 3-часовой инфузией. Однако по данным рис. 3, пациентам с быстрым выведением меропенема для достижения агрессивных фар-

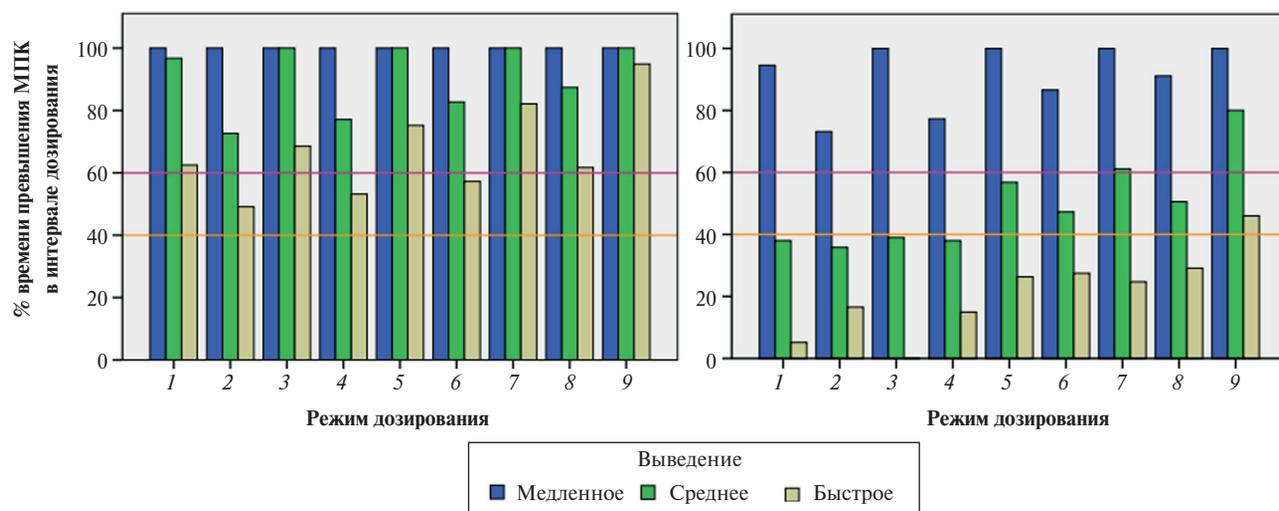


Рис. 3. Моделируемые значения фармакодинамического показателя — $\%T > \text{МПК}$ — для различных уровней МПК в зависимости от режимов дозирования и значений клиренса меропенема у пациента: А — МПК = 2 мг/л; Б — МПК = 8 мг/л. Режимы дозирования: 1, 2 — 40 мг/кг/сут, 2 ч, интервал 8 ч (1), 12 ч (2); 3, 4 — 40 мг/кг/сут, 3 ч, интервал 8 ч (3), 12 ч (4); 5, 6 — 60 мг/кг/сут, 2 ч, интервал 8 ч (5), 12 ч (6); 7, 8 — 60 мг/кг/сут, 3 ч, интервал 8 ч (7), 12 ч (8); 9 — 90 мг/кг/сут, 3 ч, интервал 8 ч

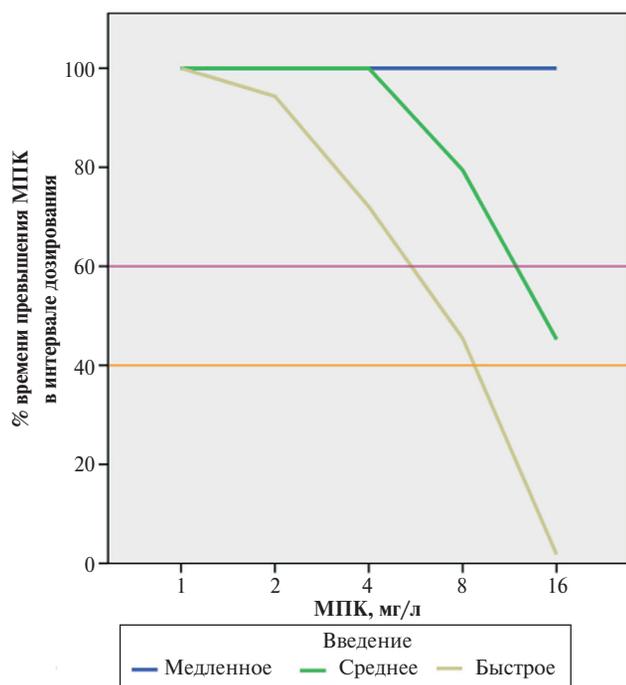


Рис. 4. Моделируемые значения фармакодинамического показателя — $\%T > \text{МПК}$ — для режима дозирования 90 мг/кг/сут с интервалом введения 8 ч и 3-часовой инфузией в зависимости от различных значений клиренса меропенема у пациента и различных уровней МПК

макодинамических целей даже такой режим дозирования может оказаться недостаточным. Более детально результаты фармакокинетического/фармакодинамического моделирования для режима дозирования 90 мг/кг/сут с внутривенным введением с помощью 3-часовой инфузии 3 раза в сутки при различных значениях МПК представлены на рис. 4. Видно, что для пациентов с медленным выведением $\%T > \text{МПК} = 100\%$ независимо от уровня МПК в диапазоне 2–16 мг/л. Для пациентов с быстрым и средним клиренсом меропенема с ростом значений МПК снижаются рассчитанные значения фармакодинамического показателя, что означает растущий риск недостижения агрессивных фармакодинамических целей, а в случае быстрого выведения — даже минимальной цели $\%T > \text{МПК} = 40\%$ при уровнях МПК выше 8 мг/л.

Обсуждение

Хотя полученные нами результаты основаны на относительно малой выборке 53 пациентов, в отличие от представленных в литературе фармакокинетических исследований меропенема у новорожденных, включавших малочисленные подгруппы недоношенных новорожденных в основном с гестационным возрастом 30 нед и больше [3, 4, 6], в данной работе все результаты относятся к недоношенным новорожденным, а доля недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 30 нед составляет 68%.

Полученные в работе оценки индивидуальных фармакокинетических параметров меропенема недоношенных новорожденных демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность. Коэффициенты вариации для параметров фармакокинетической модели, оцененных с помощью программы NPAG, были в диапазоне 30–40%. Качество описания измерений концентрации на основе

фармакокинетической модели значительно улучшалось при использовании оцененных индивидуальных значений фармакокинетических параметров по сравнению со средними популяционными значениями, что также свидетельствует в пользу применения данных терапевтического лекарственного мониторинга и расчета индивидуальных фармакокинетических параметров для оптимизации терапии меропенемом новорожденных.

Полученные в работе оценки популяционных фармакокинетических параметров линейной однокамерной модели фармакокинетики меропенема у недоношенных новорожденных хорошо согласуются с данными литературы. Средний объем распределения был оценен как 0,71 л/кг, что соответствует оценке 0,74 л/кг, представленной в работе [19] для недоношенных новорожденных, но превышает опубликованные в литературе оценки 0,18–0,39 л/кг для взрослых [20], 0,5 л/кг для младших детей и 0,4 л/кг для детей более старшего возраста [21]. Период полувыведения меропенема (1,93 ч) у недоношенных новорожденных был в среднем больше, чем соответствующие оценки у взрослых (0,83–1,1 ч [20], 1,24 ч [22] и 0,81 ч [23]) и детей от 2 мес до 12 лет (1,3 ч [6]). Средние оценки общего клиренса меропенема у недоношенных новорожденных (0,26 л/ч/кг) были меньше, чем значения, представленные в литературе для взрослых (0,49 л/ч/кг [22]), детей от 2 мес до 12 лет (0,39 л/ч/кг [6]), детей от 0 до 13 лет (0,428 л/ч/кг [13]). Полученные значения общего клиренса меропенема были в диапазоне (20–80% перцентиль) соответствующих оценок у недоношенных новорожденных 0,25–0,4 л/ч, представленных в работе [4]. Согласуются оценки общего клиренса меропенема и с результатами работ [5, 12, 14, 24, 25], включавших доношенных и/или недоношенных новорожденных. Во всех случаях более низкие средние значения общего клиренса в опубликованных работах были получены в популяции новорожденных с массой тела около 1 кг. В данной работе почти 50% пациентов на момент процедуры терапевтического лекарственного мониторинга имели массу тела более 1,5 кг, только у 4 (7,5%) включенных в анализ пациентов постнатальный возраст был меньше 14 дней, медиана постнатального возраста была оценена как 32 дня. Наблюдающиеся принципиальные различия в оценках популяционных средних значений основных фармакокинетических параметров у новорожденных в разных работах могут объясняться различиями в дизайне исследований, малыми размерами выборок, а также различиями между популяциями включенных в них пациентов по возрасту, массе тела, почечной функции, тяжести заболевания и разными методами идентификации фармакокинетических параметров. Однако прослеживаются общие тенденции: для недоношенных новорожденных характерны в среднем большие значения времени полувыведения и кажущегося объема распределения меропенема, а также более низкие значения клиренса. Рассчитанная в ходе работы популяционная фармакокинетическая модель меропенема для недоношенных новорожденных может быть использована в качестве априорного распределения для получения индивидуальных оценок фармакокинетических параметров будущих пациентов на основе байесовского подхода.

Проведенный анализ зависимостей индивидуальных фармакокинетических показателей показал, что показатели выведения меропенема у недоношенных новорожденных зависят от показателя почечной функции и в большей степени — от постконцептуального, чем от постнатального, возраста пациента, хотя сильно варьируются и у паци-

ентов в одном возрастном диапазоне. Из-за значительной межиндивидуальной фармакокинетической вариабельности оцененные линейные регрессионные зависимости фармакокинетических параметров меропенема позволяют описать лишь незначительную часть общего разброса значений, т.е. получить многофакторную модель, которая могла бы дать приемлемое предсказание индивидуальных значений фармакокинетических параметров на основе ковариат конкретного пациента, по имеющимся данным не удалось. Результаты демонстрируют, что расчет дозы с учетом клиренса креатинина и массы тела пациента не позволяет оптимально подобрать режим дозирования меропенема недоношенным новорожденным, что, в свою очередь, подчеркивает важную роль процедуры терапевтического лекарственного мониторинга для индивидуализации терапии на основе фармакокинетического/фармакодинамического моделирования в этой популяции.

Фармакокинетические параметры однокамерной линейной фармакокинетической модели по двум имеющимся измерениям концентрации могут быть оценены аналитически традиционными методами с помощью известных фармакокинетических уравнений для внутривенной инфузии. Однако такой расчет не может учесть имеющиеся ошибки метода измерения концентраций, а также изменения режимов дозирования и/или ковариат пациента (массы тела, клиренса креатинина и т.п.) в ходе проводимой терапии, что особенно важно в случае недоношенных новорожденных. Кроме того, метод оценки индивидуальных фармакокинетических параметров на основе популяционного моделирования имеет преимущество, когда для такой оценки используется несколько значений концентрации у пациента, измеренных в разных интервалах дозирования, или когда число измерений концентрации только в одном интервале дозирования отличается от двух. Возможность оценки индивидуальных значений фармакокинетических параметров меропенема даже по одному измерению концентрации имеет большое практическое значение для новорожденных пациентов и делает процедуру терапевтического лекарственного мониторинга более удобной в реальной клинической практике.

Как показало фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование, достижение основного фармакодинамического показателя $%T > \text{МПК}$ существенно зависит от режима дозирования (дозы, длительности инфузии, интервала дозирования), а также от значений фармакокинетических параметров. Значения фармакодинамического показателя увеличивается с ростом дозы и/или длительности инфузии, а также при более частом дозировании. Риск недостижения фармакодинамической цели растет у пациентов с большими значениями клиренса меропенема.

Учитывая большую скорость потерь антибактериальных препаратов из инструментария врачей из-за развития резистентности возбудителей, преимущество могут иметь режимы дозирования, которые помогают преодолеть эту резистентность, если препарат является достаточно безопасным, каким, в частности, считается меропенем [6]. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование продемонстрировало, что режим дозирования 90 мг/кг/сут с интервалом введения 8 ч и 3-часовой инфузией в большинстве случаев имеет высокую вероятность достижения фармакодинамической цели у «пациентов» с разными значениями клиренса меропенема, при терапии основных внутрибольничных инфекций, даже для резистентных возбудителей с МПК 8 мг/л и выше.

Основными ограничениями исследования можно считать относительно небольшое число включенных в анализ пациентов и наличие не более двух измерений в интервале дозирования у каждого из этих пациентов, что делает невозможным выбор оптимальной структуры и идентификацию параметров более сложной фармакокинетической модели. Кроме того, сопутствующая терапия могла в некоторых случаях оказать влияние на полученные оценки фармакокинетических параметров меропенема.

Заключение

Значительная межиндивидуальная вариабельность характерна для фармакокинетических параметров меропенема в популяции недоношенных новорожденных, а оцененные популяционные значения фармакокинетических параметров, нормированные на массу тела пациента, отличаются от соответствующих оценок в популяциях взрослых пациентов и детей старшего возраста. Все это свидетельствует в пользу индивидуализации режимов дозирования меропенема на основе данных терапевтического лекарственного мониторинга у новорожденных. Поскольку у недоношенных новорожденных значительный разброс индивидуальных фармакокинетических параметров меропенема наблюдается и внутри одного и того же гестационного и постнатального возраста, именно индивидуальные значения фармакокинетических параметров пациента, а не только постнатальный возраст и соответствующие средние значения параметров позволяют подобрать оптимальный режим дозирования меропенема пациенту с учетом резистентности возбудителей.

Программное обеспечение для популяционного фармакокинетического/фармакодинамического моделирования дает возможность идентифицировать индивидуальные значения фармакокинетических параметров по измеренным концентрациям независимо от достижения стационарного распределения, поэтому процедуру терапевтического лекарственного мониторинга можно проводить уже в первом интервале дозирования меропенема. Оцененные значения индивидуальных фармакокинетических параметров могут использоваться для выбора наиболее эффективного и безопасного режима дозирования (дозы, длительности инфузии, интервала дозирования) с учетом выбранной фармакодинамической цели. До получения значений МПК возбудителя у пациента режим дозирования может быть выбран на основе предполагаемых наиболее вероятных значений МПК. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование показало, что в отсутствие данных терапевтического лекарственного мониторинга режим дозирования меропенема 90 мг/кг/сут с интервалом дозирования 8 ч и длительностью инфузии 3 ч может рассматриваться как наиболее перспективный в плане эффективности для терапии инфекционных заболеваний, вызванных возбудителями с разным, в том числе высоким, уровнем резистентности.

Дополнительная информация

Финансирование работы. Исследования выполнены и опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. И.Б. Бондарева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; С.К. Зырянов — концепция и дизайн исследования, редактирование;

А.М. Казанова — сбор и обработка материала. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1687н (ред. от 13.09.2019) «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia of December 27, 2011 No. 1687n (as amended on September 13, 2019) "O medicinskih kriterijah rozhdenija, forme dokumenta o rozhdenii i porjadke ego vydachi" (In Russ.)]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/ (accessed: 17.08.2020).
2. De Keukeleire S, Borrey D, Decaluwe W, Reynders M. Therapeutic drug monitoring of meropenem in neonate with necrotizing enterocolitis: a challenge. *Case Rep Infect Dis*. 2016;6207487. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6207487>
3. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo R. Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):4943–4960. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00296-11>
4. Van den Anker JN, Pokorna P, Kinzig-Schippers M, et al. Meropenem pharmacokinetics in the newborn. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(9):3871–3879. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00351-09>
5. Van Enk JG, Touw DJ, Lafeber HN. Pharmacokinetics of meropenem in preterm neonates. *Ther Drug Monit*. 2001;23(3):198–201. doi: <https://doi.org/10.1097/00007691-200106000-00003>
6. Pacifici GM. Clinical pharmacology of meropenem in infants and children. *Clin Med Invest*. 2019;4:1–9. doi: <https://doi.org/10.15761/CM.I.1000178>
7. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации*. — Смоленск: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2018. — 206 с. [Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam: Klinicheskije rekomendacii. Smolensk: Mezhhregional'naya associacija poklinicheskoj mikrobiologii i antimikrobnnoj himioterapii; 2018. — 206 p. (In Russ.)]. Available from: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav> (accessed: 17.08.2020).
8. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(4):262–276. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.262>
9. Johnson JK, Laughon MM. Antimicrobial agent dosing in infants. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(9):1948–1960. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.06.017>
10. Germovsek E, Barker C, Sharland M, Standing JF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in pediatric drug development, and the importance of standardized scaling of clearance. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(1):39–52. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0659-0>
11. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2009;24(1):25–36. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.24.25>
12. Germovsek E, Lutsar I, Kipper K, et al. Plasma and CSF pharmacokinetics of meropenem in neonates and young infants: results from the NeoMero studies. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(7):1908–1916. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dky128>
13. Ohata Y, Tomita Y, Nakayama M, et al. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic consideration. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(5):523–531. doi: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-027>
14. Padari H, Metsvaht T, Kõrgvee L, et al. Short versus long infusion of meropenem in very-low-birth-weight neonates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4760–4764. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00655-12>
15. Казанова А.М., Степанова Е.С., Макаренкова Л.М., и др. Разработка и валидация методики количественного определения меропенема в плазме крови для терапевтического лекарственного мониторинга // *Химико-фармацевтический журнал*. — 2020. — № 4. — С. 56–60. [Kazanova AM, Stepanova ES, Makarenkova LM, et al. Development and Validation of Method for the Quantitative Determination of Meropenem in Human Blood Plasma for Therapeutic Drug Monitoring. *Himiko-Farmaceuticheskij Zhurnal*. 2020;4:56–60. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-4-56-60>
16. Jelliffe RW, Neely M. *Individualized drug therapy for patients: Basic foundations, relevant software and clinical applications*. Academic Press; 2016.
17. Сергиенко В.И., Желлифф Р., Бондарева И.Б. *Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение*. — М.: Изд-во Рос. акад. мед. наук, 2003. — 208 с. [Sergienko VI, Dzhelliff R, Bondareva IB. *Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozheniya i klinicheskoe primenenie*. Moscow: Ros. akad. med. nauk; 2003. 208 p. (In Russ.)]
18. Brion LP, Fleischman AR, McCarton C, Schwartz GJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr*. 1986;109(4):698–707. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(86\)80245-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(86)80245-1)
19. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Meropenem in Neonates: Effects and Pharmacokinetics. *Int J Pediatr*. 2016;4(11):3925–3939. doi: <https://doi.org/10.22038/ijp.2016.7850>
20. Moon YSK, Chung KC, Gill M. Pharmacokinetics of Meropenem in Animals, Healthy Volunteers, and Patients. *Clinical Infectious Disease*. 1997;24(Suppl 2):249–255.
21. Blumer JL, Reed MD, Kearns GL, et al. Sequential, single-dose pharmacokinetic evaluation of meropenem in hospitalized infants and children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(8):1721–1725.
22. Leroy A, Fillastre JP, Etienne I, et al. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(5):535–538. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00314864>
23. Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(7):1437–1440. doi: <https://doi.org/10.1128/aac.36.7.1437>
24. Bradley JS, Sauberman JB, Ambrose PG. Meropenem pharmacokinetics, pharmacodynamics, and Monte Carlo simulation in the neonate. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(9):794–799. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318170f8d2>
25. Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Castro LM. Population pharmacokinetics of meropenem in plasma and cerebrospinal fluid of infants with suspected or complicated intra-abdominal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):844–849. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31822e8b0b>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Казанова Александра Михайловна, к.ф.н., ассистент [*Aleksandra M. Kazanova*, PhD in Pharmacy, Assistant];
адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6, Miklukho-Maklaya st., 117198, Moscow, Russia],
e-mail: kazanova.alex@yandex.ru, SPIN-код: 6277-6484, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2324-0069>

Бондарева Ирина Борисовна, д.б.н., профессор [*Irina B. Bondareva*, PhD in Biology, Professor];
e-mail: i_bondareva@yahoo.com, SPIN-код: 1631-3470, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-8931>

Зырянов Сергей Кенсаринович, д.м.н., профессор [*Sergey K. Zyryanov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: zyryanov-sk@rudn.ru, SPIN-код: 2725-9981, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

М.В. Воронцова^{1, 2}, К.Ю. Кулебякин¹, Н.В. Маказан²,
Л.С. Созаева^{1, 2}, П.А. Тюрин-Кузьмин¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

Паратиреоидный гормон в регуляции процессов роста и резорбции кости в норме и патологии

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — ключевой гормон, регулирующий гомеостаз кальция в организме. Поскольку основным депо кальция в организме является костная ткань, ПТГ оказывает определяющее влияние на ее гомеостаз. При этом гормон способен активировать как образование, так и резорбцию кости. Таким образом, ПТГ может обеспечивать сопряжение анаболических и катаболических процессов, что необходимо для обновления костной ткани, которая находится под постоянной механической нагрузкой. В то же время использование ПТГ в медицинской практике достаточно невелико, несмотря на его высокий потенциал в качестве основы для терапии различных патологий, связанных с нарушением обмена кости. В представленном обзоре рассмотрены молекулярные механизмы действия ПТГ на клетки костной ткани, описаны сигнальные внутриклеточные каскады. В отдельном разделе рассматриваются клеточные механизмы действия ПТГ на гомеостаз кости, обсуждается, как воздействие гормона на разные типы клеток обеспечивает сопряжение между процессами синтеза и резорбции. Кроме того, в обзоре рассматриваются заболевания, связанные с нарушением гомеостаза костной ткани, а также роль ПТГ и нарушения его сигналинга в их этиологии.

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, костная ткань, ремоделирование кости

Для цитирования: Воронцова М.В., Кулебякин К.Ю., Маказан Н.В., Созаева Л.С., Тюрин-Кузьмин П.А. Паратиреоидный гормон в регуляции процессов роста и резорбции кости в норме и патологии. *Вестник РАМН.* 2021;76(5):506–517. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1440>

Ремоделирование кости

Процессы ремоделирования постоянно происходят в кости взрослого человека. Скелет человека полностью замещается несколько раз в течение жизни, не меняя существенно формы и объема. В детском возрасте тоже проходят процессы ремоделирования, но, в отличие от взрослых, параллельно происходят процессы и моделирования, что обеспечивает увеличение костной массы.

Выделяют такое понятие, как костная единица ремоделирования (basic multicellular unit, BMU). Это группа клеток, которая принимает участие в удалении и заме-

щении структурной единицы костной ткани — остеона или трабекулы.

В состав костной единицы ремоделирования входят остеокласты и остеобласты, которые обеспечивают необходимые процессы для резорбции имеющейся костной ткани (остеокласты) и закладки новой (остеобласты). Тонкий баланс между резорбцией и образованием костной ткани контролируется множеством факторов — эндо-, пара- и аутокринных. Дисбаланс между этими процессами вследствие нарушений на различных уровнях регуляции костного ремоделирования является причиной целого ряда патологий.

M.V. Vorontsova^{1, 2}, K.Y. Kulebyakin¹, N.V. Makazan², L.S. Sozaeva^{1, 2}, P.A. Tyurin-Kuzmin¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Parathyroid Hormone in the Regulation of Bone Growth and Resorption in Health and Disease

Parathyroid hormone (PTH) is a key hormone responsible for regulation of calcium homeostasis in the body. Since the main body calcium depot is bone tissue, PTH has a decisive effect on its homeostasis. In this case, the hormone can activate both bone formation and resorption. Thus, PTH can ensure the conjugation of anabolic and catabolic processes, which is necessary for the renewal of bone tissue, which is had to function under constant mechanical stress. At the same time, the use of PTH in medical practice is rather small, despite its high potential as a basis for the treatment of various pathologies associated with impaired bone homeostasis. Presented review, describes the intracellular signaling cascades and molecular mechanisms that underlie the action of PTH on bone tissue cells, and intracellular signaling cascades are described. A separate section examines the cellular mechanisms of the action of PTH on bone homeostasis, discusses how the effect of the hormone on different types of cells provides an interface between the processes of synthesis and resorption. In addition, the review examines diseases associated with impaired bone homeostasis, as well as the role of PTH and impaired signaling in their etiology.

Keywords: parathyroid hormone, bone tissue, bone remodeling

For citation: Vorontsova MV, Kulebyakin KY, Makazan NV, Sozaeva LS, Tyurin-Kuzmin PA. Parathyroid Hormone in the Regulation of Bone Growth and Resorption in Health and Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(5):506–517. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1440>

В данной статье подробно освещен паратиреоидный гормон (ПТГ) как один из ключевых гормонов в регуляции гомеостаза костной ткани. Рассмотрены строение и функция ПТГ, его роль в норме и патологии кости. Кроме того, обсуждается потенциал для более широкого использования ПТГ в терапии различных заболеваний.

ПТГ и ПТГ-подобный пептид

Паратиреоидный гормон (паратгормон, ПТГ) — пептид, который состоит из 84 аминокислотных остатков и является основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани. Ключевые физиологические эффекты ПТГ реализуются при связывании с его рецептором в почках и костной ткани. В то же время целый ряд других тканей организма [1] экспрессирует рецепторы к ПТГ, что может лежать в основе ряда побочных действий препаратов, связанных с ПТГ-зависимым сигналингом. Суммарное действие ПТГ на ряд мишеней приводит к повышению уровня кальция и понижению уровня фосфатов в крови.

Этот гормон синтезируется клетками паращитовидных желез в виде про-ПТГ, который в ходе нескольких ферментативных реакций превращается в ПТГ. Гормон концентрируется в секреторных везикулах и гранулах и далее поступает в кровотока в ответ на снижение концентрации ионов кальция в крови.

В почках ПТГ участвует в реабсорбции кальция путем активного транспорта в дистальных извитых и соединительных канальцах, активируя селективные каналы TRPV5, кальций-связывающий белок calbindin-D28K и натрий-кальциевый обменник NCX1. На реабсорбцию фосфатов в почках ПТГ оказывает ингибирующее действие как в проксимальных, так и дистальных почечных канальцах. Помимо этого, ПТГ стимулирует синтез активной формы витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) в проксимальных почечных канальцах путем индуцирования транскрипции гена 1α -гидроксилазы, а также подавляет транскрипцию гена 24-гидроксилазы, который инактивирует $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [2, 3].

Помимо ПТГ, физиологическим лигандом его рецепторов является паратгормон-подобный пептид (ПГПП). Этот паракринный фактор секретируется целым рядом тканей и клеток организма человека (молочные железы, кожа, желудочно-кишечный тракт, матка). ПГПП, наряду с ПТГ, является участником кальций-фосфорного обмена в организме. Его роль в регуляции кальция в здоровом организме остается предметом обсуждения. Вместе с тем известно, что гиперсекреция ПГПП различными опухолями приводит к гиперкальциемии. Гормон индуцирует мобилизацию кальция в молоко при грудном вскармливании, а также аутокринно регулирует расслабление гладкомышечных клеток. Важное значение данный фактор имеет для формирования костной ткани у эмбриона человека. ПГПП может иметь вид разных транскриптов, состоящих из 139, 141 и 173 аминокислотных остатков.

Молекулярные основы действия ПТГ

Рецепторы ПТГ

Рецепторы ПТГ являются G-белок-ассоциированными рецепторами (GPCR) и относятся к классу В (рецепторы семейства секретина). Выделяют несколько изоформ рецепторов, способных связывать ПТГ:

- тип 1 — классический рецептор ПТГ, который в основном экспрессируется в костной ткани и почках и может быть активирован как ПТГ, так и ПГПП [4]. ПТГР1 играет ключевую роль в кальций-фосфорном обмене;
- тип 2 — рецептор, который в основном экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и поджелудочной железе. Основным лигандом для данного типа рецептора является не ПТГ, а нейропептид ТР39 (tuberoinfundibular peptide of 39 residues) [5];
- тип 3 — рецептор, который не встречается у млекопитающих.

Сам ПТГР1 представляет собой белок с семью трансмембранными α -спиралями, в котором функционально выделяют два домена. Внеклеточный N-домен отвечает за связывание лиганда и рецептора, трансмембранный J-домен — за активацию рецептора и последующую передачу сигнала. N-терминальный участок (91–34 аминокислотных остатка) ПТГ и ПГПП связывается с трансмембранным J-доменом, а C-терминальные участки этих гормонов — с внеклеточным N-доменом рецептора. Именно взаимоотношения между лигандом и J-доменом рецептора играют решающую роль в конформационных изменениях, приводящих к активации рецептора [6]. Важность N-концевого пептида обоих гормонов подтверждается также тем, что первые 13 аминокислотных остатков в молекулах ПТГ и ПГПП высококонсервативны, а 9 из них — идентичны в обоих гормонах.

Особенности действия рецептора ПТГ

ПТГР1 при помощи G-белка сопрягается с эффекторными системами, которые активируют вторичные посредники. Рецептор связывается со своим лигандом (в данном случае с гормоном) и активирует тримерный G-белок. В процессе активации G-белок утрачивает сродство к гуанозиндифосфату (ГДФ), что приводит к диссоциации ГДФ и замещению его на гуанозинтрифосфат (ГТФ). Будучи связанным с ГТФ, G-белок меняет свою конформацию и отделяется от рецептора, его α -субъединица диссоциирует от димера β - и γ -субъединиц и запускает внутриклеточные сигнальные каскады.

Основным внутриклеточным эффектором рецептора ПТГР1 является G-белок с α_s -субъединицей, при активации которой происходит повышение внутриклеточного уровня цАМФ. Этот вторичный мессенджер имеет три ключевые внутриклеточные мишени.

Первая классическая мишень — протеинкиназа А (ПКА) — серин/треониновая протеинкиназа, которая при активации фосфорилирует множество мишеней в цитоплазме. От концентрации, продолжительности синтеза и локализации в цитоплазме цАМФ зависит как уровень активации самой ПКА, так и тип ее клеточных мишеней. При длительной активации ПКА может проникать в ядро и фосфорилировать там транскрипционный фактор CREB (cAMP response element binding protein). Экспрессия многих важных генов регулируется этим транскрипционным фактором (например, гены адренергических рецепторов) [7].

Второй мишенью цАМФ является белок Ерас (exchange factor directly activated by cAMP). По функциям он представляет собой фактор обмена гуанидиновых нуклеотидов малых G-белков и активирует их путем замены ГДФ на ГТФ. Ерас также активирует ряд цитоплазматических мишеней, может регулировать транскрипционные факторы и, следовательно, экспрессию генов.

Третьей мишенью цАМФ являются кальциевые каналы цитоплазматической мембраны, регулируемые вторичными посредниками — циклическими нуклеотидами. При появлении в цитоплазме цАМФ указанные каналы открываются.

Уровень продукции цАМФ при активации ПТГР1 зависит от действующего лиганда

Уровень продукции цАМФ зависит от того, какой лиганд связался с рецептором ПТГР1. ПТГ вызывает продолжительный рост уровня цАМФ в цитоплазме, в то время как ПГПП активирует рецептор транзиторно. Это связано с тем, что связывание ПТГ с рецептором приводит к эндоцитозу гормон-рецепторного комплекса, который не теряет своей активности и в составе эндосом. ПГПП, в свою очередь, способен активировать рецептор, но не вызывает его интернализации. В этом случае сигнал быстро терминируется, цАМФ синтезируется транзиторно, в течение непродолжительного времени [8]. Данное свойство ПТГР1 существенно отличает его от большинства семидоменных рецепторов, интернализация которых приводит к терминации их сигналинга [9].

Интернализация ПТГР1 происходит по классическому пути, ассоциированному с β-аррестином [9]. И если в «классическом» случае β-аррестин, связываясь с С-концевым доменом рецептора, ограничивает его взаимодействие с G-белком, тем самым останавливая сигнализацию рецептора, то в случае ПТГР1 ситуация

иная. После β-аррестин-зависимой интернализации рецептора под действием ПТГ G-белок сохраняет свою связь с рецептором в эндосомах, а степень его активации даже увеличивается. Более того, β-аррестин сам по себе, как каркасный белок, собирает на себе и активирует ряд сигнальных молекул и сигнальных путей, классически относимых к тирозинкиназным рецепторам. β-аррестин связывает компоненты MAP-киназного сигнального каскада Raf/MEK/Erk. Этот каскад в данном случае ингибирует активность фосфодиэстераз, усиливая цАМФ-зависимый сигнал [10]. Таким образом, интернализация ПТГР1 не только не прекращает его сигналинг, но и является ключевым событием, определяющим разницу в физиологических эффектах нативных лигандов рецептора, ПТГ и ПГПП (рис. 1).

Альтернативные сигнальные каскады, активируемые ПТГР1

Интересной особенностью рецептора ПТГР1 является то, что он может передавать сигнал через несколько различных тримерных G-белков. Несмотря на то что основным эффектором этого рецептора является G_s-белок, показана также рецептор-опосредованная активация G_q-белка. α-субъединица этого G-белка активирует фосфолипазу C (ФЛС) β-изоформы, которая, в свою очередь, расщепляет мембранный липид фосфатидил-инозитол-(4,5)-бисфосфат (PIP₂) до инозитол-(1,4,5)-трисфосфата

508

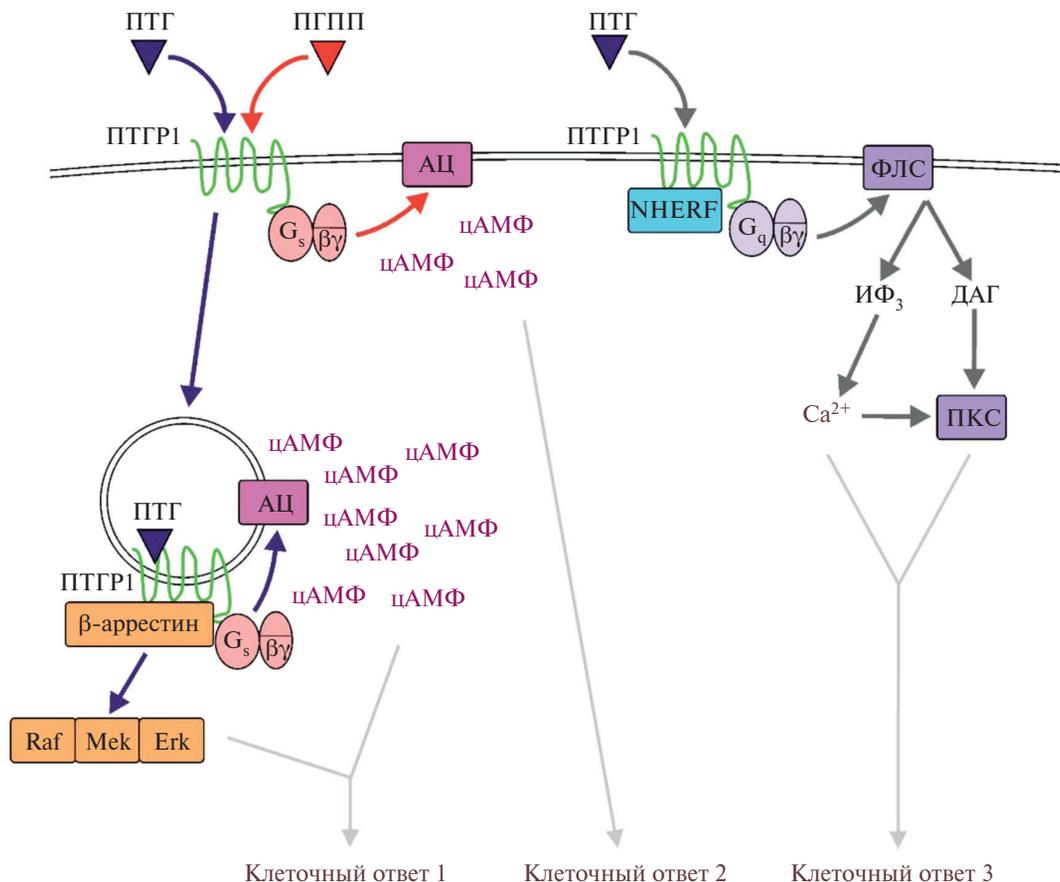


Рис. 1. Ключевые сигнальные каскады, активируемые ПТГР1 при стимуляции ПТГ и ПГПП. В зависимости от того, какой лиганд действует на рецептор и какие дополнительные каркасные белки экспрессируются к цитоплазме, ПТГР1 активирует различные сигнальные каскады. АЦ — аденилатциклаза; ДАГ — диацилглицерол; ИФ₃ — инозитол-трисфосфат; ПГПП — паратгормон-подобный пептид; ПКК — протеинкиназа С; ПТГ — паратгормон; ПТГР1 — рецептор паратгормона 1 типа; ФЛС — фосфолипаза С; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; NHERF — каркасный белок (Na⁺/H⁺-exchange regulatory cofactor).

(ИФ₃) и диацилглицерола (ДАГ). ИФ₃ открывает кальциевые каналы на эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к выходу кальция из него. Кальций, поступающий в цитоплазму, играет роль вторичного посредника.

Одной из основных мишеней кальция в клетке является протеинкиназа С (ПКС). Ее активатором является ДАГ совместно с кальцием. Другой мишенью ионов кальция в клетке является кальмодулин, который действует на свои сигнальные процессы, например на кальмодулин-зависимую протеинкиназу. Если в обычных условиях преимущественным сигнальным путем, активируемым рецептором ПТГР1, является цАМФ-зависимый каскад, то кальций-зависимый путь становится доминирующим при появлении в цитоплазме ряда каркасных белков. Каркасный белок NHERF (Na⁺/H⁺-exchange regulatory cofactor), связываясь с рецептором ПТГР1 после его активации, приводит к сопряжению G_q-белка с этим рецептором и активации Ca²⁺-зависимого сигнального каскада [11]. Таким образом, повышение концентрации внутриклеточного кальция — это одна из точек пересечения альтернативных сигнальных каскадов семидоменных рецепторов — каскадов, активируемых через белки G_{α_s} и G_{α_q}.

Явление активации различных сигнальных каскадов при стимуляции одного и того же рецептора различными лигандами получило название смещенного агонизма и стало многообещающим фактором для использования в медицинских целях. Различные модификации ПТГ могут изменять характер активируемых в клетках-мишенях сигнальных каскадов, что может быть востребовано при подборе агонистов для терапии ПТГ-зависимых болезней, таких как гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз и частично остеопороз. Вместе с тем стоит помнить, что тип сигнального каскада и продолжительность его активации определяются не только связавшимся с ПТГР1 лигандом, но и паттерном экспрессии самого рецептора в различных типах клеток, наличием или отсутствием в клетках ряда каркасных белков, а также преобладающим гомеостатическим состоянием организма [12].

ПТГР1 как сенсор кальциемии

ПТГР1 выступает в роли своеобразного сенсора внеклеточного растворимого кальция в кости. Во внеклеточном домене рецептора имеется сайт связывания кальция. В случае если этот сайт занят ионом кальция, время жизни лиганд-рецепторного комплекса существенно повышается. Как следствие, повышаются длительность активации рецептора при появлении гормона и вероятность интернализации рецептора. Как было сказано выше, интернализированный рецептор синтезирует цАМФ на существенно более высоком уровне и более продолжительное время. Такое изменение внутриклеточной сигнализации при появлении высокого уровня внеклеточного кальция в кости лежит в основе работы рецептора ПТГР1 в качестве сенсора уровня кальция [13].

Особенности сигналинга и эффекты ПТГ в клетках костной ткани

В костной ткани ПТГ вызывает сложные, местами противоречащие друг другу эффекты в связи с наличием нескольких групп клеток, которые по-разному реагируют на данный лиганд. Так, ПТГ оказывает прямое действие

на остециты и остеобласты, а также регулирует резидентные стволовые клетки кости — предшественники остеобластов (мезенхимные стволовые клетки, МСК), в то время как действие ПТГ на остеокласты является опосредованным (рис. 2).

Кроме того, было показано, что при постоянном введении ПТГ в большой концентрации усиливаются процессы резорбции кости и мобилизации кальция из костей. При этом интермиттирующее введение ПТГ активирует костеобразование. Данная двойственность действия ПТГ может определять его роль как координатора баланса в процессах ремоделирования кости. Вместе с тем молекулярные механизмы, лежащие в основе столь отличных друг от друга процессов, изучены недостаточно.

Далее будут рассмотрены особенности рецепции и сигналинга ПТГ и его влияние на различные клетки костной ткани.

Резидентные стволовые клетки кости

Большинство тканей организма содержит в своем составе резидентные стволовые клетки, обеспечивающие обновление и поддержание постоянства клеточного состава ткани. В кости данный тип клеток представлен мезенхимными стволовыми клетками (МСК). Они, с одной стороны, способны дифференцироваться в клетки костной ткани — остеобласты, а с другой — продуцируют широкий спектр пара- и аутокринных факторов, определяющих гомеостаз ткани [14]. Вследствие того, что МСК играют такую важную роль в поддержании функции костной ткани, они находятся под строгим контролем со стороны системно действующих в организме гормональных факторов.

ПТГ, являясь одним из ключевых гормонов ремоделирования костной ткани, ожидаемо регулирует активность МСК. При этом эффекты ПТГ на эти клетки реализуются как напрямую, через взаимодействие с рецептором на поверхности МСК [15, 16], так и опосредованно, через активацию других клеточных типов, которые, в свою очередь, регулируют стволовые клетки [17, 18].

Прямое действие ПТГ на МСК приводит к двум основным последствиям. С одной стороны, происходит увеличение количества прогениторных клеток. Показано, что ПТГ способен напрямую воздействовать на «истинно стволовую» нестин-положительную популяцию МСК, активируя ее пролиферацию [15, 17]. Несмотря на то что точный механизм данного действия остается неизвестным, в последнее время появляются данные, что он сопряжен с активацией сигналинга через G_{α_s}, так как нокаут данного G-белка в мышечных моделях приводит к накоплению адипоцитарных предшественников в костной ткани [16, 19]. С другой стороны, прямое действие ПТГ на резидентные стволовые клетки костной ткани приводит к активации проостеогенных транскрипционных факторов, приводящих к индукции дифференцировки стволовых клеток в остеобласты и формирование кости (подробнее данный процесс разобран в разделе, посвященном остеобластам).

Непрямое действие ПТГ на МСК может реализовываться через гормон-зависимую стимуляцию CD8⁺ Т-клеток костного мозга. Под действием ПТГ данные клетки начинают продуцировать большие количества фактора Wnt10b, который активирует пролиферацию и дифференцировку МСК [18, 20]. Кроме того, ПТГ способен контролировать васкуляризацию костной ткани. За счет повышения локальной продукции ангиогенного фактора VEGF-A (vascular endothelial growth factor A) и его

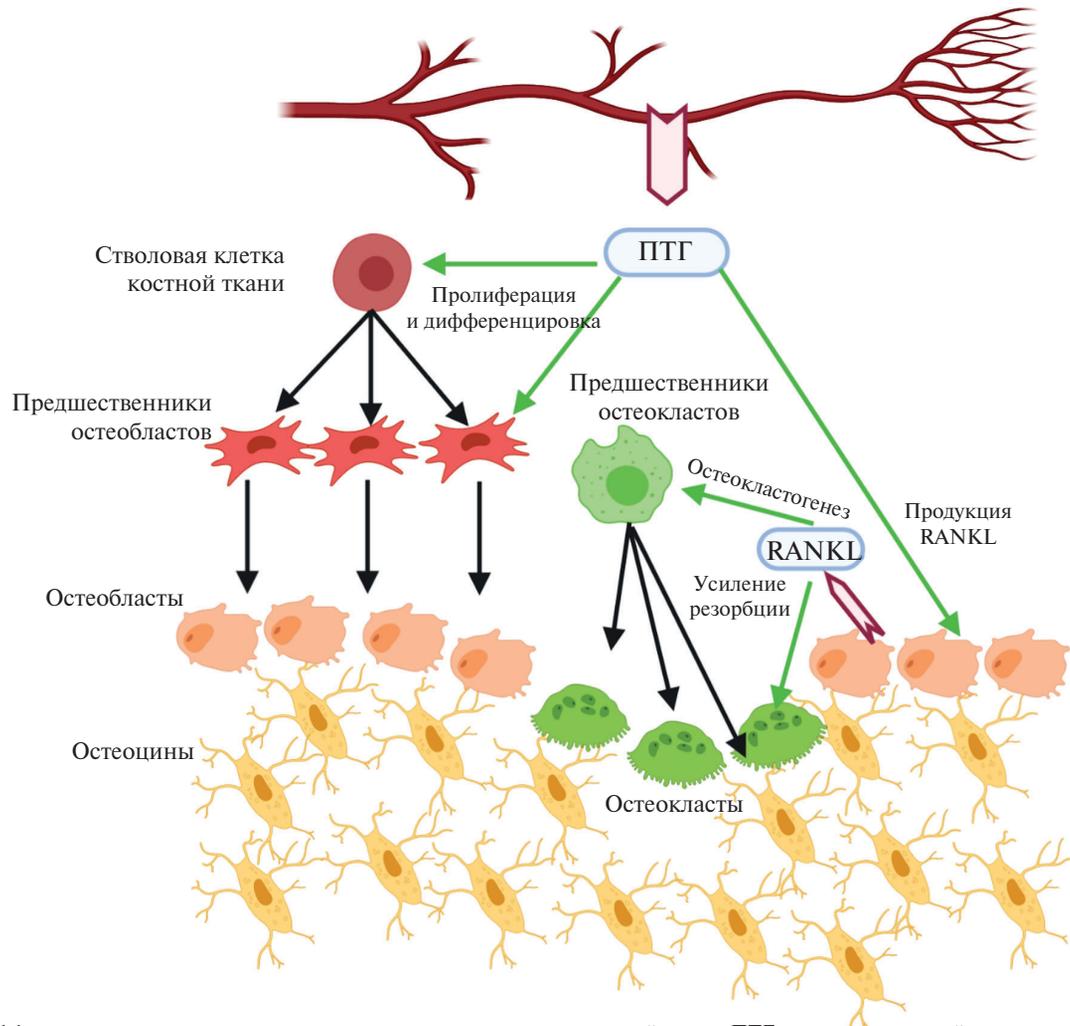


Рис. 2. Эффект паратиреоидного гормона на различные типы клеток костной ткани. ПТГ — паратиреоидный гормон.

рецепторных белков нейропептинов 1 и 2 ПТГ стимулирует перемещение малых капилляров костного мозга ближе к области остеогенеза, тем самым обеспечивая доступ питательных веществ и метаболитов для активных резидентных стволовых клеток [21].

Остеобласты

Один из эффектов ПТГ в костной ткани — активация анаболических процессов, что ведет к увеличению числа остеобластов и повышению их активности. Основным сигнальным каскадом, определяющим данное анаболическое действие, является $G\alpha_s$ /цАМФ/ПКА.

ПТГ-зависимая активация ПКА ведет к фосфорилированию транскрипционного фактора cAMP response element-binding protein (CREB), который, в свою очередь, взаимодействует с транскрипционными факторами раннего ответа c-jun и c-fos, участвующими в формировании комплекса инициации транскрипции. Таким образом осуществляется ПТГ-зависимое повышение экспрессии ключевых генов, ответственных за остеогенную дифференцировку, таких как Runx2, остеокальцин и щелочная фосфатаза [22]. Кроме того, ПКА может фосфорилировать дополнительные мишени, обеспечивающие экспрессию генов остеогенеза. К этим мишеням относятся транскрипционный фактор α NAC (nascent polypeptide-associated complex α -subunit), участвующий в ПТГ-зависимой экспрессии остеокальцина [23], а также митоген-активируемая

протеинкиназа p38, участвующая в реализации анаболического действия ПТГ [24].

Важную роль в реализации анаболического действия ПТГ играет кросс-активация сигнального каскада Wnt/катенин- β — одного из основных промоторов остеогенной дифференцировки остеобластов. Катенин- β является мишенью для ПКА, и его фосфорилирование ведет к увеличению стабильности молекулы [25]. Одновременно ПТГР1 димеризуется с корецептором Wnt-LRP6 (low-density lipoprotein receptor-related protein 6), что также ведет к активации сигнального пути Wnt/катенин- β . Кроме того, ПТГ сигналинг участвует и в механизме инактивации обсуждаемого сигнального каскада. Под действием ПКА происходит фосфорилирование и выключение киназы гликоген синтазы 3 (GSK3), которая совместно с белком аксином-2 способна связывать катенин- β в ингибиторный комплекс и останавливать передачу сигнала по пути Wnt/катенина- β [26]. И наконец действие ПТГ на остеобласты приводит к снижению экспрессии белков склеростина и Dickkopf 1 (Dkk1) [25] — известных ингибиторов канонического Wnt сигналинга.

Остеоциты

Остеоциты происходят из остеобластов и представляют собой самую многочисленную группу клеток кости [27]. На поверхности остеоцитов имеются рецепторы к ПТГ [28]. Подобно процессам, протекающим и в их предшественниках, ПТГ повышает внутрикле-

точный уровень цАМФ, fos-белка, а также мРНК c-fos, c-jun и интерлейкина-6 [29]. Известно, что остециты реагируют на механические сигналы с поверхности кости и переводят их в химические сигналы, которые влияют на процессы ремоделирования костной ткани. Считается, что ПТГ может модулировать продукцию сигнальных молекул остеocytes в ответ на механическую нагрузку. На модели животных после паратиреоидэктомии было показано, что отсутствие ПТГ в значительной степени снижает способность кости к ремоделированию под действием механической нагрузки, при этом введение ПТГ животным восстанавливает эту способность [30].

Кроме того, к эффектам, которые ПТГ оказывает на остеocytes, относится стимуляция продукции фактора роста фибробластов 23 (FGF23) — гормона, регулирующего обмен фосфата в организме [31, 32]. В данных клетках усиление экспрессии FGF23 реализуется по Wnt-зависимому механизму [33].

Суммарно ПТГ способен формировать сильный анаболический сигнал в клетках, ответственных за формирование костной ткани, что позволяет этому гормону сопрягать процессы остеогенеза с процессами остеорезорбции, о которых пойдет речь далее.

Остеокласты

Остеокласты происходят из гемопоэтических клеток и относятся к моноцитарно-макрофагальной линии.

На остеокласты ПТГ оказывает опосредованное влияние через колониестимулирующий фактор макрофагов (МКСФ, macrophages colony-stimulating factor 1, MCF1) и RANKL (ligand of receptor activator of nuclear factor κ B, рецептор-активатор ядерного фактора каппа-бета), которые усиливают остеокластогенез. RANKL дополнительно влияет на активацию зрелых остеокластов [34].

MCF1 в костной ткани секретируется мезенхимальными стромальными клетками, остеобластами, Т-лимфоцитами под влиянием ПТГ, TNF α (Tumor necrosis factor alpha, фактора некроза опухоли альфа), IL1 (interleukin-1, интерлейкин-1). Указанный фактор стимулирует пролиферацию и препятствует апоптозу ранних предшественников остеокластов, взаимодействуя со своим рецептором M-CSFR (macrophage colony-stimulating factor receptor). В норме этот процесс обеспечивает остеокластогенез, но при патологии MCF1 вносит заметный вклад в развитие остеопороза при воспалительных заболеваниях.

RANKL относится к суперсемейству факторов некроза опухоли и представляет собой гомотримерный трансмембранный белок, имеющий сродство к двум рецепторам, таким как:

- 1) мембранный рецептор RANK, который локализуется на мембране преостеокластов и остеокластов;
- 2) растворимый рецептор остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) — рецептор-ловушка для предотвращения связывания RANKL с RANK.

Связывание RANK с его лигандом приводит к его олигомеризации с ко-рецептором TRAF6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6), что запускает сигнальные каскады протеинкиназы JNK (c-jun N-terminal kinase) и фактора NF- κ B (nuclear factor каппа- β). Итогом являются пролиферация и дифференцировка остеокластов, а также активация их резорбтивной способности.

Активация остеокластов может происходить по нескольким механизмам. Первый — воспалительный процесс, способствующий костной резорбции. В основе

данного вида резорбции лежит повышенная секреция RANKL и MCF1, что и приводит к активации остеокластов. Вторым механизмом является комбинация сигналов с рецепторов для TNF α , TGF- β (transforming growth factor beta, трансформирующий ростовой фактор бета) и IL6 (interleukin-6, интерлейкин-6), которая приводит к интенсификации дифференцировки остеокластов без участия RANKL [35, 36].

Отрицательная обратная связь — важная составляющая регуляции сигнала, поступающего от RANKL/RANK. Главным механизмом является секреция OPG, который конкурентно связывается с RANKL, препятствуя соединению его с рецептором RANK. Кроме того, возможно повышение экспрессии IFN- β (type I interferon beta, интерферон бета) за счет сигнализации непосредственно от комплекса RANKL/RANK, а IFN- β , в свою очередь, оказывает блокирующее действие на сигнальный путь с RANK. Третий механизм: RANKL взаимодействует не только с RANK и OPG, но и с G-белок-ассоциированным рецептором LGR4 (leucine rich repeat containing G-protein-coupled receptor 4), активация которого также приводит к блокировке сигналинга RANK/RANKL.

Выше описаны механизмы, с помощью которых ПТГ, влияя на секрецию RANKL и OPG, опосредованно оказывает действие на остеокластогенез. Тем не менее в последнее время появляются данные, что сигналинг RANK/RANKL способен регулировать и активность остеобластов. Показано, что RANK остеокластов может секретироваться в везикулах, связываться с RANKL на поверхности остеобластов и запускать в них остеогенную дифференцировку при помощи активации Runx2, что в итоге способствует костеобразованию. Данный постоянный «диалог» клеток, в частности модулируемый ПТГ, обеспечивает баланс процессов между костеобразованием и резорбцией кости [37].

Заболевания, связанные с патологией передачи сигнала с ПТГ

Сбой в работе системы ПТГ–ПТГР1 1 типа является причиной некоторых редких состояний со значимыми изменениями в костной ткани, таких как псевдогипопаратиреоз, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, хондродисплазия Блумстранда и др. Изменения костной ткани наблюдаются также при гиперпаратиреозе (первичном и вторичном) и гипопаратиреозе.

Гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз — распространенное эндокринное заболевание, характеризующееся гиперкальциемией и высоким или высоконормальным уровнем ПТГ. Наиболее частой причиной первичного гиперпаратиреоза являются ПТГ-секретирующие аденомы паращитовидных желез. Постоянное повышение уровня ПТГ приводит к поражению скелета с развитием фиброзной остеодистрофии (паратиреодная остеодистрофия, фиброзный остейт).

В основе патогенеза фиброзной остеодистрофии лежит постоянная стимуляция остеобластов паратиреоном, приводящая к повышенной секреции RANKL и ингибированию образования остеопротегерина, в связи с чем происходят избыточная активация остеокластов и нарушение баланса между образованием и резорбцией кости, что приводит к снижению костной массы и развитию фиброзно-кистозной остеодистрофии [38, 39]. Со-

гласно гистоморфометрическим исследованиям, данным количественной компьютерной томографии, у пациентов с гиперпаратиреозом страдает преимущественно кортикальная костная ткань — происходит ее истончение и увеличение пористости. В трабекулярной ткани толщина и расположение трабекул сохранены, но отмечается снижение минеральной плотности [40].

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз, как правило, является осложнением оперативного лечения, проведенного по поводу заболеваний щитовидной или паращитовидных желез. Может возникать при некоторых редких состояниях — аутоиммунном полигландулярном синдроме, врожденной гипоплазии паращитовидных желез, нарушении работы кальций-чувствительного рецептора и т.д.

Для лечения гипокальциемии используют активные формы витамина D, которые позволяют поддерживать уровень кальция в пределах целевых значений, но не способны имитировать эффекты паратгормона на костную ткань, что со временем приводит к аномалиям. Изменения костной ткани при гипопаратиреозе клинически не столь выражены, как при гиперпаратиреозе. Вместе с тем отмечаются особенные изменения кости, которые представляют интерес с позиции изучения влияния ПТГ на костную ткань и раскрытия новых патогенетических механизмов.

При помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и количественной компьютерной томографии получены данные, согласно которым у пациентов с гипопаратиреозом в некоторых костях (лучевой и большеберцовой) повышается костная минеральная плотность и уменьшается порозность костной ткани [41]. Гистоморфометрические данные также подтверждают изменения в строении костной ткани [42]: у пациентов с гипопаратиреозом по сравнению со здоровым контролем отмечалось увеличение объема губчатой ткани и утолщение трабекул, при этом количество трабекул и их расположение не менялись. Также на экспериментах по поглощению тетрациклина было показано снижение процессов ремоделирования костной ткани у пациентов с гипопаратиреозом.

Наблюдается также снижение уровня биохимических маркеров костного ремоделирования, таких как костная щелочная фосфатаза, остеокальцин, С-концевой телопептид коллагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена I типа, тартрат-устойчивая кислая фосфатаза 2b [43].

В настоящий момент нет убедительных данных о влиянии гипопаратиреоза на увеличение риска переломов. Необходимы дальнейшие исследования и наблюдение за этой группой пациентов для оценки вклада изменений костной ткани при гипопаратиреозе в клиническую картину.

Редкие наследственные заболевания, связанные с нарушением ПТГ-сигнального пути

Несмотря на принятое название, внутриклеточный ПТГ-сигнальный путь работает как механизм передачи сигнала от лиганда к ядру клетки-мишени не только от паратгормона, но и от других пептидных гормонов и нейромедиаторов, среди которых — тиреотропный гормон (ТТГ), гонадотропные гормоны, гормон роста — рилизинг гормон (ГР-РГ), катехоламины, глюкагон, адреннокортикотропный гормон и др. Такая универсальность

сигнальной трансдукции служит основой для развития скелетных дисплазий в составе мультисистемных заболеваний при любом варианте патологии ПТГ-сигнального пути.

Хондродисплазия Блумстранда

Хондродисплазия Блумстранда (ОМIM 215045) — тяжелая, крайне редкая склерозирующая скелетная дисплазия, обусловленная гомозиготными или компаунд-гетерозиготными инактивирующими мутациями в гене ПТГ-рецептора I типа, *PTH1R*, что ведет к неконтролируемой дифференцировке хондроцитов и внутриутробному закрытию зон роста. У детей с хондродисплазией Блумстранда отмечается выраженное укорочение всех сегментов конечностей (проксимальных, средних, дистальных сегментов конечностей), сопровождающееся другими врожденными аномалиями развития в виде гипоплазии легких, пороков сердца, кальцификации хрящей, мальротации кишечника [44, 45].

Синдром Эйкена

Синдром Эйкена (ОМIM #600002), как и хондродисплазия Блумстранда, представляет собой склерозирующую скелетную дисплазию, обусловленную мутациями в гене ПТГ-рецептора I типа, *PTH1R*, но гораздо более мягкого течения, описанная М. Эйкеном только в одной турецкой семье. Мутация приводит к укорочению белка ПТГ-рецептора на 108 аминокислот и обуславливает нарушение взаимосвязанной работы двух сигнальных путей, регулируемых ПТГ-рецептором, — сохранная способность активировать аденилатциклазный путь и сниженная активность фосфолипазного пути. У детей с этими заболеваниями отмечается неравномерная задержка костного возраста в различных зонах роста. Клинически проявляется укорочением конечностей с диспропорциональным телосложением, нарушением развития пястных и плюсневых костей, ускорением костного возраста во время пубертата [46].

Псевдогипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз (ПГП, ОМIM 103580, 603233) — это группа редких мультикомпонентных заболеваний, обусловленная инактивацией стимулирующей α -субъединицы G-белка. Компонентами ПГП являются фенотипические особенности, объединенные в понятие наследственной остеоидистрофии Олбрайта, и мультигормональная резистентность [47]. Наследственная остеоидистрофия Олбрайта проявляется в виде брахидактилии, эктопической оссификации, низкорослости, раннего ожирения, умственной отсталости, лунообразного лица. Гормональная резистентность при ПГП представляет собой нечувствительность тканей к ПТГ с возможностью развития также резистентности к ТТГ, гонадотропным гормонам и ГР-РГ. Стимулирующую α -субъединицу G-белка кодирует комплексный ген *GNAS*, импринтинг которого обеспечивает тканеспецифическую экспрессию. Данные особенности приводят к тому, что различные варианты молекулярно-генетических дефектов в *GNAS* (мутации или эпимутации, наследование от матери или от отца) обуславливают широкий спектр и полиморфизм клинических проявлений с различными вариантами сочетания компонентов заболевания [48, 49].

Прогрессирующая остеоидная гетероплазия

Прогрессирующая остеоидная гетероплазия (ПОГ) — клинически отличный от ПГП вариант дефектов в *GNAS*, проявляющийся эктопическим образованием костной тка-

ни от подкожно-жировой клетчатки до мышечной ткани, в стенках сосудов, в хрящевой ткани суставов. При ПОГ выявляются те же мутации в *GNAS*, что и при ППП, с ауто-сомно-доминантным наследованием, но всегда по отцовскому аллелю. Одним из объяснений, отличным от ППП фенотипа, является предположение о возможной второй постзиготной инактивирующей мутации в *GNAS* [50].

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева (синдром МОБ, OMIM 174800) — по своей природе состояние, обратное ППП, так как обусловлено активирующими соматическими мутациями в *GNAS*, приводящими к конститутивной активности *Gas* с повышением внутриклеточного содержания цАМФ. Основными компонентами этого мультисистемного заболевания являются фиброзная дисплазия скелета, пятна «кофе-с-молоком», автономная гиперфункция различных эндокринных желез (соматотрофы гипофиза, фетальной коры надпочечников, щитовидной железы, половых желез), гипофосфатемический рахит и ряд других проявлений повышенной активности цАМФ (тахикардии, патологии гепато-билиарной системы, новообразований эндокринных желез) [51].

Изучение редких заболеваний костной системы, в частности эффектов ПТГ при различных нарушениях его сигналинга, а также исследование влияния ПТГ на клеточных культурах остеобластов и мезенхимальных стромальных клетках *in vitro* позволит раскрыть механизмы работы ПТГ и обнаружить факторы, влияющие на выбор сигнального пути.

Ремоделирование кости при патологии и современная терапия: за и против

Остеопороз

Одним из самых распространенных заболеваний костной ткани является остеопороз, в патогенезе которого важен ряд факторов: ПТГ и ППП, витамин D, эстрогены, интерлейкины -1, -6 и -11 (ИЛ-1, -6, -11), макрофагальный колониестимулирующий фактор, рецептор RANK и его лиганд RANKL, инсулиноподобные факторы роста (ИФР), фактор некроза опухоли (ФНО, TNF — tumor necrosis factor), глюкокортикоиды и др. [52, 53].

Нарушения процессов ремоделирования кости — главная патогенетическая причина остеопороза. Подробное описание патогенеза остеопороза не является целью данного обзора, но видится необходимым осветить имеющиеся достижения и недочеты современной терапии, в частности с точки зрения перспектив применения ПТГ и изучения новых мишеней для терапии.

Терапия при остеопорозе делится на два типа — антирезорбтивная и анаболическая [54]. К первому классу препаратов относятся бисфосфонаты, антитела к RANKL (деносуаб), эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов. Представители всех перечисленных классов доказали свою эффективность для лечения остеопороза в той или иной степени. Вместе с тем главное отрицательное действие антирезорбтивной терапии заключается в самой ее сути, так как, предотвращая резорбцию путем воздействия на остеокласты, она неминуемо нарушает тонкий и малоисследованный баланс в процессах ремоделирования костной ткани и, как следствие, приводит к нарушениям анаболических процессов кости.

Также важнейшей причиной для дальнейшего совершенствования терапии является эффективность лечения,

которая заключается в снижении риска возникновения переломов позвонков на 60–70%, для других видов переломов, включая перелом бедра, — всего на 20–40%, а при длительном применении бисфосфонатов замечено увеличение риска атипичных переломов бедра и остеонекроза челюстной кости [55].

Деносуаб — моноклональные антитела к RANKL — лишен ряда нежелательных эффектов, не накапливается и не задерживается в скелете [56]. Возможны гипокальциемия, воспаление подкожной клетчатки, экзема и, как у бисфосфонатов, остеонекроз нижней челюсти. Показано, что после прекращения использования деносуаба у пациентов регистрируются компрессионные переломы позвонков. Является ли это проявлением синдрома отмены (с резким повышением маркеров резорбции) или же происходит как следствие отсутствия антиостеопоротической терапии, сказать затруднительно [57].

Лечение переломов, ложных суставов и остеонекроза

В настоящее время ряд заболеваний и патологических состояний, таких как переломы, ложные суставы и остеонекроз вследствие радиотерапии при онкологических заболеваниях, требуют дальнейшей оптимизации, поиска эффективных агентов и новых схем лечения. Ключевую роль может сыграть разработка препаратов на основе ПТГ.

При сращении переломов показало эффективность применение бисфосфонатов, которые позволяют сформировать более выраженную костную мозоль. Однако у пациентов, длительно получавших терапию бисфосфонатами еще до перелома, сращение было несколько замедлено, что, возможно, делает оправданным отмену препаратов на время регенерации перелома [58].

Наиболее эффективным методом лечения ложных суставов, частота формирования которых может достигать 30%, считается ауто- или аллотрансплантация кости, однако первая затруднена при обширном дефекте кости, а вторая всегда несет в себе риск отторжения и развития инфекционного процесса [59]. Альтернативная терапия костными морфогенетическими белками (КМБ, bone morphogenetic proteins, BMP) также не лишена побочных эффектов и рисков, вплоть до повышения риска малигнизации в течение двух лет после применения [60].

На данный момент не определен «золотой стандарт» лечения остеонекроза вследствие радиотерапии онкологических заболеваний, что по-прежнему остается серьезной проблемой [61]. Целесообразность массового применения гипербарической оксигенации все больше вызывает сомнения, а терапия, нацеленная на предотвращение фиброатрофических процессов, требует дальнейших исследований.

Суммируя все сказанное, можно сделать заключение, что в лечении всех перечисленных патологий одними из наиболее многообещающих кандидатов на роль терапевтических регуляторов ремоделирования кости выступают ПТГ и ПППТГ.

Использование ПТГ при различных заболеваниях

Препараты на основе ПТГ и его модификаций в последние годы активно используются для лечения остеопороза и гипопаратиреоза.

Гормональная заместительная терапия гипопаратиреоза в настоящее время рекомендуется пациентам только с тяжелым течением заболевания, резистентного к терапии активными формами витамина D (кальцитриолом

и альфакальцидолом) [62]. Существуют ограничения использования препарата для постоянной терапии гипопаратиреоза, в частности:

1) необходимость парентерального пути введения препарата;

2) необходимость изучения возможности отдаленных побочных эффектов;

3) выраженные колебания уровня кальция крови в течение суток у пациентов, получающих терапию ПТГ1-34;

4) высокая стоимость лечения. Для терапии гипопаратиреоза в настоящий момент в США и Европе зарегистрирован и разрешен препарат на основе полноразмерного ПТГ1-84 (NATPARA).

Стоит отметить, что первый генно-инженерный препарат паратормона (фрагмент ПТГ, состоящий из первых 34 аминокислот, — ПТГ1-34, терипаратид) разрабатывался и был зарегистрирован именно для лечения тяжелых форм менопаузального остеопороза и довольно успешно применяется в настоящий момент. У пациентов, получающих терапию терипаратидом, отмечались умеренное повышение минеральной плотности костной ткани, а также выраженное снижение риска переломов позвонков и бедренной кости [63].

При терапии терипаратидом могут наблюдаться различные побочные эффекты, одним из которых является проходящая гиперкальциемия и гиперкальциурия [64]. Основные опасения связаны с данными, полученными на крысах: при терапии ПТГ в высоких дозах, в несколько раз превышающих рекомендуемые для человека в течение двух лет, у крыс резко возросло количество случаев остеосаркомы бедренной кости. Эти результаты не были воспроизведены на приматах, а у людей, получающих терипаратид, распространенность остеосаркомы соответствует среднеэпидемиологической. И все же описанные экспериментальные данные на крысах привели к ограничению длительности терапии терипаратидом и ужесточили показания к назначению препарата [65]. Проводятся попытки применения ПТГ в комплексной терапии различных переломов, но полученные результаты разнятся, что обуславливает необходимость продолжения исследований в данном направлении для понимания эффективности и целесообразности такой терапии.

Как показывает клинический опыт, для лечения остеопороза различной этиологии, переломов, включая ложные суставы, некроза костной ткани при радиотерапии в настоящий момент используется арсенал средств, которые не обладают полностью удовлетворительными эффектами. Изучение сигналинга ПТГ, рецептора ПТГ, влияния гормона на клетки костной ткани и на МСК открывает перспективы обнаружения молекулярных мишеней для последующей разработки новых методов лечения остеопороза и других упомянутых заболеваний.

Заключение

ПТГ оказывает определяющее влияние на гомеостаз костной ткани, активируя под воздействием ряда эндо-, пара- и аутокринных факторов как образование, так и резорбцию кости. Известно, что физиологические эффекты ПТГ реализуются главным образом при связывании с его рецептором в костной ткани и почках. Однако при этом ряд других тканей организма также экспрессирует рецепторы к ПТГ, что обуславливает возможность возникновения побочных действий препаратов — аналогов гормона.

Дисбаланс процессов ремоделирования костной ткани вследствие нарушений регуляции костного гомеостаза на различных уровнях является причиной таких заболеваний, как псевдогипопаратиреоз, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, хондродисплазия Блумстранда и др. Одним из самых распространенных заболеваний костной ткани является остеопороз. Изменения костной ткани наблюдаются также при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, гипопаратиреозе.

По данным ряда исследований, существующие методы лечения перечисленных заболеваний нуждаются в дальнейшей оптимизации ввиду того, что применяемые в настоящее время средства не обладают полностью удовлетворительными эффектами. В связи с этим требуется поиск эффективных агентов, мишеней и новых схем терапии. Перспективным видится применение препаратов ПТГ и паратормон-подобного пептида в качестве терапевтических регуляторов процессов ремоделирования костной ткани.

На сегодняшний день использование ПТГ в лечении патологий костной ткани относительно невелико, несмотря на его высокий потенциал. В последние годы препараты на основе ПТГ и его модификаций активно используются для лечения остеопороза в качестве патогенетической терапии. Также имеется успешный опыт заместительной терапии препаратами ПТГ при тяжелом течении гипопаратиреоза и наличии резистентности к активным формам витамина D. В то же время существуют определенные ограничения длительной терапии гипопаратиреоза, связанные с высокой стоимостью существующих на данный момент препаратов, необходимостью парентерального введения, выраженностью колебаний у пациентов уровня кальция крови в течение суток, а также недостаточной изученностью отдаленных побочных эффектов.

Подводя итоги, следует подчеркнуть важность проведения дальнейшего изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе процессов ремоделирования костной ткани, сигналинга ПТГ, рецептора ПТГ, влияния гормона на клетки костной ткани и на МСК для обнаружения молекулярных мишеней. Это будет способствовать последующей разработке новых методов лечения заболеваний, связанных с нарушениями процессов ремоделирования костной ткани. Проведение исследований по изучению влияния ПТГ на клеточные культуры остеобластов и МСК *in vitro* позволит раскрыть механизмы работы ПТГ, а также обнаружить факторы, влияющие на выбор сигнального пути.

Дополнительная информация

Источник финансирования. В обзоре использованы результаты работ, выполненных при поддержке РФФИ (грант № 19-75-30007 «Фундаментальные проблемы регенеративной медицины: регуляция обновления и репарации тканей человека»).

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

Участие авторов. М.В. Воронцова — концепция обзора, написание, редактирование текста; К.Ю. Кулебякин — концепция обзора, написание, редактирование текста; Н.В. Макажан — концепция обзора, написание, редактирование текста; Л.С. Созаева — концепция обзора, написание, редактирование текста; П.А. Тюрин-Кузьмин — концепция обзора, написание, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

- Lupp A, Klenk C, Röcken C, et al. Immunohistochemical identification of the PTHR1 parathyroid hormone receptor in normal and neoplastic human tissues. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):979–986. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-09-0821>
- Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, et al. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(4):1387–1391. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.4.1387>
- Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol.* 2005;187(3):311–325. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.1.06057>
- Abou-Samra AB, Jüppner H, Force T, et al. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: A single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(7):2732–2736. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.7.2732>
- Usdin TB, Hoare SRJ, Wang T, et al. TIP39: a new neuropeptide and PTH2-receptor agonist from hypothalamus. *Nat Neurosci.* 1999;2(11):941–943. doi: <https://doi.org/10.1038/14724>
- Castro M, Nilolaev VO, Palm D, et al. Turn-on switch in parathyroid hormone receptor by a two-step parathyroid hormone binding mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(44):16084–16089. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0503942102>
- Shaywitz AJ, Greenberg ME. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:821–861. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.821>
- Ferrandon S, Feinstein TN, Castro M, et al. Sustained cyclic AMP production by parathyroid hormone receptor endocytosis. *Nat Chem Biol.* 2009;5(10):734–742. doi: <https://doi.org/10.1038/nchembio.206>
- Luttrell LM, Lefkowitz RJ. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J Cell Sci.* 2002;115(Pt 3):455–465.
- Wehbi VL, Stevenson HP, Feinstein TN, et al. Noncanonical GPCR signaling arising from a PTH receptor-arrestin-G $\beta\gamma$ complex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(4):1530–1535. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1205756110>
- Mahon MJ, Donowitz M, Yun CC, Segre GV. Na(+)/H(+) exchanger regulatory factor 2 directs parathyroid hormone 1 receptor signalling. *Nature.* 2002;417(6891):858–861. doi: <https://doi.org/10.1038/nature00816>
- Cheloha RW, Gellman SH, Vilardaga JP, Gardella TJ, et al. PTH receptor-1 signalling-mechanistic insights and therapeutic prospects. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(12):712–724. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.139>
- White AD, Fang F, Jean-Alphonse FG, et al. Ca(2+) allosteric in PTH-receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(8):3294–3299. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1814670116>
- Kalinina NI, Syssoeva VYu, Rubina KA, et al. Mesenchymal stem cells in tissue growth and repair. *Acta Naturae.* 2011;3(4):30–37. doi: <https://doi.org/10.32607/20758251-2011-3-4-30-37>
- Méndez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature.* 2010;466(7308):829–834. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09262>
- Sinha P, Aarnisalo P, Chubb R, et al. Loss of Gs α in the Postnatal Skeleton Leads to Low Bone Mass and a Blunted Response to Anabolic Parathyroid Hormone Therapy. *J Biol Chem.* 2016;291(4):1631–1642. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.679753>
- Петрова Т.В., Свинаярева Д.А., Нифонтова И.Н., и др. Стромальная регуляция стволовых кроветворных клеток в длительных культурах костного мозга человека под действием паратиреоидного гормона // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* — 2006. — № 4. — С. 218–222. [Petrova TV, Svinareva DA, Nifontova IN, et al. Stromal'naja reguljacija stvolovyh krovetvornyh kletok v dlitel'nyh kul'turah kostnogo mozga cheloveka pod dejstviem paratireoidnogo hormona // *Kletochnyje tehnologii v biologii i medicinine.* 2006(4):218–222. (In Russ.)]
- Terauchi M, Li JY, Bedi B, et al. T lymphocytes amplify the anabolic activity of parathyroid hormone through Wnt10b signaling. *Cell Metab.* 2009;10(3):229–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.07.010>
- Свинарева Д.А., Нифонтова И.Н., Дризе Н.И. Влияние паратиреоидного гормона ПТГ (1-34) на кроветворные и стромальные стволовые клетки // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2004. — № 138. — С. 645–648. [Svinareva DA, Nifontova IN, Drize NI. Vlijanie paratireoidnogo hormona PTG (1-34) na krovetvornye i stromal'nye stvolovye kletki // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2004(138):645–648. (In Russ.)]
- Захаров Ю.М., Макарова Э.Б. Регуляция остеогенной дифференциации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* — 2013. — № 99. — С. 417–432. [Zaharov YM, Makarova EB. Reguljacija osteogennoj differenciacii mezenhimal'nyh stvolovyh kletok kostnogo mozga // *Rossijskij fiziologičeskij žurnal im. I.M. Sechenova.* 2013(99):417–432. (In Russ.)]
- Prisby R, Guignandon A, Vanden-Bossche A, et al. Intermittent PTH(1-84) is osteoanabolic but not osteoangiogenic and relocates bone marrow blood vessels closer to bone-forming sites. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2583–2596. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.459>
- Selvamurugan N, Chou WY, Pearman AT, et al. Parathyroid hormone regulates the rat collagenase-3 promoter in osteoblastic cells through the cooperative interaction of the activator protein-1 site and the runt domain binding sequence. *J Biol Chem.* 1998;273(17):10647–10657. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.17.10647>
- Pellicelli M, Miller JA, Arabian A, et al. The PTH-Galphas-protein kinase A cascade controls alphaNAC localization to regulate bone mass. *Mol Cell Biol.* 2014;34(9):1622–1633. doi: <https://doi.org/10.1128/mcb.01434-13>
- Thouvery C, Caverzasio J. Suppression of p38alpha MAPK Signaling in Osteoblast Lineage Cells Impairs Bone Anabolic Action of Parathyroid Hormone. *J Bone Miner Res.* 2016;31(5):985–993. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2762>
- Guo J, Liu M, Yang D, et al. Suppression of Wnt signaling by Dkk1 attenuates PTH-mediated stromal cell response and new bone formation. *Cell Metab.* 2010;11(2):161–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.12.007>
- Suzuki A, Ozono K, Kubota T, et al. PTH/cAMP/PKA signaling facilitates canonical Wnt signaling via inactivation of glycogen synthase kinase-3beta in osteoblastic Saos-2 cells. *J Cell Biochem.* 2008;104(1):304–317. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.21626>
- Klein-Nulend J, Nijweide PJ, Burger EH. Osteocyte and bone structure. *Curr Osteoporos Rep.* 2003;1(1):5–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-003-0002-y>
- Fermor B, Skerry TM. PTH/PTHrP receptor expression on osteoblasts and osteocytes but not resorbing bone surfaces in growing rats. *J Bone Miner Res.* 1995;10(12):1935–1943. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650101213>
- Takeda N, Tsuboyama T, Kasai R, et al. Expression of the c-fos gene induced by parathyroid hormone in the bones of SAMP6 mice, a murine model for senile osteoporosis. *Mech Ageing Dev.* 1999;108(1):87–97. doi: [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(99\)00002-0](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(99)00002-0)
- Chow JW, Fox S, Jagger CJ, Chambers TJ. Role for parathyroid hormone in mechanical responsiveness of rat bone. *Am J Physiol.* 1998;274(1):E146–E154. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.274.1.E146>
- Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism--pivotal role of fibroblast

- growth factor 23. *Intern Med.* 2008;47(5):337–343. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0730>
32. Fukumoto S. The role of bone in phosphate metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;310(1–2):63–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.031>
 33. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(4):F882–E889. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00360.2010>
 34. Nagy V, Penninger JM. The RANKL-RANK Story. *Gerontology.* 2015;61(6):534–542. doi: <https://doi.org/10.1159/000371845>
 35. Park JH, Lee NK, Lee SY. Current Understanding of RANK Signaling in Osteoclast Differentiation and Maturation. *Molecules and cells.* 2017;40(10):706–713. doi: <https://doi.org/10.14348/molcells.2017.0225>
 36. Park-Min K-H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cellular and molecular life sciences : CMLS.* 2018;75(14):2519–2528. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2817-9>
 37. Ikebuchi Y, Aoki S, Honma M, et al. Coupling of bone resorption and formation by RANKL reverse signalling. *Nature.* 2018;561(7722):195–200. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0482-7>
 38. Бруцкая-Стемпковская Е.В., Шепелькевич А.П., Васильева Н.А., и др. Костные проявления первичного гиперпаратиреоза у женщин в постменопаузальном периоде // *Хирургия. Восточная Европа.* — 2018. — Т. 7. — № 3. — С. 383–396. [Brutskaia-Stempkovskaya E.V., Shepelkevich A.P., Vasilieva N, et al. Bone disorders in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Surgery. Eastern Europe.* 2018;7(3):383–396. In Russ.]
 39. Zanolco KA, Yeh MW. Primary Hyperparathyroidism: Effects on Bone Health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(1):87–104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ec.2016.09.012>
 40. Vu TD, et al. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone. *Bone.* 2013;55(1):57–63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.03.009>
 41. Cusano NE, Nishiyama KK, Zhang C, et al. Noninvasive Assessment of Skeletal Microstructure and Estimated Bone Strength in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2016;31(2):308–316. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2609>
 42. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008;23(12):2018–2024. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.080803>
 43. Rubin MR, Dempster DW, Sliney Jr J, et al. PTH(1–84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2727–2736. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.452>
 44. Blomstrand S, Claesson I, Säve-Söderbergh J. A case of lethal congenital dwarfism with accelerated skeletal maturation. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):141–143. doi: <https://doi.org/10.1007/bf02388725>
 45. Galera MF, de Silva Patricio FR, Lederman HM, et al. Blomstrand chondrodysplasia: a lethal sclerosing skeletal dysplasia. Case report and review. *Pediatr Radiol.* 1999;29(11):842–845. doi: <https://doi.org/10.1007/s002470050709>
 46. Duchateau S, Ostergaard E, Cortes D, et al. Recessive mutations in PTHR1 cause contrasting skeletal dysplasias in Eiken and Blomstrand syndromes. *Hum Mol Genet.* 2005;14(1):1–5. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi001>
 47. Shapiro MS, Bernheim J, Gutman A, et al. Multiple abnormalities of anterior pituitary hormone secretion in association with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(3):483–487. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-51-3-483>
 48. Дзеранова Л.К., Маказан Н.В., Пигарова Е.А., и др. Множественная гормональная резистентность и метаболические нарушения при псевдогипопаратиреозе // *Ожирение и метаболизм.* — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 51–56. [Dzeranova LK, Makazan NV, Pigarova EA, et al. Multiple hormonal resistance and metabolic disorders in pseudogypoparatirosis. *Obesity and metabolism.* 2018;15(2):51–55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET20182>
 49. Hanna P, Grybek V, Peres de Nanclares G, et al. Genetic and Epigenetic Defects at the GNAS Locus Lead to Distinct Patterns of Skeletal Growth but Similar Early-Onset Obesity. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1480–1488. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3450>
 50. Kaplan FS, Craver R, MacEwen GD, et al. Progressive osseous heteroplasia: a distinct developmental disorder of heterotopic ossification. Two new case reports and follow-up of three previously reported cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(3):425–436.
 51. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2008;3(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-12>
 52. Майлян Э.А., Игнатенко Г.А., Резниченко Н.А. Уровни гормонов и маркеров костного обмена при постменопаузальном остеопорозе // *Медико-социальные проблемы семьи.* — 2018. — Т. 23. — № 1. — С. 41–48. [Maylyan EA, Ignatenko GA, Reznichenko NA. Hormone levels and markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Medical and Social Problems Of Family.* 2018;23(1):41–48. (In Russ.)]
 53. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(3):182–185. doi: <https://doi.org/10.1002/mpo.10334>
 54. Мамедова Е.О., Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Антитела к склестростину как новая анаболическая терапия остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* — 2019. — Т. 21. — № 3. — С. 21–29. [Mamedova EO, Grebennikova TA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Sclerostin antibodies as novel anabolic therapy for osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(3):21–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10127>
 55. Ishtiaq S, Fogelman I, Hampson G. Treatment of postmenopausal osteoporosis: beyond bisphosphonates. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(1):13–29. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0152-z>
 56. Рожинская Л.Я., Гранская С.А., Мамедова Е.О., и др. Применение Деносумаба для лечения остеопороза различного генеза в реальной клинической практике // *Остеопороз и остеопатии.* — 2020. — Т. 23. — № 1. — С. 4–13. [Rozhinskaya LYa, Gronskaia SA, Mamedova EO, et al. The comparative efficiency of denosumab treatment in patients with postmenopausal osteoporosis, primary hyperparathyroidism and glucocorticoid-induced osteoporosis in real clinical practice. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(1):4–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12415>
 57. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1291–1296. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3110>
 58. Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? *Injury.* 2016;47(Suppl 1):S65–S68. doi: [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(16\)30015-8](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(16)30015-8)
 59. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration. *J Orthop Res.* 2018;36(10):2586–2594. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.24075>
 60. Fu R, Selph S, McDonagh M, et al. Effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spine fusion: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):890–902. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00006>
 61. Raggio BS, Winters R. Modern management of osteoradionecrosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;26(4):254–259. doi: <https://doi.org/10.1097/moo.0000000000000459>
 62. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathy-

- roidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):275–283. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70106-2)
63. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):326–339. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00005>
64. Piemonte S, Romagnoli E, Cipriani C, et al. The effect of recombinant PTH(1-34) and PTH(1-84) on serum ionized calcium, 1,25-dihydroxyvitamin D, and urinary calcium excretion: a pilot study. *Calcif Tissue Int.* 2009;85(4):287–292. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-009-9280-4>
65. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2419–2428. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1800>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Воронцова Мария Владимировна, к.м.н. [*Maria V. Vorontsova*, MD, PhD]; **адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10 [**address:** 27-10, Lomonosovsky av., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** maria.v.vorontsova@mail.ru, **SPIN-код:** 4168-6851, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9124-294X>

Кулебякин Константин Юрьевич, к.б.н. [*Konstantin Y. Kulebyakin*, PhD in Biology]; **e-mail:** konstantin-kuleb@mail.ru, **SPIN-код:** 7573-8527, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6954-5787>

Тюрин-Кузьмин Петр Алексеевич, к.б.н. [*Pyotr A. Tyurin-Kuzmin*, PhD in Biology]; **e-mail:** tyurinkuzmin.p@gmail.com, **SPIN-код:** 2149-7839, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1901-1637>

Созаева Лейла Салиховна, к.м.н. [*Leila S. Sozaeva*, MD, PhD]; **e-mail:** Leila.sozaeva@gmail.com, **SPIN-код:** 9983-5662, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5650-1440>

Маказан Надежда Викторовна, к.м.н. [*Nadezhda V. Makazan*, MD, PhD]; **e-mail:** nmakazan@yandex.ru, **SPIN-код:** 7156-6517, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3832-6267>

Н.И. Брико^{1, 2}, Е.Д. Лапонова¹¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

К 70-летию члена-корреспондента РАН Владислава Ремировича Кучмы

3 августа 2021 г. исполнилось 70 лет со дня рождения члена-корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук Владислава Ремировича Кучмы – признанного лидера в области гигиены детей и подростков.

Ключевые слова: юбилей, Кучма Владислав Ремирович, гигиена детей и подростков

Для цитирования: Брико Н.И., Лапонова Е.Д. К 70-летию члена-корреспондента РАН Владислава Ремировича Кучмы. Вестник РАМН. 2021;76(5):518–519. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1639>

518



Владислав Ремирович Кучма в 1975 г. с отличием окончил санитарно-гигиенический факультет 1-го ММИ им. И.М. Сеченова. Научный интерес, упорство, пытливость, прекрасные организаторские способности позволили молодому ученому быстро пройти путь от аспиранта до доктора медицинских наук, профессора, а затем и заведующего кафедрой гигиены детей и подростков. В 1998 г.

В.Р. Кучма был назначен на должность директора НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков Научного центра здоровья детей РАМН.

За 22 года работы на этом посту Владислав Ремирович стал признанным научным лидером гигиены детства среди не только российских, но и зарубежных исследователей, специалистов смежных научных направлений, в том числе педиатров, педагогов, психологов, представителей властных структур. Под его руководством разработаны современные научные основы социально-гигиенического мониторинга, организации медицинской помощи детям в образовательных организациях, здорового образа жизни, санитарно-эпидемиологического благополучия детей и подростков, безопасности для здоровья детей цифровой

образовательной среды, а также принципы и технологии работы школ, содействующих укреплению здоровья обучающихся и др. При его непосредственном участии существенно обновлена нормативно-методическая база федерального уровня по гигиене и охране здоровья детей и подростков в образовательных и оздоровительных организациях.

В.Р. Кучма — автор и соавтор свыше 700 научных трудов. Его учениками являются 29 кандидатов и 16 докторов медицинских наук по специальности «Гигиена».

Преданность юбиляра своему делу, целеустремленность, профессионализм, большой вклад в развитие гигиены детства были отмечены целым рядом правительственных и ведомственных наград и грамот. Одна из важных заслуг Владислава Ремировича — его вклад в возрождение памяти большого гуманиста и филантропа знаменитого московского доктора Ф.П. Гааза, создание Музея Ф.П. Гааза в доме, где он жил и работал. За эту подвижническую работу в 2016 г. В.Р. Кучма был награжден медалью Федора Гааза. В.Р. Кучма — создатель и бессменный президент Всероссийского общества развития школьной и университетской медицины и здоровья (РОШУМЗ) — члена Европейского союза школьной медицины.

В настоящее время В.Р. Кучма успешно и плодотворно совмещает научное руководство Институтом ком-

N.I. Briko^{1, 2}, E.D. Laponova¹¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

On the Occasion of the 70th Anniversary of Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Vladislav R. Kuchma

August 3, 2021 marks the 70th anniversary of the birth of Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences Vladislav Remirovich Kuchma, a recognized leader in the field of hygiene of children and adolescents.

Keywords: anniversary, Kuchma Vladislav Remirovich, hygiene of children and adolescents

For citation: Briko NI, Laponova ED. On the Occasion of the 70th Anniversary of Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences Vladislav R. Kuchma. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(5):518–519. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1639>

плексных проблем гигиены ФБУН «ФНЦ гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора и заведование кафедрой гигиены детей и подростков ИОЗ им. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Бюро секции профилактической медицины ОМедН РАН, коллектив кафедры гигиены детей и подростков ИОЗ им. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, медицинская общественность и благодарные ученики искренне поздравляют Владислава Ремировича Кучму с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и научного вдохновения на благо подрастающего поколения нашей страны!

Дополнительная информация

Финансирование работы. Исследования выполнены и опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.
Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Н.И. Брико, Е.Д. Лапонова — концепция, написание текста, финальное утверждение рукописи; Е.Д. Лаонова — концепция, написание текста, финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

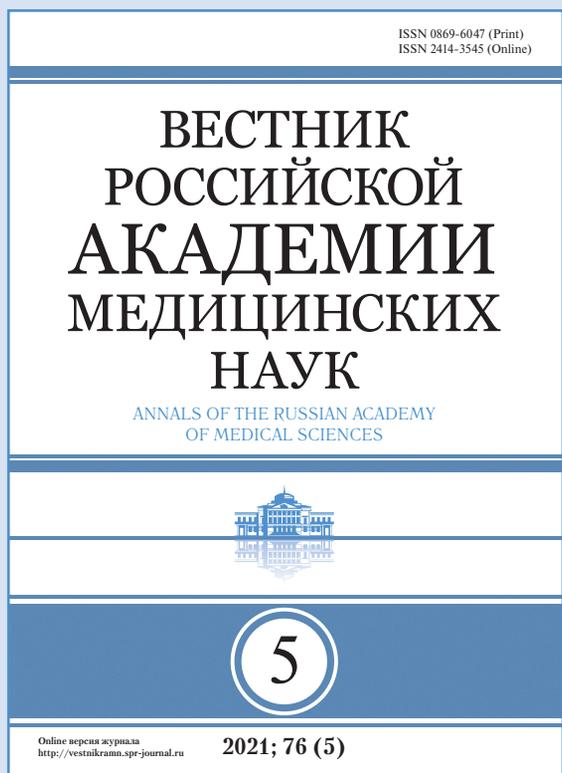
Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Nikolay I. Briko*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: nbrico@mail.ru, SPIN-код: 2992-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Лапонова Евгения Дмитриевна, д.м.н., профессор [*Evgeniya D. Laponova*, MD, PhD, Professor]; адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2 [address: 2 bld. 2, B. Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russia]; e-mail: laponova_ed@mail.ru, SPIN-код: 9443-4515, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8503-2989>

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 завершенных 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, PИНЦ.

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
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции:

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1., офис 2–8