

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



2

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

2022/ТОМ 77/№ 2

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 в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

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

2022/ 77 (2)

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

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

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

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Russian Post P4838. 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 LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ*И.В. Маев, М.А. Осадчук, В.О. Бурдина, Е.Д. Миронова, М.М. Осадчук*

Роль эндокринных клеток толстой кишки, секретирующих вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин и мотилин, при синдроме раздраженного кишечника, протекающем с диареей и запором

79

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ГЕНЕТИКИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ*М.А. Маретина, А.В. Киселев, А.В. Ильина, А.А. Егорова, А.С. Готов, О.Н. Беспалова, В.С. Баранов, И.Ю. Коган*

Современные тенденции в диагностике, скрининге и лечении спинальной мышечной атрофии

87

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ*С.С. Первушкин, П.М. Зельтер, Е.К. Крамм, Е.А. Сартакова*

Сравнение уровня экспертного согласия в оценке объема поражения при COVID-19-ассоциированной пневмонии на компьютерной томографии грудной клетки

97

О.А. Карпенко, Т.С. Сюняков, Н.Г. Осипова, В.Б. Савилов, М.В. Курмышев, Г.П. Костюк

Исследование факторов тревоги и депрессии у лиц с мягким когнитивным снижением в условиях пандемии COVID-19

107

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ*А.А. Ширяев, Р.С. Акчурин, В.П. Васильев, Д.М. Галютдинов, Э.Е. Власова, С.К. Курбанов, В.Ю. Зайковский*

Результаты коронарного шунтирования с использованием микрохирургической техники и эндартерэктомии при диффузном поражении коронарных артерий

119

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПУЛЬМОНОЛОГИИ*О.Ю. Кытикова, Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева, М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко*

Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы

131

CONTENTS

GASTROENTEROLOGY:
CURRENT ISSUES*I.V. Maev, M.A. Osadchuk, V.O. Burdina, E.D. Mironova, M.M. Osadchuk*

The Role of Endocrine Cells of the Colon, Secreting Vasoactive Intestinal Polypeptide, Somatostatin and Motilin, in Irritable Bowel Syndrome, Occurring with Diarrhea and Constipation

79

MOLECULAR MEDICINE AND GENETICS:
CURRENT ISSUES*M.A. Maretina, A.V. Kiselev, A.V. Ilina, A.A. Egorova, A.S. Glotov, O.N. Bepalova, V.S. Baranov, I.Yu. Kogan*

Current Trends in the Diagnosis, Screening and Treatment of Spinal Muscular Atrophy

87

77

INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES*S.S. Pervushkin, P.M. Zelter, E.K. Kramm, E.A. Sartakova*

Comparison of Intra- and Inter-Observer Consistency (Intra-Expert Reliability, Inter-Expert Reliability) in Assessing the Extent of COVID-19 Pneumonia Lesions on Chest Computed Tomography

97

O.A. Karpenko, T.S. Syunyakov, N.G. Osipova, V.B. Savilov, M.V. Kurmyshev, G.P. Kostyuk

Study of Anxiety and Depression Factors in People with Mild Cognitive Impairment in COVID-19 Pandemic

107

CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR
SURGERY: CURRENT ISSUES*A.A. Shiryaev, R.S. Akchurin, V.P. Vasiliev, D.M. Galyautdinov, E.E. Vlasova, S.K. Kurbanov, V.Y. Zaikovskii*

Results of CABG Using Microsurgical Technique and Endarterectomy for Diffuse Lesions of the Coronary Arteries

119

PULMONOLOGY:
CURRENT ISSUES*O.Yu. Kytikova, Yu.K. Denisenko, T.P. Novgorodtseva, M.V. Antonyuk, T.A. Gvozdenko*

The Short Chain Free Fatty Acids and Their Receptors in the Microbiotic Concept for Asthma Development

131

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
КЛЕТОЧНОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ**

*А.С. Панкратов, И.С. Фадеева, Ю.Б. Юрасова,
В.М. Гринин, И.В. Черкесов, В.В. Коршунов*

Остеоиндуктивный потенциал частично деминерализованного костного матрикса и возможности его использования в клинической практике

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

Е.С. Скворцова, Н.П. Лушкина

Сравнительная характеристика курения табака среди сельских подростков 15–17 лет в Российской Федерации в 2001–2002 и 2016–2017 гг.

**CELL TRANSPLANTOLOGY
AND TISSUE ENGINEERING:
CURRENT ISSUES**

*A.S. Pankratov, I.S. Fadeeva, Yu.B. Yurasova,
V.M. Grinin, I.V. Cherkesov, V.V. Korshunov*

The Osteoinductive Potential of Partially Demineralized Bone Matrix and the Possibility of Its Use in Clinical Practice

143

**EPIDEMIOLOGY:
CURRENT ISSUES**

E.S. Skvortsova, N.P. Lushkina

Comparative Characteristics of Tobacco Smoking among Rural Adolescents Aged 15–17 in the Russian Federation in 2001–2002 and 2016–2017

152

И.В. Маев¹, М.А. Осадчук², В.О. Бурдина³,
Е.Д. Миронова², М.М. Осадчук⁴

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

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

³ Клиника ЛМС, Москва, Российская Федерация

⁴ Городская поликлиника № 52 г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Роль эндокринных клеток толстой кишки, секреторных вазоактивных кишечных полипептидов, соматостатина и мотилина, при синдроме раздраженного кишечника, протекающем с диареей и запором

Обоснование. Нарушения продукции нейроэндокринных пептидов в пищеварительном тракте могут вызывать изменения перистальтики кишечника и формирование висцеральной гиперчувствительности, характерной для больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). С этих позиций особый интерес представляет изучение роли ряда основных эндокринных клеток (ЭК) толстой кишки, секретирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид и соматостатин, при СРК. **Цель исследования** — оценить плотность ЭК с разной гормональной активностью, секретирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид и соматостатин, в слизистой оболочке сигмовидной кишки у пациентов с СРК, протекающим с запором и диареей. **Материалы и методы.** Обследовано 85 больных с СРК. В первую группу было включено 44 пациента с диареей (СРКд), во вторую — 41 больной с запором (СРКз). Группу сравнения составили 36 практически здоровых человек. Постановка диагноза СРК осуществлялась на основании Римских критериев IV. Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей клинические, инструментальные (колоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости), лабораторные (клинический анализ крови, кал на кальпротектин и антитела к глиадину при наличии диареи), морфологические и иммуногистохимические методы. **Результаты.** Клиническая картина СРК соответствовала классическим проявлениям данной патологии. Среди пациентов с СРКз чаще встречалось чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации по сравнению с больными с СРКд ($p < 0,05$). Среди пациентов с СРКд было зафиксировано статистически значимое увеличение числа ЭК, продуцирующих мотилин и вазоактивный кишечный полипептид, а также более низкая плотность ЭК, секретирующих соматостатин, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). В группе с СРКз было отмечено уменьшение числа ЭК, продуцирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид, и увеличение количества ЭК, продуцирующих соматостатин, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). **Заключение.** Увеличение плотности клеток, продуцирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид, и снижение числа клеток, отвечающих за выработку соматостатина в слизистой оболочке сигмовидной кишки, характерны для клинических проявлений СРКд. В то же время снижение плотности ЭК, секретирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид, и увеличение количества клеток, продуцирующих соматостатин, определяют клинические проявления СРКз.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, мотилин, вазоактивный кишечный пептид, соматостатин, кишечно-мозговая ось

Для цитирования: Маев И.В., Осадчук М.А., Бурдина В.О., Миронова Е.Д., Осадчук М.М. Роль эндокринных клеток толстой кишки, секреторных вазоактивных кишечных полипептидов, соматостатина и мотилина, при синдроме раздраженного кишечника, протекающем с диареей и запором. Вестник РАМН. 2022;77(2):79–86. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2030>

Обоснование

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее часто встречающихся функциональных заболеваний, которое значительно снижает качество жизни пациентов и связано с огромными экономическими затратами для общества в результате чрезмерного потребления ресурсов здравоохранения и низкой производительности труда [1–3]. Так, в метаанализе, включающем 81 исследование с выборкой 260 960 человек, частота встречаемости СРК варьировала в зависимости от страны от 1,1 до 45,0%, а совокупная распространенность составила 11,2% [4].

На данном этапе развития клинической медицины большинство гипотез указывает на ось «кишечник–мозг» как на ключевой фактор при СРК [5]. Поэтому данная

патология традиционно описывается в виде расстройства висцеральной гиперчувствительности и двигательных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в контексте дисфункции оси «кишечник–мозг» [6, 7]. Она включает в себя нейроэндокринную систему кишечника, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и центральную нервную (ЦНС) системы [8]. Связь между кишечником и ЦНС является двунаправленной и базируется на нервных, эндокринных и нейроиммунных путях [9]. На физиологическом уровне нейроэндокринная система ЖКТ посылает сигналы в головной мозг, что приводит к изменению иммунной функции, секреции и подвижности кишечника [10]. Таким образом, кишечно-мозговая ось служит ключевым коммуникационным механизмом в регулировании пищеварения и адекватном контроле над деятельностью кишечника

и его опорожнением. Структурные и функциональные нарушения оси «кишечник–мозг» формируют висцеральную гиперчувствительность, дисфункцию микробиоты, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, измененную чувствительность к пище, мальабсорбцию углеводов, способствуют манифестации минимального воспаления слизистой кишечника, изменяют рефлекторные и перцептивные реакции нервной системы, что приводит к клиническим проявлениям СРК [11–14].

Известно, что ЭК кишечника взаимодействуют и интегрируются друг с другом, а также с кишечной нервной системой, афферентными и эфферентными нервными волокнами вегетативной и ЦНС [15, 16]. При этом они регулируют большинство функций ЖКТ, включая висцеральные ощущения, моторику, секрецию, всасывание, местную иммунную защиту и прием пищи [15–17]. Нарушения в продукции нейроэндокринных пептидов в пищеварительном тракте могут вызывать изменения в пищеварении и перистальтике ЖКТ, а также формируют висцеральную гиперчувствительность, характерную для больных с СРК. С этих позиций особый интерес представляет изучение роли ряда основных ЭК толстой кишки, секретирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид и соматостатин, в возникновении и рецидивировании клинических проявлений СРК. Так, мотилин регулирует моторно-эвакуаторную функцию пищеварительного тракта и опосредует фазу III межпищеварительного мигрирующего двигательного комплекса [18]. В то же время вазоактивный кишечный полипептид, помимо стимуляции моторной функции

кишечника, управляет секрецией ионов, абсорбцией и участвует в формировании противовоспалительного ответа в пищеварительном тракте [19]. С другой стороны, соматостатин обладает подавляющим воздействием на перистальтику ЖКТ, увеличивает интервал между мигрирующими миоэлектрическими комплексами [20, 21] и участвует в координации продукции большинства пептидов пищеварительного тракта [22, 23]. В связи с этим модуляция оси «кишечник–мозг» привлекает особое внимание, поскольку она является перспективной мишенью для разработки новых направлений в терапии СРК [24–26].

Цель исследования — оценить плотность ЭК с разной гормональной активностью, секретирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид и соматостатин, в слизистой оболочке сигмовидной кишки у пациентов с СРК, протекающим с запором и диареей.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное, контролируемое, нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст участников старше 18 лет;
- установленный диагноз СРК согласно Римским критериям IV;

I.V. Maev¹, M.A. Osadchuk², V.O. Burdina³, E.D. Mironova², M.M. Osadchuk⁴

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

³ CLINIC LMS, Moscow, Russian Federation

⁴ Moscow City Polyclinic No. 52, Moscow, Russian Federation

The Role of Endocrine Cells of the Colon, Secreting Vasoactive Intestinal Polypeptide, Somatostatin and Motilin, in Irritable Bowel Syndrome, Occurring with Diarrhea and Constipation

Background. Disorders in the production of neuroendocrine peptides in the digestive tract can cause changes in, intestinal motility and the formation of visceral hypersensitivity, characteristic of patients with irritable bowel syndrome (IBS). From this standpoint, of particular interest is the study of the role of a number of major endocrine cells (EC) of the colon, secreting motilin, vasoactive intestinal polypeptide, and somatostatin, in IBS.

Aims — to evaluate the density of ECs with different hormonal activities that secrete motilin, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin in the mucosa of the sigmoid colon in patients with IBS that occurs with constipation and diarrhea. **Materials and methods.** 85 patients with IBS were examined. The first group included 44 patients with diarrhea (IBSd), the second group included 41 patients with constipation (IBSc). The comparison group consisted of 36 practically healthy people. The diagnosis of IBS was based on the Rome IV criteria. Patients and healthy people were examined according to a single program, including clinical, instrumental (colonoscopy, ultrasound examination of the abdominal organs), laboratory (clinical blood test, feces for calprotectin and antibodies to gliadin in the presence of diarrhea), morphological and immunohistochemical methods.

Results. The clinical picture of IBS corresponded to the classical manifestations of this pathology. Among patients with IBSc, there was a more frequent feeling of incomplete emptying of the intestine after defecation, compared with patients with IBSd ($p < 0.05$). Among patients with IBSd, there was a statistically significant increase in the number of ECs producing motilin and vasoactive intestinal polypeptide, as well as a lower density of ECs secreting somatostatin, compared with the control group ($p < 0.05$). In the IBSc group, there was a decrease in the number of ECs producing motilin, vasoactive intestinal polypeptide and an increase in the number of ECs producing somatostatin, compared with the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. An increase in the number of cells producing motilin, vasoactive intestinal polypeptide and a decrease in the number of cells observed for the production of somatostatin in the mucosa of the sigmoid colon is characteristic of the manifestation of IBSd. At the same time, an increase in ECs secreting motilin, vasoactive intestinal polypeptide and an increase in cellular elements producing somatostatin reveals manifestations of IBSc.

Keywords: irritable bowel syndrome, motilin, vasoactive intestinal peptide, somatostatin, brain-gut axis

For citation: Maev IV, Osadchuk MA, Burdina VO, Mironova ED, Osadchuk MM. The Role of Endocrine Cells of the Colon, Secreting Vasoactive Intestinal Polypeptide, Somatostatin and Motilin, in Irritable Bowel Syndrome, Occurring with Diarrhea and Constipation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(2):79–86. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2030>

- отсутствие других воспалительных и органических заболеваний кишечника, психических, а также заболеваний, которые могут потребовать стационарного лечения в профильном стационаре и привести к невозможности выполнения протокола исследования;
- наличие добровольного письменного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие тяжелой сопутствующей патологии, требующей медикаментозной коррекции;
- наличие психических заболеваний;
- отказ от участия в исследовании.

Условия проведения

Набор материала производился с 2017 по 2021 г. на базе ФГБУ г. Москвы поликлиники № 3 ЦКБ РАН, г. Москва, и ГБУЗ «Диагностический центр № 5 с поликлиническим отделением» ДЗМ, которые являются базой кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Продолжительность исследования

Период проведения исследования — с 2017 по 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Постановка диагноза СРК осуществлялась на основании Римских критериев IV, которые определяют данную патологию как функциональное кишечное расстройство, сопровождающееся циклической абдоминальной болью, связанной с актом дефекации, и характеризующейся изменениями частоты последней и/или формы стула (запор и/или диарея, смешанный вариант), при персистенции симптомов на протяжении трех месяцев при общей продолжительности нарушений в течение шести месяцев.

Больные и здоровые обследованы по единой программе, включающей клинические (анамнез и объективный статус), инструментальные (колоноскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости), лабораторные (клинический анализ крови, кал на кальпротектин и антитела к тканевой трансглутаминазе IgG при наличии диареи), морфологические и иммуногистохимические методы.

Забор биопсийного материала, а также прижизненные патологоанатомические исследования осуществлялись в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.06.2016 № 179н «О правилах проведения патологоанатомических исследований».

Исходы исследования

Основным исходом исследования была оценка количества нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке сигмовидной кишки, продуцирующих мотилин, vasoактивный кишечный полипептид и соматостатин, у пациентов с СРК.

Методы регистрации исходов

Визуализацию толстой кишки проводили с помощью колонофиброкопа Olympus-GF40L и набора инструментария к нему. Морфологический материал брали из средней трети сигмовидной кишки. Для иммуногистохимического окрашивания серийные парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном. Исследования проводились на депарафинизированных и дегидратированных срезах

с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Иммуногистохимическое исследование базировалось на использовании моноклональных мышиных антител к соматостатину (1:100, Novocastra), vasoактивному кишечному полипептиду (1:150, Novocastra) и мотилину (1:100, Novocastra). В качестве вторых антител применяли универсальный набор, содержащий биотинилированные антимишьяные иммуноглобулины. Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse 400, регистрировались цифровой цветной видеокамерой Nikon DXM 1200. Количество иммунопозитивных клеток автоматически подсчитывалось в пяти рандомизированных полях зрения при указанном увеличении, цифровые данные пересчитывались на 1 мм² с помощью пакета прикладных морфометрических программ «Видеотест-Морфология 5.2».

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России от 9 декабря 2021 г. (выписка из протокола № 22-21).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводился в соответствии с поставленной целью. Для оценки нормальности распределения переменных использовался критерий Шапиро–Уилка. Для числовых переменных были рассчитаны средний показатель и среднеквадратичное отклонение. В случае подтвержденного нормального распределения совокупностей способом оценки статистической значимости различий между средними величинами использовался *t*-критерий Стьюдента для несвязанных выборок. В случаях когда распределение хотя бы одной из совокупностей не являлось нормальным, для сравнения использовался метод непараметрического анализа *U*-критерий Манна–Уитни. Данные, представленные в номинальной шкале, сравнивались при помощи таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона. В случае если в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS 22.0 (SPSS Inc, США) для Windows (Microsoft Corporation, США), причем $p < 0,05$ считался статистически значимым.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 85 больных с СРК. Пациенты были разделены на две группы: первая — 44 больных СРКд; вторая — 41 больной с СРКз. Группы сравнения составили 36 практически здоровых человек.

Основные результаты исследования

На основании иммуногистохимического анализа (рис. 1) было установлено, что иммуноморфологические данные пациентов с СРКд и СРКз статистически значимо отличались от группы контроля по плотности распределения ЭК в толстом кишечнике, продуцирующих мотилин, vasoактивный кишечный полипептид и соматостатин ($p < 0,05$). Так, среди пациентов первой группы с СРКд

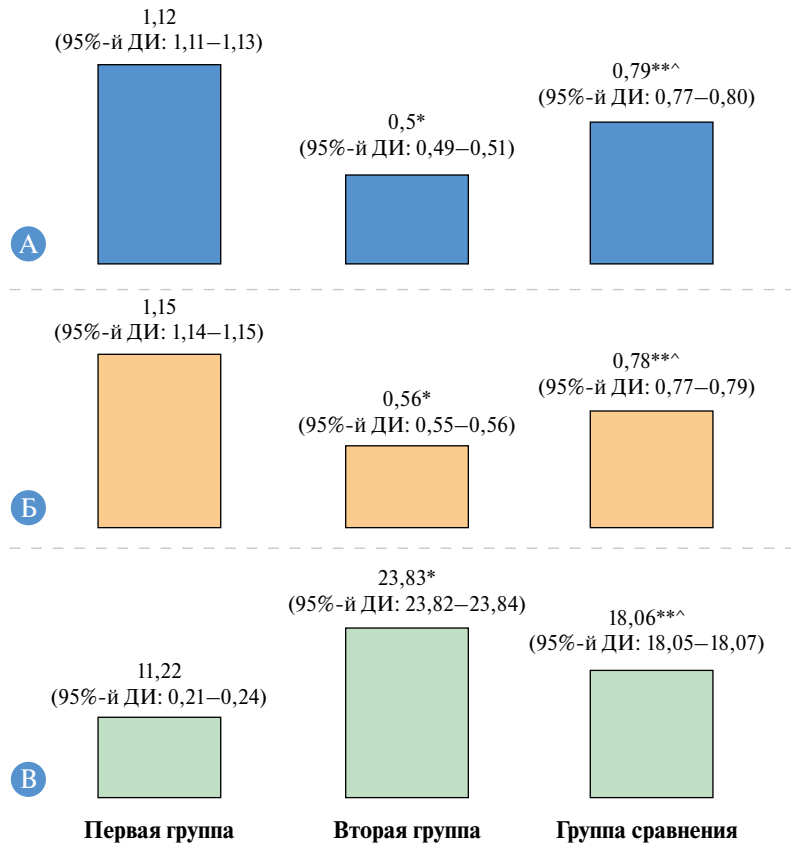


Рис. 1. Количество эндокринных клеток в слизистой оболочке сигмовидной кишки, продуцирующих мотилин (А), vasoактивный кишечный полипептид (Б) и соматостатин (Б), на 1 мм². Первая группа — пациенты с синдромом раздраженного кишечника с диареей (n = 44); вторая группа — пациенты с синдромом раздраженного кишечника с запором (n = 41); группа контроля — n = 36. * p < 0,05 между первой и второй группами; ** p < 0,05 между первой и третьей группами; ^ p < 0,05 между второй и третьей группами.

было зафиксировано статистически значимое увеличение числа ЭК, продуцирующих мотилин и vasoактивный кишечный полипептид, а также более низкие значения количества ЭК, секретирующих соматостатин, по сравнению с группой контроля (p < 0,05). В то же время в группе пациентов с СРКз было отмечено уменьшение плотности клеток, отвечающих за продукцию мотилина, vasoактивного кишечного полипептида, и увеличение количе-

ства клеточных элементов, секретирующих соматостатин (рис. 2–4), по сравнению с группой контроля (p < 0,05).

Дополнительные результаты исследования

Средний возраст пациентов с СРКз составил 56,92 ± 10,16 года, с СРКд — 46,81 ± 11,09 и в группе сравнения — 44,86 ± 9,66 года. Оценка гендерного распределения показала, что группы больных с СРК в основ-

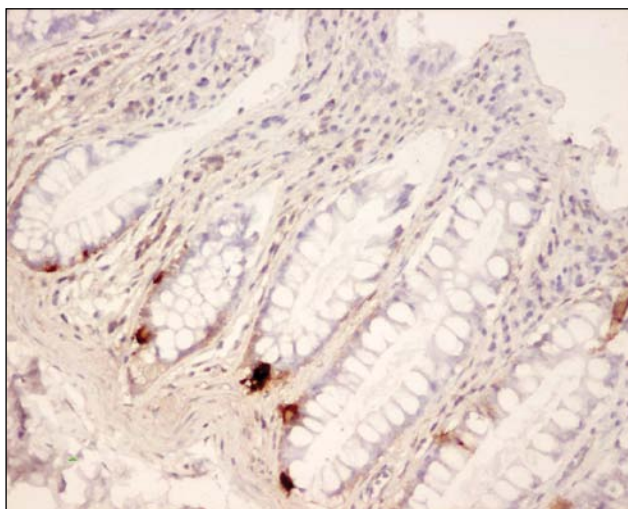


Рис. 2. Сигмовидная кишка больного с синдромом раздраженного кишечника с запором. Иммуногистохимический метод (× 200). Вазоактивный кишечный полипептид в клетках слизистой оболочки толстого кишечника

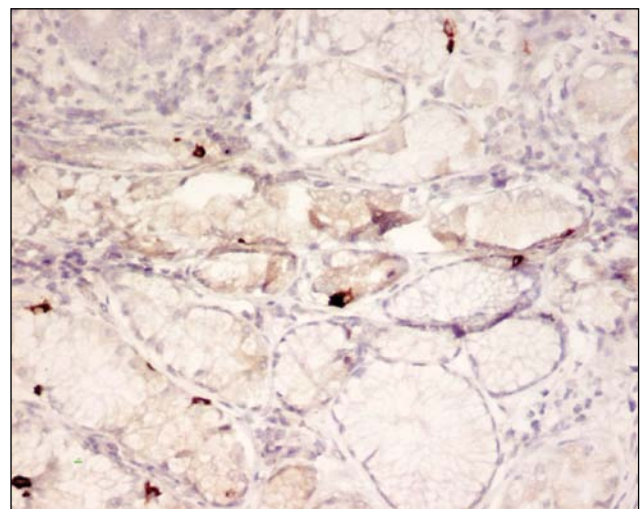


Рис. 3. Сигмовидная кишка больной с синдромом раздраженного кишечника с запором. Иммуногистохимический метод (× 200). Мотилин в клетках слизистой оболочки толстого кишечника

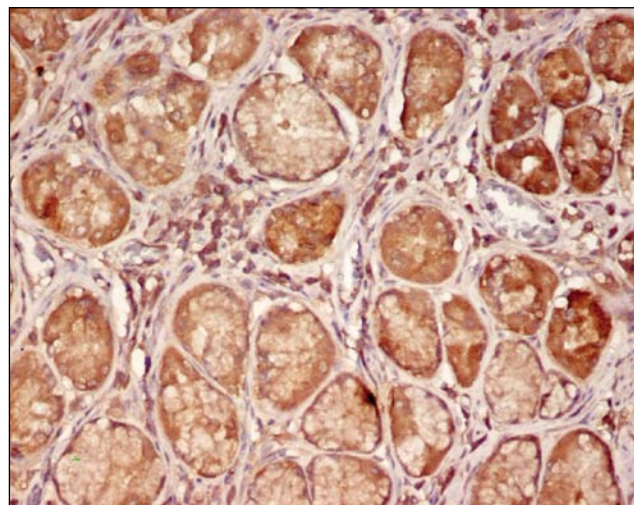


Рис. 4. Сигмовидная кишка больного с синдромом раздраженного кишечника с запором. Иммуногистохимический метод ($\times 200$). Соматостатин в клетках слизистой оболочки толстого кишечника

ном были представлены лицами женского пола (СРКд — 70,5%, СРКз — 73%).

Проведенный анализ данных свидетельствует о том, что клиническая картина СРК соответствовала классическим проявлениям данной патологии (рис. 5). Пациенты с СРК вне зависимости от вариантов течения заболевания жаловались на боль по ходу толстого кишечника, связанную с дефекацией. Также к одним из наиболее частых жалоб относились: чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации, метеоризм, болезненность при пальпации по ходу толстой кишки. Анализ клинических симптомов показал, что среди пациентов с СРКз значительно чаще встречалось чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации по сравнению с группой больных с СРКд (61 против 38,6%; $p < 0,05$).

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

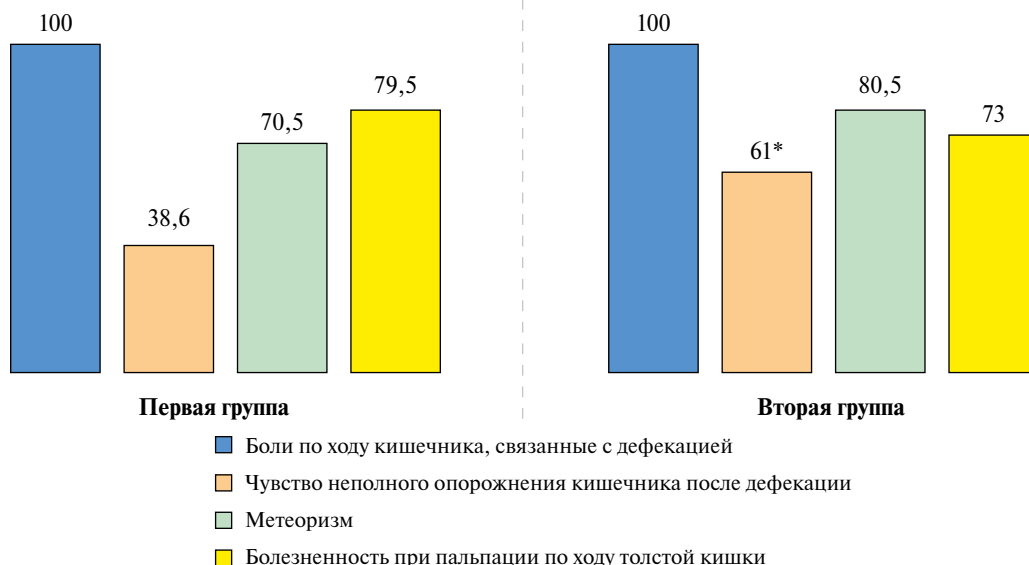


Рис. 5. Анализ степени выраженности клинических симптомов синдрома раздраженного кишечника в исследуемых группах, %. Первая группа — пациенты с синдромом раздраженного кишечника с диареей ($n = 44$); вторая группа — пациенты с синдромом раздраженного кишечника с запором ($n = 41$). * $p < 0,05$ между первой и второй группами

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных с СРКд отмечается увеличение числа ЭК, продуцирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид, и уменьшение плотности клеток, отвечающих за выработку соматостатина. В то же время снижение количества ЭК, секретирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид, и увеличение соматостатинпродуцирующих клеточных элементов являются характерным проявлением СРКз.

Обсуждение основного результата исследования

Известно, что самые высокие показатели заболеваемости СРК типичны для лиц молодого и среднего возраста с доминированием женского пола [27], что соответствует полученным нами результатам. Также в настоящем исследовании было установлено, что больные с СРКз относятся к более старшей возрастной группе по сравнению с больными с СРКд.

Важную роль в этиологии СРК играет нарушение моторики ЖКТ, которое связано с изменением продукции кишечных пептидов [25, 26]. Известно, что мотилин воздействует на моторную функцию ЖКТ, регулируя мигрирующий двигательный комплекс [28]. Снижение числа ЭК, секретирующих мотилин, может привести к развитию запоров [29] и диареи при увеличении перистальтики кишечника в случае повышении его концентрации. С этих позиций становится понятным факт разнонаправленного содержания ЭК, секретирующих мотилин, у лиц с СРКд и СРКз.

В литературе приводятся данные, что повышенный уровень мотилина в крови связан с дискоординацией нижних отделов кишечника, а не с расстройствами верхних отделов кишечника. Например, сообщается о повышении уровня мотилина в крови у пациентов с доминированием СРК [30], особенно подвергающихся психологическому стрессу [31, 32]. Представляют интерес сведения о том, что изменения уровня мотилина в плазме крови зависит от концентрации грелина, что позволяет предположить, что, если мотилин играет определенную

роль в механизмах развития СРК, он, вероятно, будет действовать вместе с грелином [33, 34].

Полученные нами данные по содержанию ЭК, секретирующих вазоактивный кишечный полипептид при СРК, находят подтверждение и в литературе. Известно, что вазоактивный кишечный полипептид принимает участие в регулировании секреции ионов, процессах абсорбции, сокращения и расслабления гладких мышц ЖКТ [19]. Изменение продукции данного гормона способствует развитию нервной дисрегуляции, ведущей к нарушению опорожнения кишечника у больных с СРК [19]. Интересен и тот факт, что нарушения нервно-мышечного восприятия формируют висцеральную гиперчувствительность, которая является важным патофизиологическим компонентом болевого синдрома при СРК [35]. В то же время под влиянием соматостатина происходит расслабление кишечной мускулатуры, ассоциированное с пресинаптическим торможением высвобождения ацетилхолина за счет ингибирующего воздействия на 3',5'-циклический аденозинмонофосфат [20]. В литературе приводятся данные, что плотность клеток толстой кишки у лиц с СРК может служить потенциальным биомаркером с хорошей чувствительностью и специфичностью для диагностики СРК [36]. Важно отметить, что соматостатин ингибирует высвобождение или действие многих гормонов кишечника. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что введение соматостатина значительно снижает уровень мотилина в плазме крови [22] и оказывает неконкурентное ингибирование стимулирующего действия вазоактивного кишечного полипептида [23]. Так, было зафиксировано снижение числа ЭК, продуцирующих мотилин и вазоактивный кишечный полипептид, на фоне увеличения плотности клеточных элементов, секретирующих соматостатин, у больных с СРКз.

Заслуживают внимания данные о том, что барьерная дисфункция может быть связана с активацией сигнальных механизмов вазоактивного кишечного полипептида [37], которые усиливаются при СРКд. Интересен и тот факт, что вазоактивный кишечный полипептид относится к противовоспалительным пептидам, поскольку снижает содержание цитокинов и медиаторов, таких как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), IL-12, оксид азота и хемокинов [38]. В литературе приводятся данные, что для ЭК ЖКТ характерна динамичность их содержания в слизистой оболочке кишечника, ассоциированная с влиянием ряда внешних и внутренних факторов. В связи с этим анализ ЭК в слизистой оболочке кишечника может выступать важным прогностическим фактором, определяющим возможность смены того или иного варианта течения СРК, что довольно часто наблюдается в клинической практике.

Представляется оправданным инициация исследований по персонализированному подходу к характеру питания больных с СРК, ведущему к нормализации числа ЭК в слизистой оболочке толстой кишки и нивелированию клинических проявлений данной патологии. Проведенные единичные исследования в последние годы продемонстрировали значимый эффект снижения приема фруктов и овощей, богатых FODMAPs (ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы),

на нормализацию плотности ЭК, секретирующих соматостатин, у больных с СРК [39]. С другой стороны, поиск и синтез лекарственных препаратов с возможной направленностью на восстановление функционального состояния нейроэндокринной системы кишечника являются задачей ближайшего будущего [24, 26].

Ограничения исследования

Основной фактор, способный повлиять на выводы, — недостаточно большой объем выборки. Следует подчеркнуть, что количество ЭК может не коррелировать с сывороточными концентрациями гормонально активных молекул и с чувствительностью целевых тканей к ним. В связи с этим необходимо проведение дополнительных клинических исследований по выявлению возможных корреляций между плотностью ЭК, секретирующих те или иные гормоны, с их уровнем в плазме крови и целевостью тканей. Проводимые исследования должны базироваться на большем количестве клинического материала как с определением нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке кишечника, так и с изучением их плотности в энтеральной нервной системе. Это даст возможность уточнить диагностическую и прогностическую значимость плотности ЭК в толстой кишке в возникновении и прогнозировании течения СРК с разными клиническими проявлениями с учетом сывороточных концентраций биологически активных соединений.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о важной роли мотилина, вазоактивного кишечного полипептида и соматостатина при СРК. Увеличение плотности клеток, продуцирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид, и снижение числа клеток, отвечающих за выработку соматостатина, характерны для клинических проявлений СРКд. В то же время снижение плотности ЭК, секретирующих мотилин, вазоактивный кишечный полипептид, и увеличение клеточных элементов, продуцирующих соматостатин, определяют клинические проявления СРКз.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется 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 и дизайн исследования; М.А. Осадчук — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование; В.О. Бурдина — сбор и обработка материала, редактирование; Е.Д. Миронова — сбор и обработка материала, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.14>
2. Fukudo S, Okumura T, Inamori M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bow-

- el syndrome 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56(3):193–217. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01746-z>
3. Маев И.В., Черемухин С.В., Сутугина Е.А., и др. Синдром раздраженного кишечника. Современный взгляд на проблему // *Терапевтический архив.* — 2013. — Т. 85. — № 8. — С. 95–100. [Maev IV, Cheremushkin SV, Sutugina EA, et al. Irritable bowel syndrome: The present view of the problem. *Terapevticheskij Arhiv.* 2013;85(8):95–100 (In Russ.)]
 4. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712–721.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>
 5. Gros M, Gros B, Mesonero JE, et al. Neurotransmitter Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome: Emerging Approaches for Management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3429. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10153429>
 6. Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet.* 2002;360(9332):555–564. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09712-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09712-X)
 7. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1377–1390. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008>
 8. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology.* 2009;136(6):2003–2014. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.075>
 9. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit.* 2004;10(4):RA55–62.
 10. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci.* 2014;34(46):15490–15496. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014>
 11. Tang HY, Jiang AJ, Wang XY, et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9(14):1187. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-21-2779>
 12. Occhipinti K, Smith JW. Irritable bowel syndrome: a review and update. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25(1):46–52. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301759>
 13. Clarke G, Quigley EMM, Cryan JF, et al. Irritable bowel syndrome: towards biomarker identification. *Trends Mol Med.* 2009;15(10):478–489. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.08.001>
 14. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ // *Терапевтический архив.* — 2020. — Т. 92. — № 12. — С. 53–58. [Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Maev IV. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Terapevticheskij Arhiv.* 2020;92(12):53–58. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200433>
 15. Seim I, El-Salhy M, Hausken T, et al. Ghrelin and the brain-gut axis as a pharmacological target for appetite control. *Curr Pharm Des.* 2012;18(6):768–775. doi: <https://doi.org/10.2174/138161212799277806>
 16. El-Salhy M, Seim I, Chopin L, et al. Irritable bowel syndrome: the role of gut neuroendocrine peptides. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4(8):2783–2800. doi: <https://doi.org/10.2741/e583>
 17. Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):634–641. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.105>
 18. Al-Missri MZ, Jialal I. Physiology, Motilin. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545309/> (accessed: 10.12.2021).
 19. Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz JD. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1629. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.18039.1>
 20. Wiley J, Owyang C. Somatostatin inhibits cAMP-mediated cholinergic transmission in the myenteric plexus. *Am J Physiol.* 1987;253(5Pt1):G607–612. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1987.253.5.G607>
 21. Krejs GJ. Physiological role of somatostatin in the digestive tract: gastric acid secretion, intestinal absorption, and motility. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1986;119:47–53. doi: <https://doi.org/10.3109/00365528609087431>
 22. Shan YS, Sy ED, Tsai ML, et al. Effects of somatostatin prophylaxis after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: increased delayed gastric emptying and reduced plasma motilin. *World J Surg.* 2005;29(10):1319–1324. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-005-7943-5>
 23. Segura JJ, Guerrero JM, Goberna R, et al. Somatostatin inhibition of VIP- and isoproterenol-stimulated cyclic AMP production in rat peritoneal macrophages. *Neuropeptides.* 1992;23(1):39–43. doi: [https://doi.org/10.1016/0143-4179\(92\)90008-k](https://doi.org/10.1016/0143-4179(92)90008-k)
 24. Soares RLS. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12144–12160. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12144>
 25. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., и др. Синдром раздраженного кишечника с сопутствующими заболеваниями желудка и пищевода (синдром перекреста): клинические и иммуноморфологические особенности // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2018. — Т. 13. — № 2. — С. 325–329. [Svistunov AA, Osadchuk MA, Kireeva NV, et al. Irritable bowel syndrome with concomitant diseases of the stomach and esophagus (overlap syndrome): clinical and immunomorphological characteristics. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza.* 2018;13(2):325–329. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13041>
 26. Осадчук М.А., Бурдина В.О. Синдром раздраженного кишечника с внекишечными проявлениями с позиции нейроэндокринной патологии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2015. — Т. 2. — № 114. — С. 29–34. [Osadchuk MA, Burdina VO. Irritable bowel syndrome with extraintestinal manifestations from a position of neuroendocrine pathology. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2015;2(114):29–34. (In Russ.)]
 27. Jones R, Latinovic R, Charlton J, et al. Physical and psychological co-morbidity in irritable bowel syndrome: a matched cohort study using the General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(5):879–886. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03044.x>
 28. Knowles CH, Farrugia G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(1):43–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.001>
 29. Preston DM, Adrian TE, Christofides ND, et al. Positive correlation between symptoms and circulating motilin, pancreatic polypeptide and gastrin concentrations in functional bowel disorders. *Gut.* 1985;26(10):1059–1064. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.26.10.1059>
 30. Simrén M, Björnsson ES, Abrahamsson H. High interdigestive and postprandial motilin levels in patients with the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(1):51–57. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00582.x>
 31. Fukudo S, Suzuki J. Colonic motility, autonomic function, and gastrointestinal hormones under psychological stress on irritable bowel syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 1987;151(4):373–385. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.151.373>
 32. Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2001;48(1):20–27. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.48.1.20>
 33. Sjölund K, Ekman R, Wierup N. Covariation of plasma ghrelin and motilin in irritable bowel syndrome. *Peptides.* 2010;31(6):1109–1112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.03.021>

34. Sanger GJ, Wang Y, Hobson A, et al. Motilin: towards a new understanding of the gastrointestinal neuropharmacology and therapeutic use of motilin receptor agonists. *Br J Pharmacol.* 2013;170(7):1323–1332. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.12075>
35. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109(1):40–52. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90267-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90267-8)
36. El-Salhy M, Gundersen D, Hatlebakk JG, et al. Abnormal rectal endocrine cells in patients with irritable bowel syndrom. *Regul Pept.* 2014;188:60–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2013.11.005>
37. Bednarska O, Walter SA, Casado-Bedmar M, et al. Vasoactive Intestinal Polypeptide and Mast Cells Regulate Increased Passage of Colonic Bacteria in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(4):948–960.e3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.051>
38. Delgado M, Gonzalez-Rey E, Ganea D. VIP/PACAP preferentially attract Th2 effectors through differential regulation of chemokine production by dendritic cells. *FASEB J.* 2004;18(12):1453–1455. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.04-1548fje>
39. Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, et al. Dietary guidance normalizes large intestinal endocrine cell densities in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Feb;70(2):175–181. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.191>

М.А. Маретина, А.В. Киселев,
А.В. Ильина, А.А. Егорова, А.С. Глотов, О.Н. Беспалова,
В.С. Баранов, И.Ю. Коган

НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Современные тенденции в диагностике, скрининге и лечении спинальной мышечной атрофии

Спинальная мышечная атрофия (СМА) является одним из наиболее тяжелых наследственных нервно-мышечных заболеваний и одной из основных причин младенческой смертности, вызванной наследственными заболеваниями. Являясь моногенным заболеванием, СМА характеризуется широким спектром фенотипов, в основе которых лежит влияние генетических модификаторов заболевания. Данные модификаторы определяют развитие более тяжелой или более легкой формы заболевания и могут выступать в качестве потенциальных мишеней его терапии. На сегодняшний день существуют три сертифицированных препарата для терапии СМА, действие двух из них направлено на транскрипт основного модификатора заболевания — гена *SMN2*. С появлением эффективной терапии актуальным становится вопрос скрининга новорожденных с целью раннего выявления пациентов и начала лечения СМА на пресимптоматической фазе для достижения максимальной эффективности препаратов. Помимо неонатального, важную роль играет популяционный скрининг, результатом которого может быть снижение частоты рождения детей, больных СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, диагностика заболеваний, скрининг заболеваний, терапия генетических заболеваний, нейродегенеративные заболевания

Для цитирования: Маретина М.А., Киселев А.В., Ильина А.В., Егорова А.А., Глотов А.С., Беспалова О.Н., Баранов В.С., Коган И.Ю. Современные тенденции в диагностике, скрининге и лечении спинальной мышечной атрофии. *Вестник РАМН*. 2022;77(2):87–96. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1768>

87

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — тяжелое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, поражающее альфа-мотонейроны спинного мозга. СМА является одной из самых частых причин детской смертности во всем мире, вызванной наследственными заболеваниями, и занимает второе место после миодистрофии Дюшенна по распространенности среди наследственных нервно-мышечных заболеваний [1]. Частота заболевания составляет 1 на 6–10 тыс. новорожденных, частота носительства мутантного аллеля — 1:40–1:50 [2].

Причиной развития СМА являются мутации гена выживаемости мотонейронов *SMN1* (survival of motor neuron), в результате которых происходит дегенерация мотонейронов передних рогов спинного мозга, приводящая к атрофии проксимальной мускулатуры [3]. У данного гена есть высокоомологичный паралог — ген *SMN2*, который отличается от гена *SMN1* 10 синонимичными заменами и 5-нуклеотидной вставкой [4]. Критической является замена цитозина на тимин в 6-м положении 7-го экзона гена *SMN2*, которая не изменяет аминокислотную последовательность белка, однако приводит к нарушению сплайсинга. В результате замены C > T

М.А. Maretina, A.V. Kiselev, A.V. Ilina, A.A. Egorova, A.S. Glotov,
O.N. Bepalova, V.S. Baranov, I.Yu. Kogan

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott,
Saint Petersburg, Russian Federation

Current Trends in the Diagnosis, Screening and Treatment of Spinal Muscular Atrophy

Spinal muscular atrophy is one of the most severe hereditary neuromuscular diseases and one of the main causes of infant mortality caused by hereditary diseases. Being a monogenic disease, SMA is characterized by a wide range of phenotypes, which are based on the influence of genetic modifiers of the disease. These modifiers determine the development of a more severe or milder form of the disease and can act as potential targets of disease therapy. To date, there are three certified drugs for the treatment of SMA, the action of two of them is directed at the transcript of the main modifier of the disease — the *SMN2* gene. With the advent of effective therapy, the issue of screening newborns for the purpose of early detection of patients and the beginning of treatment of SMA at the presymptomatic phase to achieve maximum effectiveness of drugs becomes relevant. In addition to neonatal screening, population screening plays an important role, which may result in a decrease in the frequency of births of children with SMA.

Keywords: Spinal muscular atrophy, diagnosis of diseases, screening of diseases, therapy of genetic diseases, neurodegenerative diseases

For citation: Maretina MA, Kiselev AV, Ilina AV, Egorova AA, Glotov AS, Bepalova ON, Baranov VS, Kogan IYu. Current Trends in the Diagnosis, Screening and Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(2):87–96. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1768>

происходит, по одной из гипотез, исчезновение сильно-го энхансера сплайсинга, по другой — возникновение репрессора сплайсинга [5, 6]. В результате 90% зрелых транскриптов гена *SMN2* лишены 7-го экзона, что приводит к синтезу укороченного функционально неактивного белка *SMN* [7]. При этом 10% транскриптов гена *SMN2* отвечает за синтез функционального белка, делая ген *SMN2* основным источником белка *SMN*, необходимого для выживания мотонейронов у больных СМА. Было показано, что число копий гена *SMN2* может варьировать от 1 до 5 и более на геном, при этом существует обратная корреляция между количеством копий гена *SMN2* и тяжестью заболевания, что делает ген *SMN2* главным модулятором тяжести СМА [8].

СМА представляет собой высокогетерогенное заболевание и условно подразделяется на пять типов в зависимости от времени проявления и тяжести симптомов, которые представлены широким спектром плавно переходящих форм [9]. Самой тяжелой формой является СМА 0 типа — эмбриональная форма — при которой плод погибает до или вскоре после рождения. СМА I типа (болезнь Вердинга–Гоффмана) составляет примерно половину всех случаев заболевания и выступает основной причиной неонатальной смертности, обусловленной генетическими патологиями [10]. У пациентов со СМА I типа первые симптомы появляются до 6-месячного возраста, младенцы не способны держать голову и сидеть. Продолжительность их жизни составляет не более двух лет по причине развития заболеваний легких вследствие слабости межреберных мышц и диафрагмы. Для пациентов с I формой СМА характерно, как правило, наличие одной или двух копий гена *SMN2*. Больные со СМА II типа способны сидеть, однако не могут самостоятельно стоять и ходить. Первые симптомы появляются в первые 6–18 мес жизни. Пациенты с данным типом СМА живут примерно до 25–40 лет [11]. Пациенты со СМА II типа имеют обычно три копии гена *SMN2*. У пациентов с III формой СМА первые симптомы появляются после 18 мес, они способны ходить, используя поддержку, продолжительность жизни сокращена примерно на четверть от нормальной [11]. У больных со СМА III типа обнаруживают, как правило, три или четыре копии гена *SMN2*. Продолжительность жизни пациентов с самой легкой формой заболевания (СМА IV типа) не отличается от продолжительности жизни здоровых людей, первые симптомы заболевания начинают проявляться после 20 лет, и они выражены очень слабо [9]. Пациенты с взрослыми формами СМА встречаются значительно реже пациентов с детскими формами заболевания.

Разделение на типы СМА достаточно условно, и не всегда можно однозначно определить форму заболевания. На сегодняшний день ключевым критерием, на основе которого классифицируют СМА, является достижение моторных функций у пациентов и в меньшей степени — возраст появления первых симптомов и число копий гена *SMN2* [12].

В основе всех форм СМА лежит поражение мотонейронов по причине недостатка функционально активной формы белка *SMN*. К функциям белка *SMN* относятся участие в биогенезе малых ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНК), необходимых для сплайсинга генов, а также специфичные для мотонейронов функции, такие как транспорт мРНК по аксонам и участие в работе нервно-мышечного синапса. Мотонейроны пациентов со СМА характеризуются уменьшением скорости роста и размеров аксонов, потерей нервных окончаний, на-

коплением нейрофиламентов в области синапса, нарушением генерации и передачи потенциала действия, за которыми следуют гибель мотонейронов и уменьшение размера мышечных волокон [13–15]. Последнее время появляется все больше свидетельств того, что СМА не является исключительно болезнью моторных нейронов. Особенно при тяжелых формах СМА было зарегистрировано первичное поражение дополнительных тканей и органов, в частности сердца, скелетной мускулатуры, поджелудочной железы, печени, головного мозга, сосудов и др. [16, 17].

Несмотря на то что генетическая природа СМА давно известна и выявлен основной модификатор тяжести заболевания, встречается много дискордантных случаев, при которых количество копий гена *SMN2* не может объяснить возникновение того или иного фенотипа СМА. Кроме того, на протяжении многих лет исследований обнаруживаются все новые молекулярные пути и факторы, вовлеченные в развитие заболевания [18]. Например, было показано, что одним из ключевых процессов, нарушенных при СМА, является эндоцитоз, при этом гиперэкспрессия гена — регулятора динамики актинового цитоскелета *PLS3* или снижение уровня экспрессии гена *NCALD* способны восстановить данный процесс и привести к смягчению тяжести СМА [19, 20].

Особый интерес среди модификаторов тяжести СМА занимает метилирование ДНК. Показана связь метилирования с функционированием нервной системы и развитием различных нейродегенеративных заболеваний [21, 22]. Вовлеченность данного фактора в патогенез СМА была продемонстрирована в 2009 г. J. Hauke et al., которые выявили связь между уровнем метилирования CpG-динуклеотидов промоторной области гена *SMN2* и тяжестью заболевания [23]. Впервые проведенный нами полногеномный анализ метилирования у больных с тяжелой (I–II) и легкой (III–IV) формами СМА в сравнении со здоровыми индивидами соответствующего возраста позволил обнаружить значимые различия в уровне метилирования CpG-сайтов в 40 генах для двух анализируемых групп [24]. Многие белковые продукты выявленных генов имеют функции, которые могут быть связаны с тяжестью СМА: к таким функциям относится участие в аксональном транспорте, нейритогенезе, взаимодействие с белком *SMN* и др. Последующий анализ метилирования у пациентов с разной тяжестью СМА позволил подтвердить выявленные различия для ряда генов [25, 26]. В работе J. Hauke et al. было показано, что метилирование может выступать в качестве мишени для терапии заболевания. Так, воздействие деметилирующими агентами на культуру фибробластов, полученных от пациентов со СМА, приводило к повышению уровня полноразмерных транскриптов и белка *SMN* [23].

Также было продемонстрировано повышение эффективности антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), направленных на пре-мРНК гена *SMN2*, при их использовании в сочетании с действием на другие модификаторы СМА, в частности с подавлением активности гена *NCALD* или гиперэкспрессией *PLS3* [20, 27, 28]. Эти данные указывают на важность изучения модификаторов тяжести СМА, которые могут выступать в качестве потенциальных мишеней терапии заболевания, в том числе в сочетании с существующими препаратами.

На сегодняшний день в России зарегистрировано три препарата для терапии спинальной мышечной атрофии: Нусинерсен («Спинраза»), Онасемноген абепарвовек («Золгенсма») и Рисдиплам («Эврисди»). Данная терапия

является поддерживающей и не способна восполнить утраченные мотонейроны, поэтому указанные препараты демонстрируют наибольшую эффективность в случае раннего начала терапии — до начала массовой потери альфа-мотонейронов. Сейчас разработан ряд надежных генетических методов для диагностики СМА на пре- и постнатальных этапах развития.

Молекулярная диагностика спинальной мышечной атрофии

В 95% СМА вызвана гомозиготными делециями в гене *SMN1*, захватывающими область 7-го экзона, поэтому для постановки диагноза СМА в первую очередь проводят анализ делеций 7-го экзона гена *SMN1*. На ранних этапах развития диагностики СМА основными методами анализа были ПЦР-ПДРФ (анализ полиморфизма длины рестриционных фрагментов) и анализ конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК (single strand conformation polymorphism, SSCP), которые позволяли провести лишь качественную оценку наличия гена *SMN1* [3, 29, 30]. С развитием молекулярных методов оптимальными для анализа делеций 7-го экзона гена *SMN1* стали мультиплексная амплификация лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) и количественная ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), позволяющие выявлять гетерозиготное носительство СМА и проводить количественную оценку числа копий генов *SMN1* и *SMN2*.

Особенность диагностики мутаций в гене *SMN1* — наличие высокомолекулярной последовательности гена *SMN2*. В связи с этим для повышения специфичности анализа используют модификации зондов для ПЦР-РВ с помощью MGB-групп (minor groove binder, MGB) или зашелкнутых LNA-нуклеотидов (locked nucleic acid, LNA), а в случае MLPA зонды располагают таким образом, чтобы сайт их лигирования приходился на однонуклеотидную замену в 7-м экзоне, позволяющую различить гены *SMN1* и *SMN2* [31, 32]. Примерно в 5% случаев причиной развития СМА являются компаундные мутации, при которых на одной хромосоме обнаруживается делеция, а на другой — точечная мутация в гене *SMN1* [33]. При наличии у пациента симптомов СМА и выявлении делеций в гене *SMN1* в гетерозиготном состоянии проводят секвенирование кодирующей последовательности и регуляторных областей данного гена.

Первая диагностика СМА в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (НИИ АГиР им. Д.О. Отта) была проведена в 1998 г., а к 2021 г. более 543 семей были обследованы в стенах института на наличие мутаций в гене *SMN1* и для 297 из них был подтвержден диагноз СМА. При этом среди направленных на диагностику пробандов у 219 возраст не достигал одного года, и для 131 из них был установлен диагноз СМА. Пациентам с подтвержденным диагнозом СМА дополнительно проводится анализ числа копий гена *SMN2*, который в сочетании с клиническими данными позволяет сделать прогноз вероятности развития той или иной формы СМА, а также необходим для оценки предполагаемой эффективности терапии препаратами, воздействующими на продукт гена *SMN2* [34].

При выявлении больного СМА тест на гетерозиготное носительство мутаций в гене *SMN1* рекомендован в первую очередь родителям пробанда, а также его ближайшим родственникам. При подтверждении у родителей носи-

тельства гетерозиготной мутации в гене *SMN1* вероятность рождения ребенка с диагнозом СМА составляет 25%, в связи с чем проводится пренатальная диагностика (ПД) у плода после хорион-биопсии на сроке 9–12 нед. В последние годы также активно развивается метод неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ) моногенных болезней, в том числе СМА, основанный на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери [35, 36]. Благодаря совершенствованию методов диагностики и способов биопсии стало возможным развитие эмбриона с заведомо исключенным диагнозом в результате проведения преимплантационной генетической диагностики (ПГД) эмбрионов. Такой анализ проводится в результате биопсии единичных бластомеров у 8–10-клеточных эмбрионов (3-й день эмбрионального развития) или нескольких клеток трофобласта у эмбрионов на стадии бластоцисты (5-й день эмбрионального развития), не приводя к ущербу эмбриона [37]. Для повышения достоверности результата ПГД используют как прямые методы, направленные на непосредственное выявление делеций 7-го экзона гена *SMN1*, так и косвенные методы анализа молекулярных маркеров, сцепленных с мутантным геном [38]. Впервые в России прямая пренатальная диагностика СМА была проведена в НИИ АГиР им. Д.О. Отта в 1999 г., с 2014 г. в институте также доступно преимплантационное генетическое тестирование СМА. На сегодняшний день в НИИ АГиР им. Д.О. Отта успешно проведены более 100 ПД и 2 ПГД СМА.

Несмотря на очевидные преимущества проведения ПГД в семьях с высоким риском рождения больного ребенка со СМА, данный подход имеет также ряд недостатков, к которым относятся методические трудности работы с малым количеством материала, высокая стоимость анализа, который неразрывно связан с дорогостоящей процедурой ЭКО. При проведении прямой диагностики существует риск контаминации, тогда как для анализа сцепления необходима ДНК больного пробанда, позволяющая определить, с какими именно молекулярными маркерами сцеплены мутантные варианты гена. Также, учитывая высокую нестабильность региона СМА ввиду наличия большого количества повторяющихся последовательностей, псевдогенов и ретротранспозонных элементов, для данного локуса характерна повышенная частота конверсий, которые могут приводить к замене нескольких экзонов или всего гена *SMN1* геном *SMN2* [39–42]. Появление таких мутаций на ранних этапах эмбриогенеза является причиной мозаицизма и может приводить к несоответствию генотипа развивающегося плода результатам ПГД.

С целью ранней профилактики СМА целесообразно проводить анализ носительства мутаций в гене *SMN1* у супружеских пар. В НИИ АГиР им. Д.О. Отта с 2008 г. разработана и активно используется генетическая карта репродуктивного здоровья (ГКРЗ), предусматривающая генетическое тестирование будущих родителей для исключения наиболее частых наследственных заболеваний [43]. В связи с рецессивным типом наследования СМА тестирование на носительство данного заболевания на первом этапе может быть проведено только у одного из будущих родителей. Однако существует риск ложноотрицательного результата на носительство СМА, обусловленный наличием двух или более копий гена *SMN1* на одной хромосоме. Частота встречаемости аллелей с несколькими копиями гена *SMN1* варьирует в зависимости от этнической принадлежности; так, у некоторых национальностей значительно повышена

частота аллелей 2+0 и 3+0, что существенно увеличивает риск ложноотрицательного результата на гетерозиготное носительство СМА [44]. Также классические методы анализа делеций не позволяют детектировать аллели с точечными мутациями в гене *SMN1*, которые в комбинации с делециями также могут стать причиной развития СМА [45]. В 2% случаев причиной СМА являются мутации *de novo* [46, 47].

Патогенетическая терапия спинальной мышечной атрофии

С открытием генетической природы СМА стало возможным создание клеточных и животных моделей заболевания, что способствовало прогрессу в разработке подходов к терапии СМА. Выявление обратной корреляции между числом копий гена *SMN2* и тяжестью СМА, а также результаты исследований на трансгенных мышцах с нокаутированным геном *Smn*, демонстрирующие более легкое течение заболевания при увеличении числа копий гена *SMN2*, позволили сделать вывод о том, что повышение уровня экспрессии гена *SMN2* способствует смягчению фенотипа СМА. Одним из первых препаратов, для которого было обнаружено влияние на РНК гена *SMN2*, является вальпроевая кислота (ВК). После воздействия ВК на культуры фибробластов, полученных от пациентов со СМА, было показано значимое увеличение уровня полноразмерной мРНК и белка SMN в результате повышения уровня экспрессии фактора Htra2-β1 и SR-белков, необходимых для корректного сплайсинга гена *SMN2* [48]. Кроме того, являясь ингибитором деацетилаз гистонов, ВК обеспечивает более релаксированную структуру хроматина, облегчая таким образом доступ транскрипционным факторам к промотору гена *SMN2* [49]. В 2003 г. в НИИ АГиР им. Д.О. Отта было начато лечение детей, больных СМА, вальпроатами, в результате зарегистрирована положительная динамика двигательной активности в отношении клинической оценки и результатов электронейромиографических исследований [50, 51]. У большинства пациентов со II типом СМА в результате применения ВК через 4–7 мес наблюдалось расширение диапазона двигательных возможностей, несколько пациентов даже обрели способность к самостоятельной ходьбе [50, 51]. В ряде исследований было показано улучшение моторных функций после приема ВК у пациентов со II и III типами СМА до 3 лет, при этом у пациентов старшего возраста улучшений обнаружено не было, также как и у группы пациентов с I типом СМА. Проблема применения подобных фармацевтических препаратов — невысокая эффективность, то, что их действие достаточно индивидуально, а также частое появление побочных эффектов (таких как увеличение веса, желудочно-кишечные и респираторные нарушения, особенно у пациентов младшего возраста) [52–55].

Первый препарат для патогенетического лечения СМА Нусинерсен компании Biogen был одобрен FDA в 2016 г. (в России — с 2019 г.) для пациентов всех возрастов. Препарат представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, который способствует коррекции сплайсинга гена *SMN2*, действуя на негативный элемент сплайсинга ISS-N1 в 7-м интроне и увеличивая уровень полноразмерных транскриптов и белка SMN. Нусинерсен вводится интратекально, лечение начинается с четырех насыщающих доз: первые три дозы вводятся с интервалом 14 дней, четвертая — через 30 дней после третьей дозы. Далее вводятся поддерживающие дозы 1 раз в 4 мес на протяжении всей жизни. Клинические исследования,

проведенные среди пациентов со СМА разных возрастов, по сравнению с группой плацебо показали значительное увеличение продолжительности жизни и улучшение моторных функций после введения Нусинерсена [56, 57]. При этом эффективность Нусинерсена зависит от стадии заболевания, во время которой препарат вводится, а также от числа копий гена *SMN2*. Наибольшая эффективность лечения достигается у пациентов с тремя копиями гена *SMN2* (по сравнению с двумя) при введении Нусинерсена пресимптоматично [56–58].

В 2019 г. стал доступен препарат Онасемноген абепарвовек от компании Novartis, который предоставляет функциональную копию гена *SMN1* в составе вектора аденоассоциированного вируса (AAV9). Препарат вводится однократно путем внутривенной инфузии продолжительностью 60 мин и проникает в различные типы клеток, включая моторные нейроны, эффективно преодолевая гематоэнцефалический барьер. Онасемноген абепарвовек назначают пациентам до 2 лет с не более чем тремя копиями гена *SMN2*. При этом титр антител к AAV9 должен быть не более 1:50 [59]. Первые результаты исследования препарата на 15 больных с I типом СМА показали значимое увеличение показателей моторных функций и продолжительности жизни по сравнению с контрольной группой [60]. По достижении возраста 20 мес 11 из 12 пациентов, которым в ~6 мес была введена высокая доза препарата, могли сидеть самостоятельно, двое из них смогли ходить, таким образом демонстрируя моторные функции, которых никогда не достигают пациенты с I типом СМА. В связи с повышением вероятности развития иммунного ответа на AAV9 с возрастом, а также необходимостью достижения определенной концентрации вирусных частиц из расчета на килограмм веса серьезным ограничением препарата Онасемноген абепарвовек является необходимость раннего введения. При анализе уровня антител к AAV9 у 196 пациентов со СМА в возрасте до 5 лет превышение титра 1:50 было выявлено у 7,7% [61]. При этом была продемонстрирована важность повторного определения уровня антител, особенно у младенцев, так как повышенный уровень антител может быть результатом трансплацентарного переноса от матери и со временем может снижаться, достигая уровня, подходящего для приема Онасемногена абепарвовек [61]. За день до введения препарата Онасемноген абепарвовек и в течение 30 дней после пациенты должны принимать преднизолон с целью снижения иммунного ответа и задержки потери мышечной функции из расчета 1 мг/кг в день [62].

Первый пероральный препарат для лечения СМА Рисдиплам, разработанный компанией Roche в сотрудничестве с PTC Therapeutics, был одобрен в США, а затем и в России в 2020 г. Рисдиплам представляет собой небольшую молекулу — производную пиридазина, которая является модификатором сплайсинга гена *SMN2* и увеличивает количество полноразмерного белка SMN [60]. Препарат назначают больным СМА от 2 мес для ежедневного применения. Рисдиплам системно воздействует на различные ткани и проникает через гематоэнцефалический барьер. Эффективность препарата в увеличении продолжительности жизни и улучшении двигательных функций была подтверждена у пациентов разного возраста с I, II и III формами СМА [63, 64].

Несмотря на несомненную клиническую эффективность существующих препаратов, они не лишены недостатков. В контексте Нусинерсена и Рисдиплама это зависимость от числа копий гена *SMN2*, необходимость

регулярного введения, наличие побочных эффектов, в случае Нусинерсена — с интратекальным способом введения, в случае Рисдиплама — обусловленные неспецифичным действием на другие транскрипты [65]. Она-семноген абепарвоек может применяться только в раннем возрасте, он неэффективен при наличии антител к AAV9, также существует риск, хоть и низкий, случайной интеграции в геном, концентрация препарата снижается при каждом клеточном делении, и у некоторых пациентов его действие сопровождается гепатотоксичностью [65].

На сегодняшний день на стадии разработки находятся многие многообещающие подходы к терапии заболевания, которые включают те, которые действуют SMN-опосредованно, воздействуя на промотор гена *SMN2*, корректируя сплайсинг его пре-мРНК или стабилизируя белок SMN, а также подходы, которые независимо от SMN способствуют смягчению симптомов СМА [66]. К последним можно отнести препараты, стабилизирующие мышечную ткань и работу нервно-мышечного синапса, препараты, обладающие нейропротекторным действием, а также терапию стволовыми клетками. В результате совместной работы НИИ АГиР им. Д.О. Отта и Института цитологии и генетики СО РАН были получены линии пациент-специфичных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) и осуществлена их дифференцировка в моторные нейроны [67–69]. Исследования показали, что введение нейрональных стволовых клеток в спинномозговой канал способствует частичной коррекции фенотипа у мышей со СМА [70]. Кроме того, культуры мотонейронов являются удобной моделью для тестирования препаратов, разрабатываемых для терапии СМА. Также в НИИ АГиР им. Д.О. Отта изучаются подходы к терапии СМА путем введения различных антисмысловых олигонуклеотидов в составе невирусных векторов, содержащих лиганды для специфичного проникновения в клетки [71]. Доставка терапевтических комплексов в культуры фибробластов, полученных от пациентов со СМА, приводила к значимому увеличению количества полноразмерных транскриптов и белка SMN [72, 73]. Учитывая широкий спектр фенотипов, характерных для СМА, а также вовлеченность большого количества молекулярных путей в развитие заболевания, было показано, что использование терапевтических подходов, направленных одновременно на несколько мишеней, повышает эффективность терапии [20, 27, 74]. В связи с этим актуально развитие подходов, как направленных на повышение уровня белка SMN, так и действующих независимо от SMN.

Неонатальный скрининг спинальной мышечной атрофии

В 1968 г. были сформулированы критерии Вильсона–Джаннера для включения СМА в программу неонатального скрининга [75]. На сегодняшний день с появлением сертифицированных терапевтических препаратов это заболевание полностью отвечает данным критериям. Важными составляющими указанных критериев являются также тяжесть и частота заболевания, изученность его природы, наличие надежного диагностического теста и эффективность раннего терапевтического вмешательства. В качестве оптимального диагностического теста на СМА выступают методики на основе ПЦР в реальном времени с использованием специфичных зондов или анализа кривой плавления, которые позволяют детектиро-

вать делеции в ДНК, выделенной из сухих пятен крови. Специфичность такого теста составляет 100%, чувствительность — 95–98% в связи с невозможностью детекции точечных мутаций. После выявления новорожденных с гомозиготными мутациями в гене *SMN1* необходимы проведение подтверждающего теста с помощью ПЦР-РВ или MLPA, а также анализ числа копий гена *SMN2*. С учетом того что самым распространенным типом СМА является тяжелая I форма, которая развивается в младенчестве, детекция мутаций в гене *SMN1* и лечение для таких пациентов должны быть начаты не позднее первых нескольких недель жизни, чтобы предотвратить дегенерацию моторных нейронов [76]. У таких пациентов массовая гибель мотонейронов происходит в первые месяцы жизни, и терапия после появления первых симптомов заболевания уже не способна их восстановить, что существенно снижает эффективность препаратов [77]. Терапевтическое окно для пациентов со СМА четко не определено по причине высокой гетерогенности заболевания, однако показано, что чем раньше начато лечение, тем оно эффективнее, особенно для пациентов с самыми тяжелыми формами [78]. Эти данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления СМА и терапевтического вмешательства.

Данные, полученные на основе 21 исследования, показали значительное время задержки в постановке диагноза СМА. Было установлено, что первые симптомы у пациентов со СМА I типа возникают в среднем в 2,5 мес, при СМА II типа — в 8,3 мес, при III форме СМА — в 39,0 мес, тогда как средний возраст подтверждения диагноза СМА составляет 6,3; 20,7 и 50,3 мес соответственно [79].

Один из первых пилотных проектов по неонатальному скринингу СМА был запущен еще в 2014 г. на Тайване, в результате которого было выявлено 7 больных среди 120 267 новорожденных [80]. В 2016 г. пилотный скрининг был инициирован в Нью-Йорке, в 2018 г. в США анализ на СМА был добавлен в RUSP (рекомендуемая единая панель скрининга), и за 2018–2021 гг. в стране по крайней мере 45 случаев СМА было обнаружено в результате скрининга новорожденных [81, 82]. К июню 2021 г. неонатальный скрининг в США был введен уже в 38 штатах (таким образом, ~85% новорожденных США проверяют на наличие мутаций в гене *SMN1*) [83]. В Германии за два года проведения неонатального скрининга было выявлено 43 больных СМА из 297 163 обследованных, что свидетельствует о частоте заболевания ~1:7000 [84]. Частота выявления больных СМА совпала с наблюдаемой в Бельгии, где при обследовании 35 тыс. новорожденных было обнаружено пятеро детей с гомозиготной делецией в гене *SMN1* [85]. В Австралии среди 103 903 обследованных новорожденных у девяти был подтвержден диагноз СМА [86]. В 2019 г. стартовала пилотная программа неонатального скрининга СМА в Москве, в результате которой при обследовании 19 302 новорожденных было выявлено три пациента со СМА [87]. Программы скрининга СМА запущены также в Канаде, Италии, Японии. В 2020 г. был создан Европейский альянс по скринингу новорожденных на СМА, цель которого — внедрение неонатального скрининга данного заболевания во всех европейских странах к 2025 г. В сумме к 2021 г. из 3 674 277 проверенных на СМА новорожденных в девяти перечисленных странах у 288 были обнаружены гомозиготные мутации в гене *SMN1*, демонстрируя частоту заболевания 1 на 12 757 [88].

Один из важных аспектов скрининга — его экономическая эффективность. С учетом тестирования всех

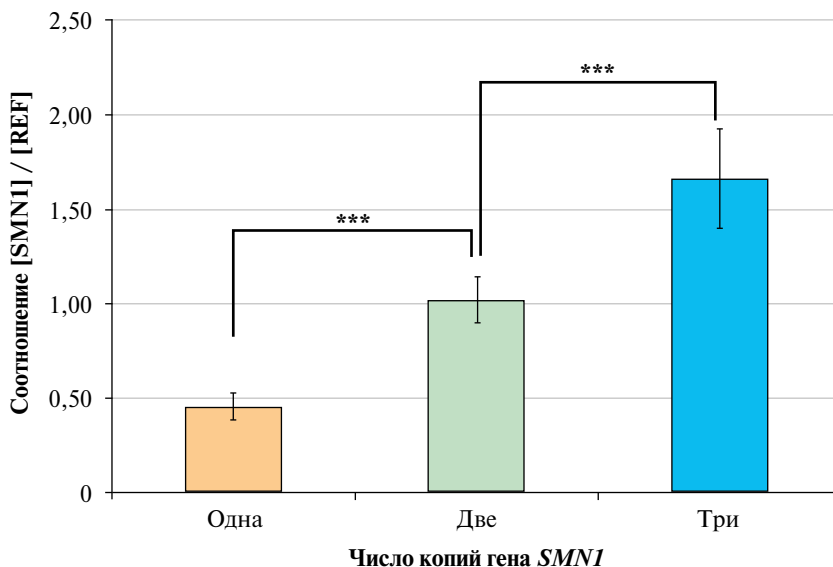


Рис. 1. Диапазоны значений для одной, двух и трех копий гена SMNI после проведения ПЦР-РВ. *** — $p < 0.05$

новорожденных и частоты СМА экономические расходы для выявления случаев заболевания должны быть сбалансированы с медицинскими расходами в целом. На сегодняшний день существуют зарубежные коммерчески доступные наборы для проведения неонатального скрининга СМА, при этом проблемой являются немалая стоимость и сроки поставки, что делает актуальным вопрос импортозамещения.

В Санкт-Петербурге в настоящее время активно ведутся разработки отечественного набора для скрининга СМА. Методика основана на быстром выделении ДНК из сухих пятен крови с последующей ПЦР в реальном времени и в целом занимает 1–2 дня от момента взятия образца до выдачи ответа. Нами проведен эксперимент, в котором за два дня было проанализировано 400 сухих пятен крови, взятых из пятки новорожденных, так как с учетом рождаемости в Санкт-Петербурге при проведении неонатального скрининга необходимо ежедневно анализировать ~200 образцов в день. В результате анализа было выявлено восемь новорожденных с одной копией гена SMNI, что соответствует частоте носительства СМА 1:50, у 360 обследуемых были обнаружены две копии гена SMNI и у 32 — три копии. Были получены четкие непересекающиеся диапазоны значений для каждого числа копий гена SMNI, значимость различий подтверждена дисперсионным анализом ($p < 0,001$) (рис. 1). Эти данные позволяют оптимистично смотреть на внедрение отечественных разработок в программы скрининга СМА.

Заключение

Традиционно диагностика СМА заключалась в выявлении мутаций в гене SMNI у пациентов с симптомами заболевания. Данная информация важна для корректной постановки диагноза и внесения в Федеральный регистр пациентов с генетически подтвержденным диагнозом СМА [89]. Однако с появлением эффективной терапии стала необходимой быстрая постановка диагноза СМА на пресимптоматической стадии, так как СМА характеризуется прогрессирующей потерей мотонейронов, а существующие препараты не способны компенсировать утрату уже деградировавших мотонейронов. Таким образом, для достижения максимальной эффективности терапии своевременная диагностика имеет решающее значение. Внедрение неонатального скрининга является оптимальным способом выявления больных СМА на пресимптоматической стадии.

Для наиболее эффективной профилактики СМА необходим комплекс мер по обнаружению мутаций в гене SMNI, который бы охватывал уровни преконцепционного генетического тестирования, преимплантационной диагностики, пренатальной диагностики, неонатального скрининга, а также медико-генетической диагностики пациентов с последующим подбором оптимальной терапии (рис. 2). На каждом из этих этапов существуют осложнения, которые могут нарушить точность анализа, и именно многоуровневая профилак-



Рис. 2. Различные уровни профилактики спинальной мышечной атрофии

тика СМА способна максимально снизить вероятность появления больных, страдающих тяжелыми формами заболевания.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в соответствии с планами научно-исследовательской работы НИИ АГиР им. Д.О. Отта (тема ФНИ № 1021062812133-0-3.2.2).

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

Участие авторов. М.А. Маретина — поисково-аналитическая работа, написание черновой версии; А.В. Ильина — поисково-аналитическая работа, написание черновой версии; А.А. Егорова — поисково-аналитическая работа; А.С. Готов — поисково-аналитическая работа; А.В. Киселев — исправление черновой версии, финальные правки и направление в печать; В.С. Баранов — исправление черновой версии; О.Н. Беспалова — финальные правки и направление в печать; И.Ю. Коган — финальные правки и направление в печать. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Dreesen J, Bras M, de Die-Smulders C, et al. Preimplantation genetic diagnosis of spinal muscular atrophy. *Mol Hum Reprod.* 1998;4(9):881–885. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/4.9.881>
- Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, et al. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020;21:231–261. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-102319-103602>
- Lefebvre A, Mauffret O, Hartmann B, et al. Structural behavior of the CpG step in two related oligonucleotides reflects its malleability in solution. *Biochemistry.* 1995;34(37):12019–12028. doi: <https://doi.org/10.1021/bi00037a045>
- Wu X, Wang SH, Sun J, et al. A-44G transition in *SMN2* intron 6 protects patients with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2017;26(14):2768–2780. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx166>
- Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASF-dependent exonic splicing enhancer in *SMN2* causes spinal muscular atrophy in the absence of *SMN1*. *Nat Genet.* 2002;30(4):377–384. doi: <https://doi.org/10.1038/ng854>
- Cartegni L, Hastings ML, Calarco JA, et al. Determinants of Exon 7 Splicing in the Spinal Muscular Atrophy Genes *SMN1* and *SMN2*. *Am J Hum Genet.* 2006;78(1):63–77. doi: <https://doi.org/10.1086/498853>
- Shababi M, Glascock J, Lorson CL. Combination of SMN Trans-Splicing and a Neurotrophic Factor Increases the Life Span and Body Mass in a Severe Model of Spinal Muscular Atrophy. *Hum Gene Ther.* 2011;4(22):135–144. doi: <https://doi.org/10.1089/hum.2010.114>
- Zarkov M, Stojadinović A, Sekulić S, et al. Association between the *SMN2* gene copy number and clinical characteristics of patients with spinal muscular atrophy with homozygous deletion of exon 7 of the *SMN1* gene. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(10):859–863. doi: <https://doi.org/10.2298/vsp140328072z>
- Markowitz JA, Priyamvada S, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol.* 2012;46(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.001>
- Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831–846. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997;146(1):67–72. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)00284-5](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00284-5)
- Wijngaarde CA, Veldhoen ES, van Eijk RPA, et al. Natural history of lung function in spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):88. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01367-y>
- Cifuentes-Diaz C, Nicole S, Velasco M, et al. Neurofilament accumulation at the motor endplate and lack of axonal sprouting in a spinal muscular atrophy mouse model. *Hum Mol Genet.* 2002;11(12):1439–1447. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/11.12.1439>
- Jablonka S, Karle K, Sandner B, et al. Distinct and overlapping alterations in motor and sensory neurons in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2006;15(3):511–518. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi467>
- Fletcher EV, Mentis GZ. Motor circuit Dysfunction in Spinal Muscular Atrophy. Sumner CJ, Paushkin S, Ko C-P (eds). *Academic Press*; 2017. P. 153–165.
- Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med.* 2013;19(1):40–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.11.002>
- Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol.* 2020;109:12–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.003>
- Marsetina MA, Zheleznyakova GY, Lanko KM, et al. Molecular Factors Involved in Spinal Muscular Atrophy Pathways as Possible Disease-modifying Candidates. *Curr Genomics.* 2018;19(5):339–355. doi: <https://doi.org/10.2174/1389202919666180101154916>
- Hosseini-barkoobe S, Peters M, Torres-Benito L, et al. The Power of Human Protective Modifiers: PLS3 and CORO1C Unravel Impaired Endocytosis in Spinal Muscular Atrophy and Rescue SMA Phenotype. *Am J Hum Genet.* 2016;99(3):647–665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.07.014>
- Riessland M, Kaczmarek A, Schneider S, et al. Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am J Hum Genet.* 2017;100(2):297–315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.005>
- Fan G, Beard C, Chen RZ, et al. Hypomethylation Perturbs the Function and Survival of CNS Neurons in Postnatal Animals. *J Neurosci.* 2001;21(3):788–797. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-03-00788.2001>
- Ai S, Shen L, Guo J, et al. DNA Methylation as a Biomarker for Neuropsychiatric Diseases. *Int J Neurosci.* 2012;122(4):165–176. doi: <https://doi.org/10.3109/00207454.2011.637654>
- Hauke J, Lunke S, Eyüpoglu IY, et al. Survival motor neuron gene 2 silencing by DNA methylation correlates with spinal muscular atrophy disease severity and can be bypassed by histone deacetylase inhibition. *Hum Mol Genet.* 2009;18(2):304–317. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn357>
- Zheleznyakova GY, Voisin S, Kiselev AV, et al. Genome-wide analysis shows association of epigenetic changes in regulators of Rab and Rho GTPases with spinal muscular atrophy severity. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(9):988–993. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.293>
- Zheleznyakova GY, Nilsson EK, Kiselev AV, et al. Methylation Levels of SLC23A2 and NCOR2 Genes Correlate with Spinal Muscular Atrophy Severity. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121964. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121964>
- Marsetina M, Egorova A, Baranov V, et al. *DYNC1H1* gene methylation correlates with severity of spinal muscular atrophy. *Ann Hum Genet.* 2019;83(2):73–81. doi: <https://doi.org/10.1111/ahg.12288>

27. Peters M. Combined therapy of SMN-ASO and Platin 3 overexpression rescues severe SMA in mice [dissertation]. University of Cologne; 2017.
28. Torres-Benito L, Schneider S, Rombo R, et al. Antisense Oligonucleotide Therapy in Addition to Nusinersen further Ameliorates Spinal Muscular Atrophy in Mice. *Am J Hum Genet.* 2019;105(1):221–230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.05.008>
29. Van der Steege G, Grootsholten PM, van der Vlies P, et al. PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet.* 1995;345(8955):985–986. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90732-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90732-7)
30. Глотов А.С., Киселев А.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Анализ делеционных повреждений в генах *SMN1*, *SMN2* и *NAIP* у пациентов со спинальной мышечной атрофией северо-западного региона России // *Генетика.* — 2001. — Т. 37. — № 8. — С. 1156–1159 [Glotov AS, Kiselev AV, Ivashchenko TE, et al. Analysis of deletions in *SMN1*, *SMN2*, and *NAIP* genes in spinal muscular atrophy patients from the northwestern region of Russia. *Russian Journal of Genetics.* 2001;37(8):968–971. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1016794120171>
31. Anhuif D, Eggermann T, Rudnik-Schöneborn S, et al. Determination of *SMN1* and *SMN2* copy number using TaqMan™ technology. *Hum Mutat.* 2003;22(1):74–78. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.10221>
32. mrcholland.com [Internet]. MRC Holland. Available from: mrcholland.com
33. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (*SMN1*) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat.* 2000;15(3):228–237. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(200003\)15:3<228::AID-HUMU3>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<228::AID-HUMU3>3.0.CO;2-9)
34. Маретина М.А., Киселев А.В., Железнякова Г.Ю., и др. Определение количества копий гена *SMN2* у больных спинальной мышечной атрофией Северо-Западного региона России // *Медицинская генетика.* — 2012. — № 4. — С. 25–28. [Maretina MA, Kiselev AV, Zheleznyakova GY, et al. Determination of *SMN2* gene copy number in spinal muscular atrophy patients of North-Western region of Russia. *Medical Genetics.* 2012;(4):25–28. (In Russ.)]
35. Parks M, Court S, Bowns B, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy by relative haplotype dosage. *Eur J Hum Genet.* 2017;25(4):416–422. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.195>
36. Козюлина П.Ю., Вашукова Е.С., Моршнева А.В., и др. Опыт применения NGS секвенирования для проведения НИПТ на базе ФГНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» // *Медицинская генетика.* — 2020. — Т. 9. — № 3. — С. 71–73. [Kozyulina PY, Vashukova ES, Morshneva AV, et al. Application of NiPt by NGS sequencing in D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynaecology and Reproductology. *Medical Genetics.* 2020;9(3):71–73. (In Russ.)]
37. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К., и др. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. — 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Эко-Вектор, 2020. [Baranov VS, Kuznetsova TV, Kashcheyeva TK, i dr. Prenatal'naya diagnostika nasledstvennykh boleznej. Sostoyanie i perspektivy. 3-e izd., pererab. i dop. Saint Petesburg: Eko-Vektor: 2020. (In Russ.)]
38. Коган И.Ю., Яковлев П.П., Гзгзян А.М., и др. Преимплантационное генетическое тестирование моногенных заболеваний. Описание клинического случая // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2018. — Т. 67. — № 1. — С. 92–95. [Kogan IYu, Iakovlev PP, Gzgzian AM, et al. A preimplantation genetic testing of monogenic diseases. Description of clinical case. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;67(1):92–95. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD67192-95>
39. Theodosiou AM, Morrison KE, Nesbit AM, et al. Complex repetitive arrangements of gene sequence in the candidate region of the spinal muscular atrophy gene in 5q13. *Am J Hum Genet.* 1994;55(6):1209–1217.
40. Francis MJ, Nesbit MA, Theodosiou AM, et al. Mapping of Ret-rotansposon Sequences in the Unstable Region Surrounding the Spinal Muscular Atrophy Locus in 5q13. *Genomics.* 1995;27(2):366–369. doi: <https://doi.org/10.1006/geno.1995.1059>
41. Van der Steege G, Grootsholten PM, Cobben JM, et al. Apparent gene conversions involving the SMN gene in the region of the spinal muscular atrophy locus on chromosome 5. *Am J Hum Genet.* 1996;59(4):834–838.
42. Глотов А.С., Киселев А.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Анализ конверсий в генах *SMN1* и *SMN2* при спинальной мышечной атрофии // *Медицинская генетика.* — 2004. — Т. 3. — № 2. — С. 78–83. [Glotov AS, Kiselev AV, Ivashchenko TE, Baranov VS. Analiz konversiy v genakh *SMN1* i *SMN2* pri spinalnoy myshechnoy atrofii. *Meditsinskayagenetika.* 2004;3(2): 78–83. (In Russ.)]
43. Баранов В.С., Кашеева Т.К., Кузнецова Т.В. Достижения, сенсации и трудности пренатальной молекулярно-генетической диагностики // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2016. — Т. 65. — № 2. — С. 70–80. [Baranov VS, Kashcheyeva TK, Kuznetsova TV. Dostizheniya, sensatsii i trudnosti prenatalnoy molekulyarno-geneticheskoy diagnostiki. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2016;65(2):70–80. (In Russ.)]
44. Hendrickson BC, Donohoe C, Akmaev VR, et al. Differences in *SMN1* allele frequencies among ethnic groups within North America. *Journal of Medical Genetics.* 2009;46(9):641–644. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.066969>
45. Prior TW, Nagan N. Spinal muscular atrophy: Overview of molecular diagnostic approaches. *Curr Protoc Hum Genet.* 2016;88:9.27.1–9.27.13. doi: <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0927s88>
46. Melki J, Lefebvre S, Burglen L, et al. De Novo and Inherited Deletions of the 5q13 Region in Spinal Muscular Atrophies. *Science.* 1994;264(5164):1474–1477. doi: <https://doi.org/10.1126/science.7910982>
47. Matthijs G, Schollen E, Legius E, et al. Unusual molecular findings in autosomal recessive spinal muscular atrophy. *J Med Genet.* 1996;33(6):469–474. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.33.6.469>
48. Brichta L. Valproic acid increases the *SMN2* protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 2003;12(19):2481–2489. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg256>
49. Sumner CJ, Huynh TN, Markowitz JA, et al. Valproic Acid Increases SMN Levels in Spinal Muscular Atrophy Patient Cells. *Ann Neurol.* 2003;54(5):647–654. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.10743>
50. Баранов В.С., Вахарловский В.Г., Команцев В.Н. Первый опыт лечения больных спинальной мышечной атрофией препаратом вальпроевой кислоты // *Медицинская генетика.* — 2005. [Baranov VS, Vakharlovskiy VG, Komantsev VN. Pervyy opyt lecheniya bolnykh spinalnoy myshechnoy atrofiiye preparatom valproyevoy kisloty. *Meditsinskaya genetika.* 2005. (In Russ.)]
51. Вахарловский В.Г., Команцев В.Н., Любименко В.А., и др. Современные клинко-терапевтические вопросы проксимальной спинальной мышечной атрофии // *Нейрохирургия и неврология.* — 2008. — С. 38–48. [Vakharlovskiy VG, Komantsev VN, Lyubimenko VA. i dr. Sovremennyye kliniko-terapevticheskiye voprosy proksimalnoy spinalnoy myshechnoy atrofii. *Neyrokhirurgiya i neurologiya.* 2008:38–48. (In Russ.)]
52. Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, et al. SMA CARNI-VAL Trial Part I: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of L-Carnitine and Valproic Acid in Spinal Muscular Atrophy. *PLoS One.* 2010;5(8):e12140. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012140>
53. Kissel JT, Scott CB, Reyna SP, et al. SMA CARNI-VAL TRIAL PART II: A Prospective, Single-Armed Trial of L-Carnitine and Valproic Acid in Ambulatory Children with Spinal Muscular Atrophy. *PLoS One.* 2011;6(7):e21296. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021296>

54. Kissel JT, Elsheikh B, King WM, et al. SMA valiant trial: A prospective, double-blind, placebo-controlled trial of valproic acid in ambulatory adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2014;49(2):187–192. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.23904>
55. Krosschell KJ, Kissel JT, Townsend EL, et al. Clinical trial of L-Carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy type I. *Muscle Nerve*. 2018;57(2):193–199. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.25776>
56. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
57. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625–635. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>
58. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 nurture study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842–856. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
59. Wirth B. Spinal Muscular Atrophy: In the Challenge Lies a Solution. *Trends Neurosci*. 2021;44(4):306–322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.009>
60. Mendell JR, Samiah A-Z, Richard S, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>
61. Day JW, Finkel RS, Mercuri E, et al. Adeno-associated virus serotype 9 antibodies in patients screened for treatment with onasemnogene abeparvovec. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;21:76–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.014>
62. Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2021;64(4):413–427. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.27363>
63. Ratni H, Ebeling M, Baird J, et al. Discovery of Risdiplam a Selective Survival of Motor Neuron-2 *SMN2* Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Med Chem*. 2018;61(15):6501–6517. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00741>
64. Seabrook T, Baranello G, Servais L, et al. 1-year results on motor function in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam (RG7916). *Canadian Journal of Neurological Sciences. Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2019;46(S1):S31–S31. doi: <https://doi.org/10.1017/cjn.2019.164>
65. roche.com [Internet]. Roche — Media releases & Ad hoc announcements. Available from: <https://www.roche.com/media/releases>
66. Chen T-H. New and Developing Therapies in Spinal Muscular Atrophy: From Genotype to Phenotype to Treatment and Where Do We Stand? *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3297. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21093297>
67. Valetdinova KR, Maretina MA, Kuranova ML, et al. Generation of two spinal muscular atrophy (SMA) type I patient-derived induced pluripotent stem cell (iPSC) lines and two SMA type II patient-derived iPSC lines. *Stem Cell Res*. 2019;34:101376. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2018.101376>
68. Ovechkina VS, Maretina MA, Egorova AA, et al. Generation of a spinal muscular atrophy type III patient-specific induced pluripotent stem cell line ICGi003-A. *Stem Cell Res*. 2020;48:101938. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.101938>
69. Григорьева Е.В., Валетдинова К.Р., Устьянцева Е.И., и др. Дифференцировка в нейральном направлении пациент-специфичных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток от больных с наследственной формой спинальной мышечной атрофии // *Гены & клетки*. — 2016. — Т. 11. — № 2. — С. 70–79. [Grigorieva EV, Valetdinova KR, Ustyantseva EI, et al. Differentiation in the neural direction of patient-specific induced pluripotent stem cells from patients with a hereditary form of spinal muscular atrophy. *Genes & Cells*. 2016;11(2):70–79. (In Russ.)]
70. Corti S, Nizzardo M, Nardini M, et al. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest*. 2008;118(10):3316–3330. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI35432>
71. Egorova AA, Shtykalova SV, Maretina MA, et al. Cys-Flanked Cationic Peptides For Cell Delivery of the Herpes Simplex Virus Thymidine Kinase Gene for Suicide Gene Therapy of Uterine Leiomyoma. *Mol Biol (Mosk)*. 2020;54(3):497–511. doi: <https://doi.org/10.1134/S0026893320030064>
72. Крылова Н.В., Маретина М.А., Ильина А.В., и др. Анализ уровня транскриптов и белка SMN в фибробластах, полученных от пациентов со спинальной мышечной атрофией, после доставки терапевтических антисмысловых олигонуклеотидов // Всероссийский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения», 27–28 сентября 2019 г., Санкт-Петербург. [Krylova NV, Maretina MA, Ilina AV, i dr. Analiz urovnya transkriptov i belka SMN v fibroblastakh, poluchennykh ot patsiyentov so spinalnoy myshechnoy atrofiyey, posle dostavki terapevticheskikh antismyslovykh oligonukleotidov. Vserossiyskiy forum “Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt. innovatsii. dostizheniya”, 27–28, Sankt-Peterburg. (In Russ.)]
73. Ильина А.В., Маретина М.А., Крылова Н.В., и др. Воздействие на сайленсеры сплайсинга гена *SMN2* антисмысловыми LNA-олигонуклеотидами для увеличения уровня полноразмерных транскриптов SMN в фибробластах пациентов со СМА // Материалы 22-й Межвузовской студенческой научной конференции «Студент–исследователь–учитель», 1–30 апреля 2020 г. [Ilina AV, Maretina MA, Krylova NV, et al. Impact of antisense LNA-oligonucleotides on splicing silencers of *SMN2* gene for increasing of *SMN* full-length transcripts level in fibroblasts of SMA patients. Materialy 22 Mezhvuzovskoy studentcheskoy nauchnoy konferentsii “Student–issledovatel–uchitel”, 2020 March 1–30, Saint Peterburg. (In Russ.)]
74. Farrelly-Rosch A, Lau CL, Patil N, et al. Combination of valproic acid and morpholino splice-switching oligonucleotide produces improved outcomes in spinal muscular atrophy patient-derived fibroblasts. *Neurochem Int*. 2017;108:213–221. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.02.016>
75. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
76. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, et al. Time Is Motor Neuron: Therapeutic Window and Its Correlation with Pathogenetic Mechanisms in Spinal Muscular Atrophy. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6307–6318. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0831-9>
77. Swoboda, KJ, Prior TW, Scott CB, et al. Natural history of denervation in SMA: Relation to age, *SMN2* copy number, and function. *Ann Neurol*. 2005;57(5):704–712. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.20473>
78. Butterfield RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Semin Pediatr Neurol*. 2021;38:100899. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100899>
79. Lin C-W, Kalb SJ, Yeh W-S. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):293–300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002>
80. Chien Y-H, Chiang S-C, Weng W-C, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr*. 2017;190:124–129.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.042>
81. Kraszewski J, Kay D, Stevens C, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*. 2018;20(6):608–613. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.152>
82. Hale K, Ojodu J, Singh S. Landscape of Spinal Muscular Atrophy Newborn Screening in the United States: 2018–2021. *Int J Neonatal Screen*. 2021;7(3):33. doi: <https://doi.org/10.3390/ijns7030033>
83. curesma.org. [Internet]. Cure SMA. Available from: www.curesma.org

84. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):153. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01783-8>
85. Boemer F, Caberg J-H, Dideberg V, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(5):343–349. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.02.003>
86. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, et al. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med.* 2020;22(3):557–565. doi: <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0673-0>
87. Поляков А.В. Уроки программы по неонатальному скринингу в г. Москве // Материалы VI всероссийской конференции «Орфаника-2021», 9 сентября 2021 г. [Polyakov AV. Uroki programy po neonatalnomu skriningu v g. Moskve. Materialy VI vsrossiyskoy konferentsii “Orfanika-2021”, 2021 Sent. 9, Moskva (In Russ.)]. Available from: <https://ormiz.ru/orfanika6/#programme#!tab/329546403-2>
88. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(6):574–582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.03.007>
89. Кобякова О.С., Стародубов В.И., Зеленова О.В., и др. Поперечное исследование «Федеральный регистр пациентов с генетически подтвержденным диагнозом спинально-мышечная атрофия ФРПСМА»: обоснование и дизайн исследования. Первые результаты // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики.* — 2021. — № 2. — С. 279–300. [Kobyakova OS, Starodubov VI, Zelenova OV, et al. Prospective study “Federal register of patients with a genetically confirmed diagnosis of spinal muscular atrophy FRPSMA”: the basis and design of the study. first results. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2021;2:279–300. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Маретина Марианна Александровна, м.н.с. [*Marianna A. Maretina*, junior research associate]; **адрес:** 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [**address:** 3, Mendeleevskaya line, 199034, Saint-Petersburg, Russia]; **e-mail:** marianna0204@gmail.com, **SPIN-код:** 8666-6406, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7091-1171>

Киселев Антон Вячеславович, к.б.н. [*Anton V. Kiselev*, PhD in Biology]; **e-mail:** ankiselev@yahoo.co.uk, **SPIN-код:** 2849-2020, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2487-2423>

Ильина Арина Вячеславовна, лаборант-исследователь [*Arina V. Ilina*]; **e-mail:** Arina-Ilina-23@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5157-5160>

Егорова Анна Алексеевна, к.б.н. [*Anna A. Egorova*, PhD in Biology]; **e-mail:** egorova_anna@yahoo.com, **SPIN-код:** 6055-7399, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6345-7812>

Глотов Андрей Сергеевич, д.б.н. [*Andrey S. Glotov*, PhD in Biology]; **e-mail:** anglotov@mail.ru, **SPIN-код:** 1406-0090, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7465-4504>

Беспалова Олеся Николаевна, д.м.н. [*Olesya N. Bespalova*, MD, PhD]; **e-mail:** shiggerra@mail.ru, **SPIN-код:** 4732-8089, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>

Баранов Владислав Сергеевич, д.м.н., член-корреспондент РАН [*Vladislav S. Baranov*, MD, PhD, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** baranov@vb2475.spb.edu, **SPIN-код:** 9196-7297, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6518-1207>

Коган Игорь Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН [*Igor Yu. Kogan*, MD, PhD, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** ikogan@mail.ru, **SPIN-код:** 6572-6450, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

С.С. Первушкин, П.М. Зельтер,
Е.К. Крамм, Е.А. Сартакова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Сравнение уровня экспертного согласия в оценке объема поражения при COVID-19-ассоциированной пневмонии на компьютерной томографии грудной клетки

Обоснование. Пандемия SARS-CoV-2 поставила перед специалистами по лучевой диагностике новые задачи — ранней диагностики интерстициальной пневмонии, оценки ее тяжести и динамики при контрольных исследованиях. Компьютерная томография (КТ) стала методом выбора для оценки легочной ткани у больных COVID-19, что связано с низкой чувствительностью рентгенографии в детекции снижения воздушности по типу «матового стекла». Критерии оценки визуальных признаков поражения легочной ткани зачастую обладают долей субъективности, при этом заключение, основанное на них, может влиять на тактику ведения пациента. **Цель исследования** — определить меж- и внутриэкспертную сходимость в оценке процента поражения и КТ-степень COVID-19-ассоциированной пневмонии при КТ-исследовании среди экспертов с разным опытом, проанализировать уровень сходимости в зависимости от распространенности поражения и иных факторов. **Методы.** В исследовании проанализированы КТ 221 пациента с подтвержденным ПЦР к SARS-CoV-2. Исключены пациенты с фоновой патологией легких и часть пациентов с поражением до 50% для создания равномерной по степеням выборке из 100 пациентов. Четыре эксперта-рентгенолога определяли процент поражения легких и КТ-степень. Произведен анализ результатов экспертной оценки методами классической описательной статистики и анализ внутри- и межэкспертной сходимости. **Результаты.** При оценке внутриэкспертной сходимости (через 6 мес) корреляция уровня поражения легких в процентах между первым и вторым чтением составила у эксперта 1 (высокий уровень подготовки) $R = 0,86$ ($p < 0,05$), у эксперта 2 (высокий уровень подготовки) — $R = 0,84$ ($p < 0,05$). Внутриэкспертное согласие Каппа (для КТ-степени) составило 0,54 для эксперта 1 и 0,46 для эксперта 2, что соответствует умеренному уровню согласованности. При оценке межэкспертной сходимости взаимосвязь между уровнем поражения легких в процентах между экспертами 1 и 2 (высокий уровень подготовки) составила $R = 0,87$ ($p < 0,05$), между экспертами 3 и 4 (низкий уровень подготовки) — $R = 0,78$ ($p < 0,05$). Мера межэкспертного согласия Каппа составила 0,51 для экспертов 1 и 2 и 0,56 — для экспертов 3 и 4. Средняя оценка экспертов по выборке различалась до 4,5%, а при анализе расхождений мнений экспертов разница варьировалась равномерно, в степень и как увеличения, так и уменьшения объема поражения, тем самым представляя собой случайную ошибку. **Заключение.** Несмотря на высокий уровень корреляции в оценке процента поражения, сходимость Каппа по КТ-степени оказалась умеренной, существенно не различаясь от степени подготовки эксперта. Чаще различия в уровне поражения наблюдаются при «неклассических» паттернах: «обратном гало», криволинейных уплотнениях и т.д. Разница в мнениях не представляет собой систематическую ошибку. Таким образом, экспертная оценка объема поражения легких «эмпирически» обладает умеренным, недостаточным уровнем надежности, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для использования инструментов по объективизации оценки.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, внутриэкспертная надежность, межэкспертная надежность

Для цитирования: Первушкин С.С., Зельтер П.М., Крамм Е.К., Сартакова Е.А. Сравнение уровня экспертного согласия в оценке объема поражения при COVID-19-ассоциированной пневмонии на компьютерной томографии грудной клетки. Вестник РАМН. 2022;77(2):97–106. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1644>

Введение

Пандемия SARS-CoV-2 поставила перед врачами-специалистами новые задачи, такие как ранняя диагностика интерстициальной пневмонии, оценка ее тяжести и динамики при контрольных исследованиях [1]. Компьютерная томография (КТ) стала методом выбора для оценки легочной ткани у больных COVID-19, что связано с низкой чувствительностью рентгенографии в детекции снижения воздушности по типу «матового стекла» [2]. Изменения легочной ткани, выявляемые при КТ, подробно описаны и представляют собой снижение воздушности по типу «матового стекла» и консолидации и другие менее частые паттерны [3]. В разных странах приняты различные принципы описания КТ при подозрении на интерстициальную пневмонию. Внедряются в практику различные системы по оценке вероятности COVID-19-пневмонии: COVID-RADS и CoRADS [4, 5].

Некоторые исследователи полагают верным называть поражение легких при COVID-19 не пневмонией, а пульмонитом. Такой подход базируется на том, что основным патологоанатомическим проявлением в легких является диффузное альвеолярное повреждение в сочетании с альвеолярно-геморрагическим синдромом [15]. При этом в лучевой диагностике общепринято использование термина «пневмония» в связи с тем, что в целом томографические паттерны соответствуют картине при других пневмониях с интерстициальным типом инфильтрации, вызванных, например, вирусами, легионеллами, микоплазмами и т.д. Для таких интерстициальных пневмоний характерно преобладание снижения воздушности по типу «матового стекла» над консолидацией [13, 14].

В Российской Федерации приняты Временные рекомендации, согласно которым в заключении рентгенолога должны быть указаны риск коронавирусной пневмонии, ее распространенность по четырем степеням и процент поражения легочной ткани [6]. В таких условиях от фак-

тически эмпирического, без применения объективных измерений заключения, сделанного рентгенологом, могут зависеть установление диагноза, стационарное или амбулаторное лечение, тактика ведения пациента и т.д. Несмотря на то что существуют инструменты по полуавтоматическому или автоматическому детектированию объема поражения легочной ткани, они не унифицированы, используют принципы порогового и нейросетевого анализа. Кроме того, законодательно их использование не может быть изолировано, без верификации решением сертифицированного врача-рентгенолога.

Для классификаций риска коронавирусной пневмонии было проведено несколько исследований по оценке сходимости результатов. Так, в исследовании М.О. Hadied et al. [7] была представлена оценка 70 КТ-исследований органов грудной клетки тремя группами экспертов для выделения одного из четырех вариантов заключения: характерные и нехарактерные, неопределенные признаки и признаки иного заболевания. В каждой группе наблюдалось умеренное согласие между наблюдателями, коэффициент согласованности Каппа составил $0,45–0,52 \pm 0,02$; $0,58 \pm 0,06$ и $0,61–0,67 \pm 0,06$ соответственно. В исследовании Т.М.Н. DeJaegere et al. [8] для аналогичной классификации риска оценка производилась между двумя врачами-рентгенологами с опытом работы менее 5 лет и опытным врачом-рентгенологом. Коэффициент согласованности среди менее опытных наблюдателей составил 0,633, при этом согласие между наблюдателями разного уровня составило 0,570, что соответствует умеренному

согласию между наблюдателями. В работе N. Sushentsev et al. [9] производилась внутри- и межэкспертная оценка согласия при применении систем отчетности COVID-RADS и CO-RADS среди рентгенологов с разным опытом, которая оценивалась с использованием коэффициентов Флейсса и Коэна. Значения коэффициента по Флейссу составили 0,74 и 0,73 для COVID-RADS и CO-RADS соответственно. По коэффициенту Коэна отмечалось умеренное согласие между наблюдателями, равное 0,51.

Система с оценкой распространенности по КТ-степеням с указанием процента поражения внедрена только в Российской Федерации, в связи с этим публикаций по сходимости результатов подобной экспертной оценки нами найдено не было.

Цель исследования — определить меж- и внутриэкспертную сходимость в оценке процента поражения и КТ-степени COVID-19-ассоциированной пневмонии при КТ органов грудной клетки среди экспертов с разным опытом, проанализировать уровень сходимости в зависимости от распространенности поражения и иных факторов.

Материалы и методы

В исследовании анализировались данные 221 пациента, которые были госпитализированы в самарский COVID-госпиталь Клиник СамГМУ с апреля по декабрь 2020 г. с подтвержденным ПЦП SARS-CoV-2. Всем пациентам

S.S. Pervushkin, P.M. Zelter, E.K. Kramm, E.A. Sartakova

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Comparison of Intra- and Inter-Observer Consistency (Intra-Expert Reliability, Inter-Expert Reliability) in Assessing the Extent of COVID-19 Pneumonia Lesions on Chest Computed Tomography

Background. The SARS-CoV-2 pandemic has set new challenges for the radiological community: early diagnosis of interstitial pneumonia, estimation of its severity, and dynamics. Computed tomography has become the method of choice for assessing lung tissue in COVID-19 patients, which is due to the low sensitivity of radiography in detecting a decrease in airiness by the “ground glass opacity” type. The criteria for assessing visual signs of lung tissue damage often have a degree of subjectivity, and the conclusion based on them affects the patient’s management tactics. **Aims** — to determine the inter- and intra-expert consistency in the assessment of the percentage of lesions and the CT stage of COVID-19 pneumonia among experts-radiologists with different experience, to analyze the level of precision depending on the prevalence of the lesion and other factors. **Materials and methods.** The research analyzed CT scans of 221 patients with confirmed SARS-CoV-2 by PCR. Patients with additional lung pathology and some patients with lesions up to 50% were excluded to create a uniform degree sample of 100 patients. Four expert radiologists determined the percentage of lung damage and the CT stages. The results of the expert assessment are analyzed using the methods of classical descriptive statistics and the analysis of intra- and inter-expert consistency. **Results.** The correlation of the level of lung damage, when evaluating intra-expert convergence (after 6 months), as a percentage between the first and second reading was $R = 0.86$ ($p < 0.05$) for expert 1 (high level of training), $R = 0.84$ ($p < 0.05$) for expert 2 (high level of training). Within the expert agreement, Kappa (for K-degree) was 0.54 for expert 1 and 0.46 for expert 2, which corresponds to a moderate level of consistency. When assessing inter-expert convergence, the connectivity between the level of lung damage as a percentage between experts 1 and 2 (high level of training) was $R = 0.87$ ($p < 0.05$), between experts 3 and 4 (low level of training) — $R = 0.78$ ($p < 0.05$). The measure of inter-expert agreement Kappa was 0.51 for experts 1 and 2 and 0.56 for experts 3 and 4. The average assessment of experts in the sample varied up to 4.5%, and when analyzing the differences in expert opinions, the difference varied evenly, both in the degree of increase and decrease in the volume of the lesion. **Conclusions.** In spite of the high level of correlation in the assessment of the percentage of lesion, the convergence of the Cap on the CT degree was moderate, not significantly differing from the degree of expert training. More often, differences in the level of damage are observed in “non-classical” patterns: “reverse halo”, curvilinear lines, etc. The difference in opinions doesn’t represent a systematic error. Hereby the expert assessment of the volume of lung damage “empirically” has a moderate, insufficient level of reliability.

Keywords: Coronavirus Infections, COVID-19, SARS-CoV-2, viral pneumonia, intra-expert reliability, inter-expert reliability

For citation: Pervushkin SS, Zelter PM, Kramm EK, Sartakova EA. Comparison of Intra- and Inter-Observer Consistency (Intra-Expert Reliability, Inter-Expert Reliability) in Assessing the Extent of COVID-19 Pneumonia Lesions on Chest Computed Tomography. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(2):97–106. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1644>

была проведена КТ грудной клетки на сканерах Toshiba Aquilion 32 (Япония) и GE Revolution EVO 128 (США). Томография проводилась в рутинном режиме при напряжении на рентгеновской трубке 120 кВ и автоматическом расчете параметров силы тока. Произведена первичная оценка объема поражения и КТ-степени, оформленная в виде стандартного протокола в соответствии с Временными методическими рекомендациями [6]. В нативном распределении преобладали случаи КТ-1 (64%) и КТ-2 (17%), далее с целью более равномерного распределения и сокращения выборки до равного числа исключен 121 пациент со стадиями КТ-1 и КТ-2. Таким образом, сформирована выборка серий КТ грудной клетки в количестве 100 штук с распределением по КТ-степеням: КТ-1 (33%), КТ-2 (25%), КТ-3 (28%) и КТ-4 (14%). Исследования были анонимизированы и рандомизированы с присвоением номера. Полученная выборка КТ была представлена четырем экспертам с различным уровнем подготовки, которым была поставлена задача определить процент поражения легких и КТ-степень в соответствии с Временными методическими рекомендациями [6].

Описание уровня подготовки экспертов:

- эксперт 1 — врач-рентгенолог стационара с опытом работы в торакальной радиологии 5 лет;

- эксперт 2 — врач-рентгенолог стационара с опытом работы в торакальной радиологии 8 лет;
- эксперт 3 — врач-ординатор по специальности «рентгенология» с опытом работы 6 мес;
- эксперт 4 — врач-ординатор по специальности «рентгенология» без опыта работы, получивший инструкцию.

Первое чтение для оценки внутриэкспертной сходимости производилось с использованием ретроспективных данных протоколов описания КТ при поступлении пациентов (эксперт 1, $n = 55$; эксперт 2, $n = 31$). Второе чтение производилось из выборки КТ-исследований, включающей КТ первого чтения. Эксперты 3 и 4 просматривали подборку однократно. Общая схема исследования представлена на рис. 1.

Произведен анализ результатов экспертной оценки методами классической описательной статистики, определялся коэффициент корреляции Пирсона между результатами оценки поражения в процентах и анализировались диаграммы рассеяния.

Экспертная сходимость оценивалась в программе SPSS Statistics (IBM, США). Коэффициент каппа Коэна использовался для измерения внутри- и межэкспертной сходимости для качественных (категориальных) пунктов:

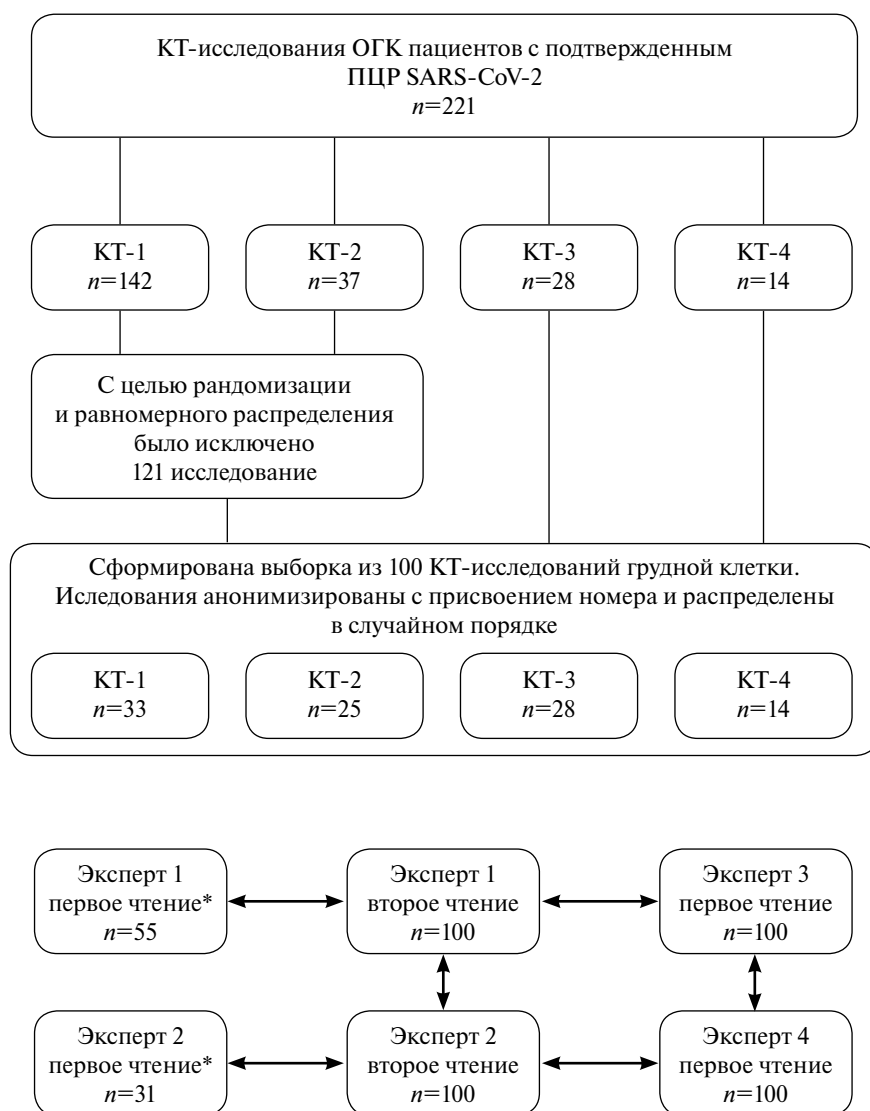


Рис. 1. Схема исследования

КТ-степеней, а также анализ комбинаторных таблиц сравнения экспертных оценок.

Экспертная сходимость в контексте статьи разделена на внутри- и межэкспертную. В случае внутриэкспертной сходимости сравниваются оценки одного и того же эксперта, произведенные в разное время, представляющие собой аналог воспроизводимости. В свою очередь, межэкспертная сходимость представляет собой оценку несколькими экспертами одного и того же объекта. Важность экспертной сходимости заключается в том, что она отражает степень, в которой данные, собранные в ходе исследования, являются правильным представлением измеряемых переменных, особенно при отсутствии возможности сравнения с эталоном, или «золотым стандартом». Измерение степени, в которой эксперты присваивают одинаковые баллы одному и тому же событию, называется экспертной сходимостью.

Традиционно используется процент согласия, рассчитываемый как отношение количества оценок согласия к общему количеству оценок. Однако J. Cohen, критикуя использование процентного соглашения, представил каппу Коэна (κ) как более надежную статистическую меру, чем простой расчет процента согласия, поскольку при этом подходе учитывается возможность случайных совпадений [16].

Внутриэкспертная сходимость представляет собой сравнение результатов оценки одного и того же эксперта в различных условиях или по прошествии некоторого времени, в некоторой степени напоминая воспроизводимость.

Произведены статистический анализ разницы результатов экспертной оценки и оценка уровня частот расхождения мнений экспертов в уровне процента расхождения. Для того чтобы понимать причины расхождения в мнениях экспертов, размер и направление (в сторону занижения объема или его увеличения) этих расхождений, мы рассмотрели разницу в оценке как отдельный статистический элемент. Для получения разницы (P_n) мы отнимали значение оценки одного эксперта от значения другого: P_n = Эксп1(%) – Эксп2(%). Таким образом, P_n могла принимать как отрицательные, так и положительные значения и в случае близких результатов стремиться к нулю. Для наглядного представления построены частотные диаграммы, где на оси абсцисс представлена разница в мнениях, а на оси ординат — количество случаев. Соответственно, при систематической ошибке фигура диаграммы будет смещена в сторону от нуля, а при случайной — представлять фигуру, близкую к равнове-

дренному треугольнику с вершиной в точке 0, при этом чем уже основание и острее вершина, тем меньше размах и частота ошибки, и наоборот.

Результаты

В первую очередь все полученные оценки экспертов в виде процента поражения были проверены по одновыборочному критерию Колмогорова–Смирнова на предмет нормальности распределения, а вычисление средней оценки представлено в табл.1. Минимальный критерий Колмогорова–Смирнова составил 0,104, следовательно, в проверяемых наборах данных определяется нормальное распределение. При анализе средних оценок наибольшая разница показана при первом чтении, средняя оценка эксперта 2 была на 4,5% выше оценки эксперта 1, при этом в данном случае оценивалась неполная выборка. При оценке полной выборки из 100 пациентов наибольшая разница в средней оценке наблюдалась между экспертами 3 и 4 (низкий уровень подготовки), составив 2,14%. Таким образом, можно заключить, что расхождения экспертов в целом имеют характер случайной ошибки.

Первая оценка экспертов 1 и 2 получена ретроспективно при анализе протоколов описания КТ органов грудной полости, выполненных при поступлении пациентов.

На рис. 2 представлены диаграммы рассеяния экспертной оценки объема поражения при первом и втором чтении. Корреляция уровня поражения легких в процентах между первым и вторым чтением составила у эксперта 1 R = 0,86 (p < 0,05), у эксперта 2 — R = 0,84 (p < 0,05). Таким образом, эксперты продемонстрировали высокую и сопоставимую внутриэкспертную корреляцию оценок уровня поражения.

Максимальная разница между первым и вторым просмотром в оценке процента поражения у эксперта 1 составила 30%, у эксперта 2 — 27,5%, при этом среднее значение разницы составило 7,8 и 9,6% соответственно. На рис. 3 представлены частотные гистограммы внутриэкспертной разницы в процентах.

Оценка внутриэкспертной сходимости производилась исходя из КТ-степеней, установленной по уровню поражения легких. Из 55 пациентов, просмотренных дважды экспертом 1, количество совпадений по степени составило 37 (67,2%). Эксперт 2 оценил 31 пациента, количество совпадений — 19 (61,2%). Разногласия находились в пределах 1–3-й степени (табл. 2).

Таблица 1. Одновыборочный критерий Колмогорова–Смирнова

Показатель	№ эксперта						
	2	1	1	2	3	4	
	Первое чтение		Второе чтение				
N	55	31	100	100	10	100	
Распределение **	Среднее	36,56	41,03	38,22	38,32	37,54	39,68
	Среднеквадратичные отклонения	23,49	24,55	24,26	24,45	27,19	28,19
Отклонения	Абсолютные	0,180	0,157	0,104	0,127	0,160	0,169
	Положительные	0,180	0,157	0,104	0,127	0,160	0,169
	Отрицательные	–0,093	–0,103	–0,071	–0,082	–0,099	–0,106
Статистика критерия	0,180	0,157	0,104	0,127	0,160	0,169	

* Проверяемое распределение является нормальным.

** Вычислено из данных.

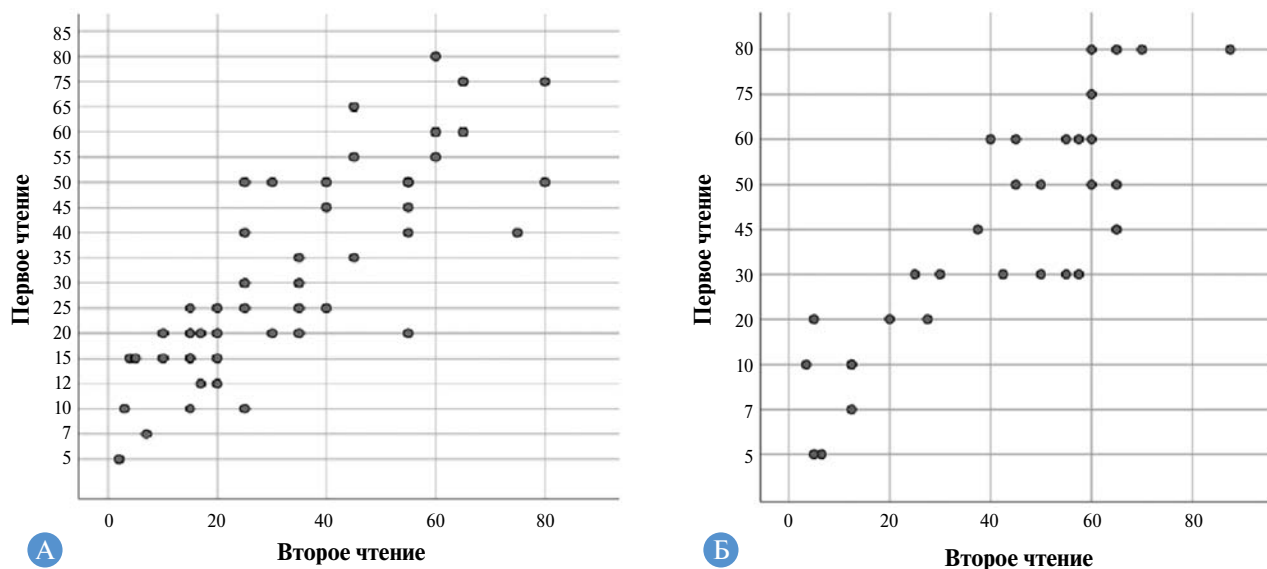


Рис. 2. Диаграмма значений процента поражения экспертов 1 (А) и 2 (Б)

Мера внутриэкспертного согласия Каппа составила 0,54 для эксперта 1 и 0,46 для эксперта 2, что соответствует умеренному (moderate) уровню согласованности [10].

Для оценки межэкспертной сходимости использовались результаты второго чтения, количество пациентов 100. Описательная статистика результатов второго чтения экспертами представлена в табл. 3: среднее значение процента поражения легких у опытных экспертов (1 и 2) практически идентичное, что, скорее всего, объясняется

«более спокойными условиями» оценки в сравнении с первым чтением.

Разница в среднем уровне межэкспертной оценки у менее опытных экспертов (3 и 4) составила 2%, второе чтение не проводилось.

Взаимосвязь между оценкой уровней поражения легких в процентах между экспертами 1 и 2 составила $R = 0,87$ ($p < 0,05$), между экспертами 3 и 4 — $R = 0,78$ ($p < 0,05$). На рис. 4 представлены диаграммы рассеяния межэкспертной оценки объема поражения экспер-

101

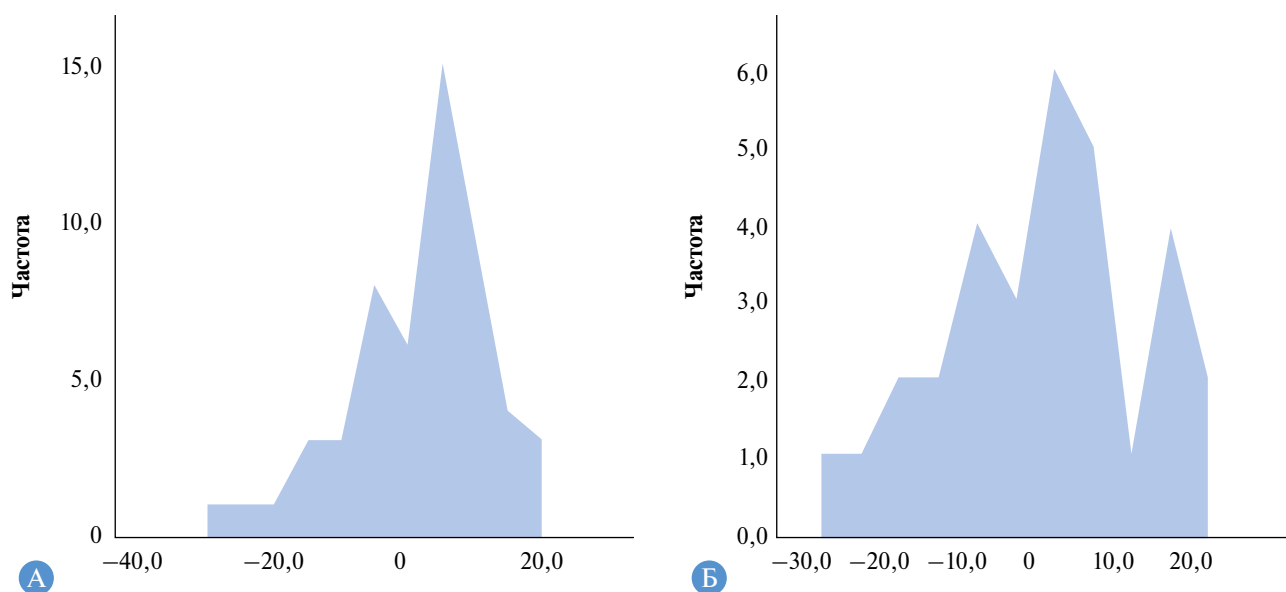


Рис. 3. Частотные гистограммы внутриэкспертной разницы экспертов 1 (А) и 2 (Б), %

Таблица 2. Комбинационная таблица внутриэкспертного согласия, эксперты 1 и 2

		Эксперт 1, второе чтение			
		1	2	3	4
Эксперт 1, первое чтение	1	18	3	1	0
	2	2	9	2	1
	3	0	5	6	1
	4	0	0	3	4

		Эксперт 2, второе чтение			
		1	2	3	4
Эксперт 2, первое чтение	1	8	1	0	0
	2	0	4	4	0
	3	0	3	6	0
	4	0	0	4	1

Таблица 3. Описательная статистика результатов второго чтения

Эксперт	N	Минимум	Максимум	Среднее
1	100	1,0	95,0	38,32
2	100	2,5	98,0	38,22
3	100	2,5	96,5	37,54
4	100	2,0	95,0	39,68

тами высокого и низкого уровней подготовки. Обращает на себя внимание, что расхождение в оценке у экспертов низкого уровня более выражено при объеме поражения 40% и более.

При анализе разницы в межэкспертной оценке наблюдалось, что у экспертов высокого уровня подготовки максимальное расхождение в оценке составило 27,5% (среднее — 9,3%), а у экспертов низкого уровня — 59,5% (среднее — 11,6%). На рис. 5 представлены частотные гистограммы межэкспертной разницы в процентах.

Оценка межэкспертной сходимости исходя из КТ-степени продемонстрировала: из 100 пациентов у экспертов 1 и 2 количество совпадений по степени составило 65 (65%), у экспертов 3 и 4 — 69 (69%). Разногласия находились в пределах 1–3-й степени (табл. 4). Мера межэкспертного согласия Каппа составила 0,51 для экспертов 1 и 2 и 0,56 для экспертов 3 и 4, что соответствует умеренному (moderate) уровню согласованности [10].

Тем не менее, несмотря на то что оценщики менее опытного уровня продемонстрировали более слабую кор-

102

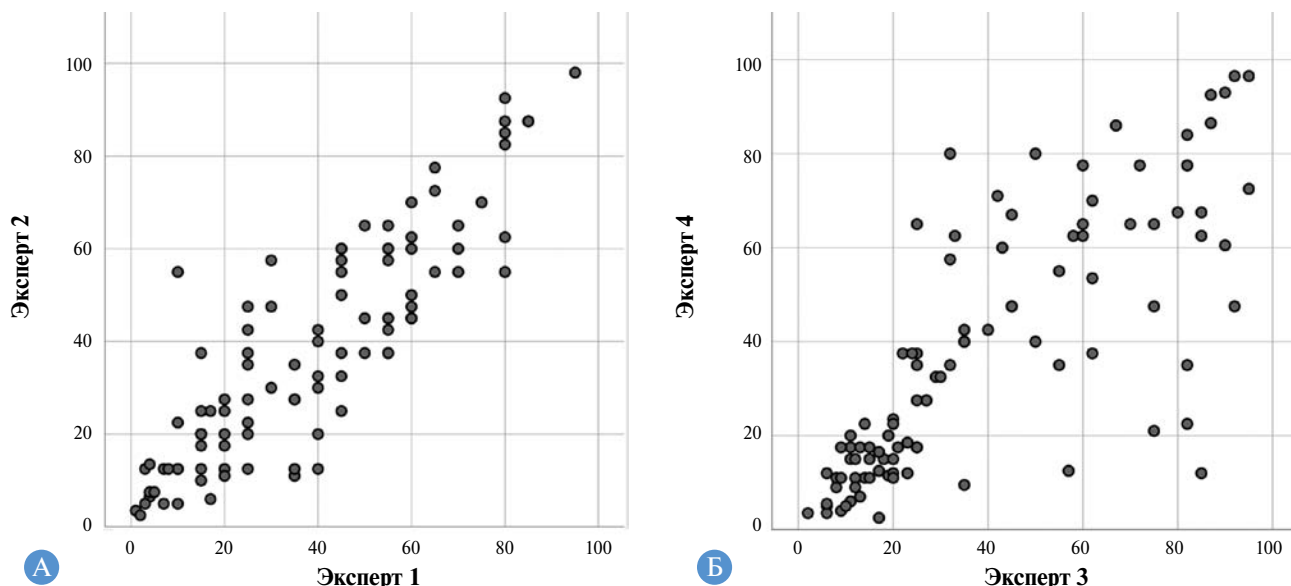


Рис. 4. Диаграмма значений процента поражения между экспертами: А — 1 и 2 (высокий уровень подготовки); Б — 3 и 4 (низкий уровень подготовки)

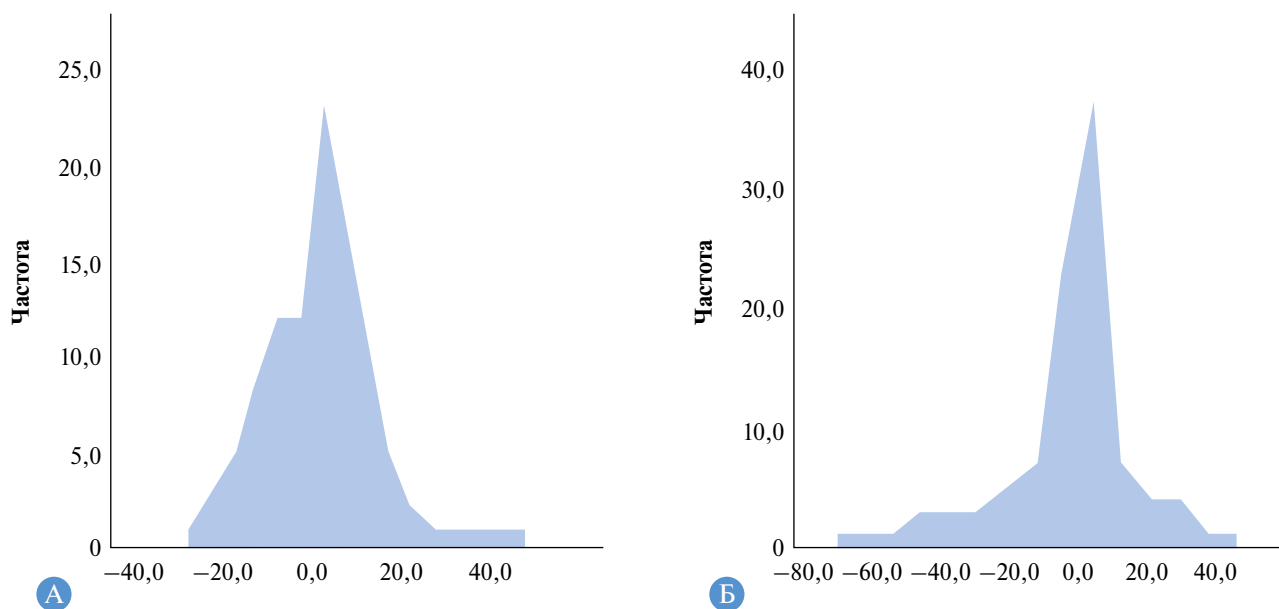


Рис. 5. Частотные гистограммы межэкспертной разницы в процентах: А — высокий уровень подготовки; Б — низкий уровень подготовки

Таблица 4. Комбинационная таблица межэкспертного согласия, эксперты высокого (1 и 2) и низкого (3 и 4) уровней

		Эксперт 2, второе чтение			
		1	2	3	4
Эксперт 1, второе чтение	1	28	5	1	0
	2	7	17	6	0
	3	0	10	13	2
	4	0	0	4	7

		Эксперт 4			
		1	2	3	4
Эксперт 3	1	39	3	1	3
	2	2	14	3	3
	3	0	6	7	5
	4	0	1	4	9

реляцию между своими оценками объема поражения в процентах, количество совпадений по КТ-степени оказалось немного большим.

Для оценки взаимосвязи экспертного мнения врачей низкого и высокого уровней подготовки было рассчитано среднее арифметическое уровня поражения легких в процентах у каждой из групп экспертов и переведены средние значения в КТ-стадию. Корреляция среднего процента составила $R = 0,86$ ($p < 0,05$). На рис. 6 представлена диаграмма рассеяния средней оценки объема поражения экспертами высокого и низкого уровней подготовки.

Оценка межэкспертной сходимости исходя из КТ-степени показала, что из 100 пациентов количество совпадений по степени составило 67 (67%). Мера межэкспертного согласия Каппа — 0,53. Разногласия находились в пределах степени 1–3 (табл. 5).

В качестве примеров расхождения при межэкспертной оценке представляем два клинических случая.

Пациентка Т., 57 лет, поступила в ковидный госпиталь Клиник СамГМУ с жалобами на умеренную общую слабость, частый сухой кашель в течение дня, повы-

шение температуры до 38,5 °С (макс), головную боль, сухость во рту, скудные слизистые выделения из носа, заложенность носа, небольшую одышку при физической нагрузке. При поступлении была выполнена КТ органов грудной клетки, сканы в разных плоскостях представлены на рис. 7.

В обоих легких с преимущественно субплевральным распространением определяются зоны снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» с неровными, местами нечеткими контурами, имеющими тенденцию к слиянию.

Пациент Б., 48 лет, поступил в ковидный госпиталь Клиник СамГМУ с жалобами на общую слабость, головную боль в лобной области, нарушение вкуса и обоняния, повышенную температуру тела до 38 °С, озноб, одышку, затруднение дыхания, кашель с трудноотделяемой прозрачной мокротой на протяжении всего дня. В сортировочном пункте выполнена КТ органов грудной клетки, и с заключением «Двусторонняя интерстициальная пневмония КТ-3 (до 60%)» пациент был госпитализирован. На 11-й день госпитализации в условиях Клиник СамГМУ выполнена КТ органов грудной клетки (сканы представлены на рис. 8).

На представленных сканах определяются рассеянные зоны криволинейного уплотнения легочной ткани, локализованного преимущественно в субплевральных зонах и в периферических отделах легочных сегментов.

Экспертами была оценена площадь поражения легочной ткани (табл. 6).

При анализе представленных случаев обращает на себя внимание выраженное расхождение в оценке поражения легочного интерстиция, что может говорить о низком уровне межэкспертной сходимости при оценке объема поражения, напрямую зависящем от опыта эксперта, знания клинической картины конкретного пациента, его анамнеза. Различия также наблюдаются чаще при «неклассических» паттернах: «обратном гало», криволинейных уплотнениях и т.д. Если в случае с пациенткой Т. расхождение не критическое и не сильно влияет на тактику лечения, то в случае с пациентом Б. это может иметь выраженное клиническое значение: при оценке поражения в 85% пациент может быть неправильно отнесен к негативной прогностической группе, а при оценке 10%, наоборот, может произойти недооценка его состояния, в данных случаях напрямую влияя на тактику ведения пациентов, предварительный прогноз, а также на длительность пребывания пациентов в стационаре. Помимо знания клинической картины и представления о динамике развития патологического процесса, на более точную оценку объема поражения легочной ткани влияет также «насмотренность» экспертов 1 и 2 в сравнении с менее опытными экспертами 3 и 4. Немаловажное значение, на наш взгляд, имеет и фактор усталости и «замысленности» экспертов, в какое время была проведена оценка предложенных клинических случаев, так как часть экс-

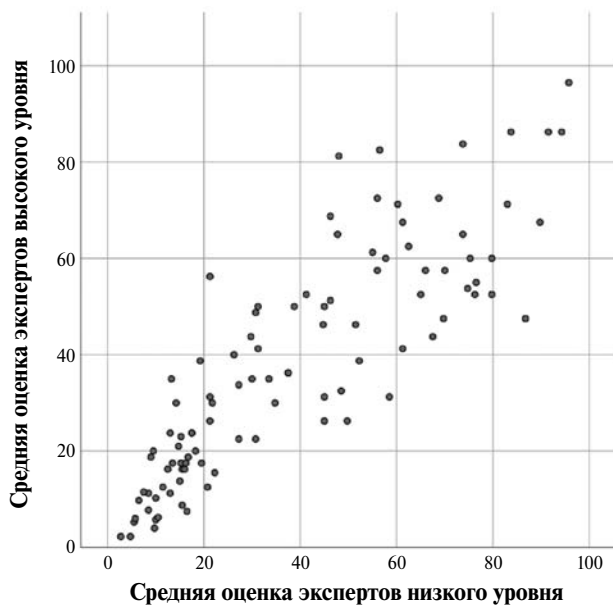


Рис. 6. Диаграмма значений среднего процента поражения между экспертами разного уровня подготовки

Таблица 5. Комбинационная таблица согласия между экспертами разного уровня подготовки

		Среднее, высокий уровень подготовки			
		1	2	3	4
Среднее, низкий уровень подготовки	1	35	6	1	0
	2	2	15	7	2
	3	0	6	13	2
	4	0	1	7	4

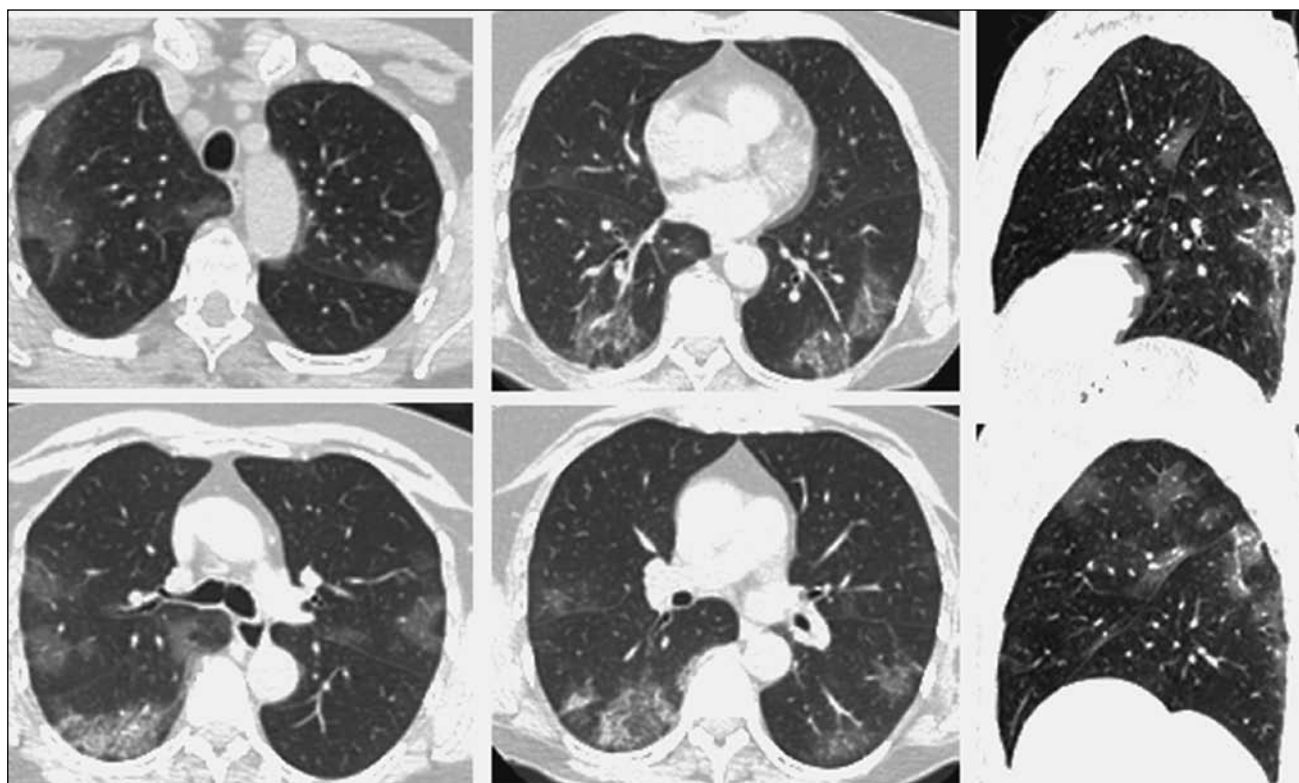


Рис. 7. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Т.

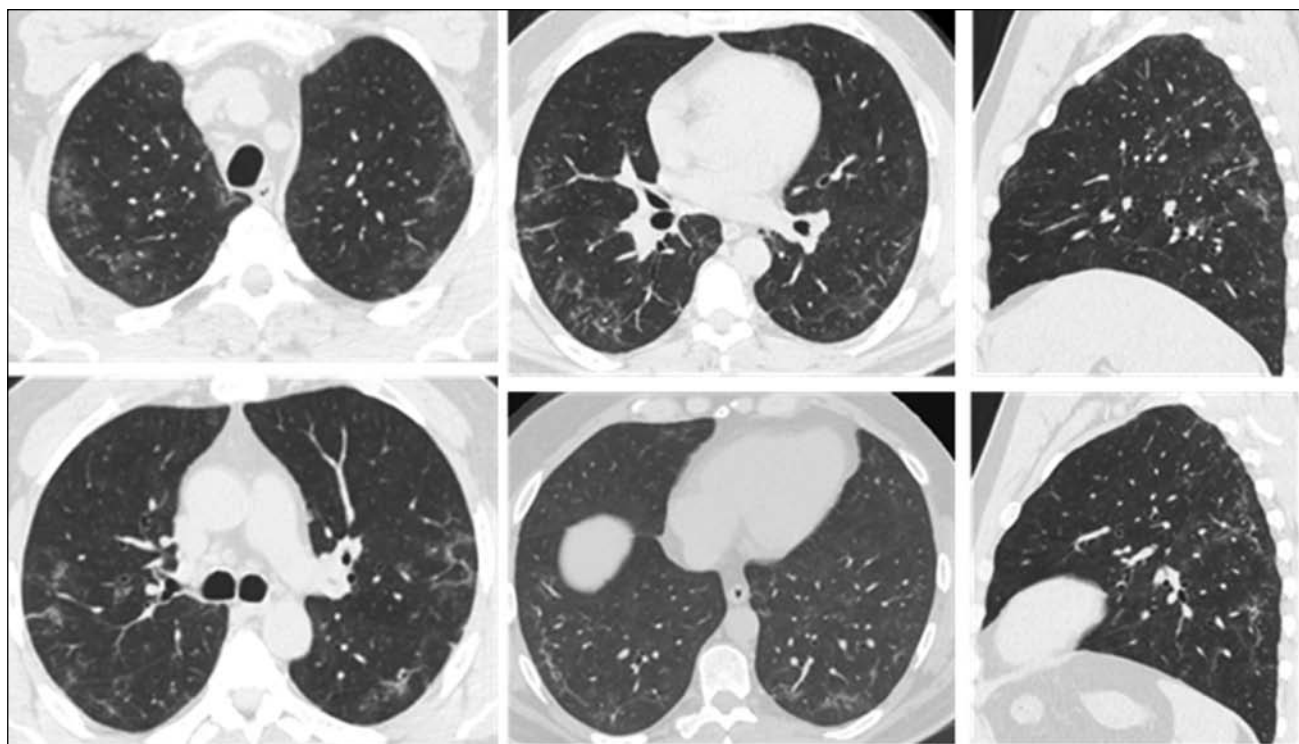


Рис. 8. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Б.

Таблица 6. Результаты оценки уровня поражения в представленных клинических примерах, %

	Эксперт			
	1	2	3	4
Пациентка Т.	25 (КТ-2)	12,5 (КТ-1)	17,5 (КТ-1)	25 (КТ-2)
Пациент Б.	10 (КТ-1)	55 (КТ-3)	12 (КТ-1)	85 (КТ-4)

пертов работала в выходной день, а часть — в конце рабочего дня (об этом может свидетельствовать расхождение в оценке у более опытных экспертов 1 и 2).

Обсуждение

Оценка сходимости при экспертной оценке применяется достаточно широко в медицинской науке вообще и лучевой диагностике в частности. Тактика ведения пациентов с установленной или предполагаемой COVID-19-ассоциированной пневмонией подробно изложена во Временных методических рекомендациях 13-й версии. Так, решение о необходимости госпитализации пациента принимается врачом на основании комплекса клинико-эпидемиологических данных с учетом тяжести состояния пациента (среднетяжелое/тяжелое течение заболевания) и требований, предусмотренных приказом Минздрава России от 19.03.2020 № 198н. К таким требованиям относят выполнение следующих критериев: $SpO_2 < 95\%$, $T \geq 38^\circ C$ и ЧДД > 22 . Результаты КТ не фигурируют в данном приказе и не должны быть основанием для выбора стационарного или амбулаторного лечения [17]. В Методических рекомендациях 13-й версии по сравнению с предыдущими рекомендовано не использовать термин «КТ-тяжесть» в связи с тем, что тяжесть состояния пациента не всегда соответствует распространению поражения по КТ. Несмотря на это, в разных регионах на фоне выраженного дефицита коечного фонда определение объема поражения легочной ткани по КТ считалось одним из критериев тяжести процесса и опосредованно являлось основанием для стратификации пациентов для госпитализации [18]. В связи с этим нами и был рассмотрен вопрос о сходимости определения объема поражения при оценке одним или несколькими врачами. На наш взгляд, определение степени поражения более целесообразно для прогнозирования исхода заболевания и оценки динамики процесса, как показано в работе С.П. Морозова и соавторов [19].

Оценка диагностических изображений предполагает определенную степень субъективизма, в особенности при необходимости оценки распространенности патологического процесса. Применительно к пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, межэкспертная сходимость анализировалась относительно шкал вероятности CoRADS [4] и COVID-RADS [9]. Шкала процентной оценки поражения легких не имеет широкого распространения в мире, но применяется в России согласно Временным рекомендациям [6]. В связи с этим важный вопрос — проверка повторяемости врачебного подсчета поражения легких. Мы изучили сходимость при первичной и повторной оценке рандомизированной группы пациентов. Выявлено, что у экспертов с большим опытом в торакальной радиологии наблюдался более высокий уровень ($R = 0,86$ и $0,84$) по сравнению с экспертами с небольшим опытом ($R = 0,54$ и $0,46$). При оценке межэкспертной сходимости

Каппа составила $0,51$ для более опытных экспертов и $0,56$ для менее опытных. Данные результаты иллюстрируют высокий уровень субъективности при оценке, значимость местных принятых правил расчета, которые могут варьировать в зависимости от лечебного учреждения. В таких условиях встает вопрос, насколько целесообразно оценивать процент поражения и стадию, насколько результаты анализа воспроизводимы. Описанная проблема может быть решена внедрением в клиническую практику инструментов для автоматической оценки легочной паренхимы [11]. В таких инструментах, основанных на работе искусственного интеллекта, могут наблюдаться ошибки выделения, которые незначительно влияют на общий процент, но по сравнению с визуальным анализом отсутствует субъективность [12].

Заключение

Таким образом, в результате проведенного анализа было показано, что оценка поражения легочной ткани при вирусной пневмонии различными врачами обладает умеренной сходимостью, что может являться недостаточным для применения эмпирической визуальной оценки для достоверной стратификации по степеням поражения или оценки динамики процесса при контрольных исследованиях. Выявлено, что уровень ошибок имеет прямую зависимость от объема поражения, т.е. при большой распространенности патологического процесса врачу труднее найти объективные критерии для постановки той или иной степени или процента поражения легочной ткани. В связи с этим актуальной темой для изучения станет использование систем на основе искусственного интеллекта для сегментации и определения объема поражения легочной ткани, которое не зависит от опыта врача-рентгенолога.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. С.С. Первушкин — анализ и интерпретация результатов исследования, написание статьи, подготовка статьи к публикации; П.М. Зельтер — концепция и дизайн исследования, руководство исследованием, проверка статьи перед публикацией; Е.К. Крамм — редактирование текста статьи, участие в написании статьи; Е.А. Сартакова — сбор клинических данных, анализ медицинской литературы. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Kim H. Outbreak of novel coronavirus (COVID-19): What is the role of radiologists? *Eur Radiol.* 2020;30(6):3266–3267. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06748-2>
- Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2):E115–E117. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87–93. doi: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
- Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having

- COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020;296(2):E97–E104. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>
5. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur Radiol*. 2020;30(9):4930–4942. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06863-0>
 6. Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации/Министерство здравоохранения РФ; утверждено зам. министра здравоохранения РФ Е.Г. Камкин. — М., 2020. — 236 с. [AvdeevNS, AdamjanLV, AlekseevaEI, i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19): Vremennye metodicheskie rekomendacii / Ministerstvo zdravooohranenija RF; utverzhdeno zam. Ministra zdravooohranenija RF E.G. Kamkin. Moscow; 2020. 236 s. (In Russ.)]
 7. Hadied MO, Patel PY, Cormier P, et al. Interobserver and Intraobserver Variability in the CT Assessment of COVID-19 Based on RSNA Consensus Classification Categories. *Acad Radiol*. 2020;27(11):1499–1506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.08.038>
 8. De Jaegere TMH, Krdzalic J, Fasen BACM, et al. Radiological Society of North America Chest CT Classification System for Reporting COVID-19 Pneumonia: Interobserver Variability and Correlation with Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(3):e200213. doi: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200213>
 9. Sushentsev N, Bura V, Kotnik M, et al. A head-to-head comparison of the intra- and interobserver agreement of COVID-RADS and CO-RADS grading systems in a population with high estimated prevalence of COVID-19. *BJR Open*. 2020;2(1):20200053. doi: <https://doi.org/10.1259/bjro.20200053>
 10. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;159–174.
 11. Harmon SA, Sanford TH, Xu S, et al. Artificial intelligence for the detection of COVID-19 pneumonia on chest CT using multinational datasets. *Nat Commun*. 2020;11(1):4080. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17971-2>
 12. Adly AS, Adly AS, Adly MS. Approaches Based on Artificial Intelligence and the Internet of Intelligent Things to Prevent the Spread of COVID-19: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2020;22(8):e19104. doi: <https://doi.org/10.2196/19104>
 13. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072–1077. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.20.22976>
 14. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (Robbins Pathology). Saunders. ISBN: B005WV2Q86.
 15. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас / под общ. ред. О.В. Зайратьянца. — М.: НИИОЗММ, 2020. — 140 с. [Zajrat'yanca OV, Samsonova MV, Mihaleva LM, i dr. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: Atlas / pod obshch. red. O.V. Zajrat'yanca. Moscow: NIIOZMM; 2020. 140 s. (In Russ.)]
 16. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):276–282.
 17. Порядок госпитализации в медицинские организации пациентов с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания: Приложение № 12 к приказу Минздрава России от 19.03.2020 № 198н. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348101/113f06199319dbb50e28daaac80e34214450766/
 18. Эволюция пандемии COVID-19 / под ред. Н.А. Белякова, С.Ф. Багненко. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. — 411 с. [Evoluciya pandemii COVID-19 / pod red. N.A. Belyakova, S.F. Bagnenko. Saint Petersburg: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj cent; 2021. 411 s. (In Russ.)]
 19. Морозов С.П., Чернина В.Ю., Блохин И.А., и др. Прогнозирование исходов при лабораторно верифицированном COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки: ретроспективный анализ 38 051 пациента // Digital Diagnostics. — 2020. — Т. 1. — № 1. — С. 27–36. [Morozov SP, Chernina VYu, Blokhin IA, Gombolevskiy VA. Chest computed tomography for outcome prediction in laboratory-confirmed COVID-19: Aretrospective analysis of 38,051 cases. *Digital Diagnostics*. 2020;1(1):27–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/DD46791>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зельтер Павел Михайлович, к.м.н., доцент [Pavel M. Zelter, MD, PhD, Associate Professor]; **адрес:** 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89 [address: 89, Chapaevskaya str., 443099, Samara, Russia]; **e-mail:** pzelter@mail.ru, **SPIN-код:** 3678-3932, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1346-5942>

Первушкин Сергей Сергеевич, ассистент [Sergey S. Pervushkin, Assistant]; **e-mail:** sergey.pervushkin@gmail.com, **SPIN-код:** 3089-5082, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7574-283X>

Крамм Евгения Константиновна, ассистент [Evgeniya K. Kramm, Assistant]; **e-mail:** Evgeniyakramm@gmail.com, **SPIN-код:** 4826-5241, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3029-8787>

Сартакова Елизавета Андреевна, клинический ординатор [Elizaveta A. Sartakova, Resident]; **e-mail:** Sartakova163@mail.ru, **SPIN-код:** 6825-5077, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2439-197X>

О.А. Карпенко¹, Т.С. Сюняков², Н.Г. Осипова¹,
В.Б. Савилов¹, М.В. Курмышев¹, Г.П. Костюк¹

¹ Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева, Москва, Российская Федерация

² НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, Москва, Российская Федерация

Исследование факторов тревоги и депрессии у лиц с мягким когнитивным снижением в условиях пандемии COVID-19

Обоснование. Пандемия COVID-19 является мощным стрессогенным фактором с прогнозируемым отрицательным влиянием на психическое здоровье, в особенности уязвимых групп населения, к которым относятся люди старшего возраста. Эмоциональные нарушения, уменьшение интеллектуальной, физической, социальной активности являются факторами риска развития когнитивного снижения у людей старшего возраста, в ситуации пандемии COVID-19 влияние всех этих факторов усугубляется. В связи с этим представляется актуальным изучить уровень эмоциональных нарушений и факторов, влияющих на эмоциональное состояние пациентов с мягким когнитивным снижением (МКС), в условиях пандемии COVID-19 в сравнении с периодом до пандемии. **Цели исследования** — оценка эмоционального состояния у пациентов старше 55 лет с МКС в период пандемии COVID-19 и выявление факторов, оказывающих влияние на эмоциональное состояние данного контингента пациентов. **Методы.** Поперечное одноцентровое наблюдательное исследование пациентов с МКС, обратившихся в Клинику памяти осенью 2018 ($n = 121$), 2019 ($n = 114$), осенью ($n = 70$) и весной ($n = 110$) 2020 г. Пациенты проходили обследование с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Шкалы краткой оценки психического состояния (Mini-Mental State Examination, MMSE), Модифицированной шкалы оценки ишемии Хачинского. В 2020 г. пациентам дополнительно к указанным шкалам предъявлялся опросник «Личный опыт в связи с пандемией COVID-19» для оценки опыта, связанного с новой коронавирусной инфекцией. **Результаты.** Выраженность эмоциональных расстройств, оцененных по шкале HADS, не различались между группами ($F = 0,751$; $p = 0,522$ и $F = 0,310$; $p = 0,818$ для подшкал тревоги и депрессии HADS соответственно). Поправка на коварианты (баллы по шкалам Хачинского, и/или MoCA, и/или MMSE) не влияла на значимость различий между группами по подшкалам HADS вне зависимости от проведения поправки на множественные сравнения. Анализ моделирования путей продемонстрировал низкую способность моделей в отношении прогноза эмоционального состояния на основании факторов риска (возраст, пол, балл по шкале Хачинского) и когнитивных симптомов (баллы MoCA и MMSE) — все коэффициенты $r < 0,7$. Изменение интеллектуальной активности (в сторону ее снижения) и субъективное впечатление о трудности получения медицинской помощи ассоциировались с более высоким баллом по шкале тревоги HADS. Ухудшение физического здоровья и уменьшение личного общения были связаны с более высокими баллами по шкале депрессии HADS. Клинически выраженные изменения эмоционального состояния отмечались только в отношении тревоги, которая зависела от фактора изменения интеллектуальной активности. **Заключение.** У пациентов с МКС осенью 2020 г. не выявлено различий по выраженности тревоги и депрессии по сравнению с весной 2020 г. осенью 2018–2019 гг. вне зависимости от контроля дополнительных факторов (баллы по шкалам Хачинского, MoCA, MMSE). Не обнаружено различий во вкладе факторов риска (возраст, пол, сосудистые и атрофические факторы когнитивного снижения) и когнитивной дисфункции в формирование эмоциональных расстройств в сравнении с предыдущими годами.

Ключевые слова: COVID-19, мягкое когнитивное снижение, тревога, депрессия

Для цитирования: Карпенко О.А., Сюняков Т.С., Осипова Н.Г., Савилов В.Б., Курмышев М.В., Костюк Г.П. Исследование факторов тревоги и депрессии у лиц с мягким когнитивным снижением в условиях пандемии COVID-19. Вестник РАМН. 2022;77(2):107–118. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1650>

Обоснование

Пандемия COVID-19 ассоциируется с дистрессом, повышением риска развития психических расстройств или ухудшения уже имеющихся [1]. Несмотря на то что на российской выборке не удалось выявить повышения уровня тревоги и депрессии в период локдауна весной 2020 г. [2], а уровень суицидов у мужчин старше 55 лет снизился на 58% в первом полугодии 2020 г. [3], считается, что пожилые люди являются уязвимой группой в отношении негативных последствий пандемии, связанными как с самой инфекцией, так и с изменением образа жизни в связи с локдауном [1].

Между факторами риска эмоциональных и нейрокогнитивных расстройств и общебиологическими факторами риска выявлены сложные взаимные отношения. Известно, что расстройства настроения, изменения физической, интеллектуальной, социальной активности являются факторами риска развития деменции у людей с мяг-

ким когнитивным снижением [4]. Была доказана связь между тревожными и депрессивными расстройствами и риском развития мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI) и болезни Альцгеймера [5–7] даже при субклиническом уровне тревоги и депрессии [8]. С другой стороны, по результатам метаанализа выявлены половые различия между вероятностью возникновения неамнестических форм мягкого когнитивного снижения [9], фактор женского пола также является общеизвестным биологическим фактором риска тревожных и депрессивных расстройств, в том числе в период пандемии COVID-19 [2], а сами эмоциональные расстройства рассматриваются в качестве ранних нейropsychиатрических проявлений мягкого когнитивного снижения [10].

При изучении влияния пандемии на психическое здоровье лиц с субъективными когнитивными нарушениями и с MCI были выявлены существенные изменения образа жизни в виде снижения физической и интеллектуальной активности, социальных контактов, а депрессивные

и тревожные расстройства сформировались у 19,8 и 9,5% соответственно [11].

Вместе с тем имеющиеся на сегодняшний день данные оценивались уже после возникновения пандемии либо в период, непосредственно ей предшествовавший. Более того, большая часть исследований сфокусирована на состоянии пациентов с нейрокогнитивными расстройствами уже на стадии деменции [12, 13]. Данные о состоянии психического здоровья пациентов старшего возраста с мягким когнитивным снижением на разных этапах пандемии COVID-19 и в сравнении с предшествующими годами в литературе отсутствуют. Кроме того, ожидается, что дистресс, ассоциированный с пандемией COVID-19, может исказить относительный вклад других факторов риска, которые можно оценить с помощью анализа моделирования путей, в формирование проявлений тревоги и депрессии у пациентов с мягким когнитивным снижением.

Цели исследования — оценка выраженности проявлений тревоги и депрессии у пациентов старше 55 лет с мягким когнитивным снижением в период пандемии COVID-19 и выявление факторов, оказывающих влияние на эмоциональное состояние данного контингента пациентов.

В исследовании проверялись следующие гипотезы:

1) выраженность проявлений тревоги и депрессии в 2020 г. вследствие пандемии COVID-19 выше, чем в 2018 и 2019 гг., за счет наличия в 2020 г. дополнительных стрессогенных факторов, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции;

2) когнитивные симптомы и факторы риска, общие для эмоциональных и когнитивных расстройств (пол, возраст, тип мягкого когнитивного снижения), оказывают влияние на формирование эмоциональных расстройств;

3) соотношение вклада факторов риска и когнитивных симптомов в формирование проявлений тревоги и депрессии, оцениваемых с помощью анализа моделирования путей, в 2018–2019 и 2020 гг. будет различаться.

Методы

Дизайн исследования

Поперечное одноцентровое наблюдательное исследование.

Критерии соответствия

В исследование сплошным образом отбирались пациенты, проходившие обследование для включения в программу Клиники памяти в октябре 2018 г., в октябре 2019 г., в мае 2020 г. и в октябре 2020 г. В соответствии со временем обследования было сформировано четыре исследовательские группы — «2018», «2019», «2020, весна», «2020, осень».

Критериями включения являлись: возраст старше 55 лет и наличие когнитивных нарушений, выраженность которых соответствовала 23–28 баллам по шкале Краткой оценки психического состояния (Mini-Mental State Examination, MMSE) [14] и 18–27 баллам по Монреаль-

108

O.A. Karpenko¹, T.S. Syunyakov², N.G. Osipova¹, V.B. Savilov¹, M.V. Kurmyshev¹, G.P. Kostyuk¹

¹ Mental-Health Clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russian Federation

² Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation

Study of Anxiety and Depression Factors in People with Mild Cognitive Impairment in COVID-19 Pandemic

Background. The COVID-19 pandemic is a major stressor with predictable negative impacts on mental health, especially for vulnerable populations, which include older people. Emotional disorders, a decrease in intellectual, physical, social activity are the risk factors for the development of cognitive decline in older people; in the situation of the COVID-19 pandemic, the influence of all these factors is exacerbated. In this regard, it seems relevant to study the level of emotional disorders and factors affecting the emotional state of patients with mild cognitive impairment (MCI) in the context of the COVID-19 pandemic in comparison with the period before the pandemic. **Aims:** emotional state assessment in patients over 55 years old with MCI during the COVID-19 pandemic and identification of factors influencing the emotional state of these patients. **Materials and methods:** A cross-sectional single-center observational study of patients with MCI who applied to the Memory Clinic in the autumn of 2018 (n = 121), 2019 (n = 114), in the autumn of 2020 (n = 70), and in the spring of 2020 (n = 110). Patients were examined using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the Mini-Mental State Examination (MMSE), and the Khachinsky Modified Ischemia Assessment Scale. In 2020, in addition to these scales, a questionnaire "Personal experience of COVID-19 pandemic" was applied to assess the experience associated with the new coronavirus infection. **Results:** The severity of emotional disorders, assessed by HADS scale, did not differ between groups ($F = 0.751$; $p = 0.522$ and $F = 0.310$; $p = 0.818$ for the HADS anxiety and depression subscales, respectively). Adjustment for covariates (scores on the Khachinsky and/or MoCA and/or MMSE scales) did not affect the significance of differences between groups on the HADS subscales, regardless of the correction for multiple comparisons. Pathway modeling analysis demonstrated the low ability of the models to predict emotional state based on risk factors (age, gender, Khachinsky score) and cognitive symptoms (MoCA and MMSE scores) — all coefficients $r < 0.7$. A change in intellectual activity (decrease) and subjective impression of the difficulties obtaining medical care were associated with a higher score on the HADS anxiety scale. Decreased physical health and decreased personal communication were associated with higher scores on the HADS depression scale. Clinically pronounced changes in the emotional state were noted only in relation to anxiety, which depended on the changes in intellectual activity. **Conclusions:** severity of anxiety and depression was not increased in patients with MCI, regardless of the control of additional factors. No differences were found in the contribution of risk factors (age, gender, vascular and atrophic factors of cognitive decline) and cognitive dysfunction to the formation of emotional disorders in comparing with previous years.

Keywords: COVID-19, mild cognitive impairment, anxiety, depression

For citation: Karpenko OA, Syunyakov TS, Osipova NG, Savilov VB, Kurmyshev MV, Kostyuk GP. Study of Anxiety and Depression Factors in People with Mild Cognitive Impairment in COVID-19 Pandemic. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(2):107–118. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1650>

ской шкале оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [15], что, по данным литературы, с высокой степенью точности соотносится с критериями мягкого когнитивного снижения [16].

Критериями исключения являлись: обострения хронических соматических заболеваний, тяжелые психические расстройства и эпилепсия.

Условия проведения

В исследовании принимали участие пациенты, обратившиеся в Клинику памяти ПНД № 15 ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» и прошедшие обследование в октябре 2018, в октябре 2019, в мае и октябре 2020 г.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в октябре 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты, включенные в программу Клиники памяти в 2018 и 2019 г., проходили обследование по шкалам MMSE, MoCA, Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), Модифицированной шкале оценки ишемии Хачинского (шкала Хачинского) [18]. В 2020 г. пациентам дополнительно к указанным шкалам предъявлялся опросник «Личный опыт в связи с пандемией COVID-19» для оценки опыта, связанного с новой коронавирусной инфекцией. Текст опросника приведен в приложении (см. опросник «Личный опыт в связи с пандемией COVID-19»).

Исходы исследования

Основной исход исследования. В ходе исследования сравнивались показатели возраста и пола, когнитивного функционирования (шкалы MMSE и MoCA) и эмоциональных нарушений (шкала HADS) у пациентов, обратившихся в Клинику памяти в октябре 2018, в октябре 2019, в мае и октябре 2020 г. Для исключения влияния различного уровня когнитивного функционирования, возраста и пола на эмоциональное состояние пациентов в исследовательских группах дополнительно методом «случай–контроль» проводилось попарное сравнение баллов по подшкалам «Тревога» (HADS-A) и «Депрессия» (HADS-D) шкалы HADS пациентов групп «2018», «2019» и «2020, весна» с группой «2020, осень». Для этого среди групп проводился поиск пар, сопоставимых по возрасту, полу и баллу по шкале MMSE.

Затем проводился анализ вклада когнитивного статуса (баллы по шкалам MMSE и MoCA) и факторов риска в выраженность показателей подшкал тревоги и депрессии шкалы HADS. К факторам риска эмоциональных и когнитивных расстройств относился более старший возраст, балл по шкале Хачинского > 7, дополнительным фактором риска тревожных расстройств являлся женский пол.

Анализ в подгруппах. В группе пациентов «2020, осень» проводился анализ вклада факторов, связанных с пандемией COVID-19, в показатели подшкал тревоги и депрессии HADS. К факторам, связанным с пандемией, относились: демографические показатели; условия проживания; изменения физической и интеллектуальной активности; самооценка физического, психического самочувствия и качества жизни во время пандемии COVID-19, стрессогенных факторов, связанных с пандемией COVID-19. Данные собирались при помощи полуструктурированного опросника «Личный опыт в связи с пандемией COVID-19».

Методы регистрации исходов

Эмоциональные нарушения оценивались с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), которая представляет собой методику самооценки и состоит из семи пунктов, оценивающих тревогу (HADS-A), и семи пунктов, оценивающих депрессию (HADS-D). Баллы от 1 до 7 соответствуют популяционной норме, баллы свыше 8 свидетельствуют об аномально высоком уровне тревоги или депрессии. Пункты шкалы отражают состояние пациента в течение последней недели.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) (суммарный балл — в диапазоне от 0 до 30, где более высокому баллу соответствуют более сохраненные когнитивные функции) разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений. Она представляет собой сокращенный набор методик, оценивающих зрительно-моторную координацию, регулирующие (исполнительные) функции, осведомленность, непосредственное и отсроченное воспроизведение, внимание, речь, абстрактное мышление и ориентацию в пространстве и времени и включает элементы теста соединения точек (TMT-B), теста рисования часов (CDT) и буквенно-цифровых рядов.

Шкала краткой оценки психического состояния (MMSE) представляет собой методику, состоящую из батареи нейропсихологических тестов, оценивающих в баллах когнитивные функции (внимание, запоминание, речь, гнозис, праксис, счет). Суммарный балл — в диапазоне 0–30, где более высокому баллу соответствуют более сохраненные когнитивные функции.

Шкала Хачинского представляет собой методику проведения дифференциального диагноза между сосудистой деменцией (или выраженными когнитивными расстройствами сосудистого генеза) и первичными атрофиями головного мозга на основании сопоставления особенностей течения и клинической картины нейрокогнитивного снижения. Шкала оценивает 12 признаков, оцениваемых в 1 или 2 балла. Сумма баллов > 7 свидетельствует о более высокой вероятности сосудистого генеза расстройства.

Полуструктурированный опросник «Личный опыт в связи с пандемией COVID-19» был разработан авторами настоящего исследования с целью регистрации факторов субъективного благополучия, специфически связанных с условиями пандемии COVID-19.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено комиссией по этике ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ (протокол № 5 от 20 сентября 2020 г.). Пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное добровольное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы XLSTAT Statistical and Data Analysis Solution, Addinsoft (2021) [19]. Описание непрерывных переменных представлено в виде средних значений, диапазонов значений и 95%-х доверительных интервалов (95%-й ДИ). Описание категориальных переменных приведено в виде частот, процентов и 95%-х ДИ для процента. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ проводился в четыре этапа.

На *первом этапе* все группы сравнивались между собой по возрасту и полу, показателям когнитивного функционирования (шкалы MMSE и MoCA) и эмоциональных нарушений (шкала HADS).

На *втором этапе* проводилось попарное сравнение выраженности эмоциональных расстройств по подшкалам HADS-A и HADS-D методом «случай–контроль» у пациентов всех четырех групп, сопоставимых по возрасту, полу и баллу по шкале MMSE. Для сравнения непрерывных переменных между группами использовался однофакторный дисперсионный анализ one-way ANOVA. Во всех случаях, если не указано иначе, использовалась поправка на множественные сравнения по методу Тьюки. Поправка на коварианты проводилась с помощью ковариационного анализа ANCOVA.

На *третьем этапе* проводился анализ вклада когнитивного статуса (баллы по шкале MMSE и MoCA) и факторов риска в формирование эмоциональных расстройств. Для проверки гипотезы о том, что факторы риска и когнитивный статус привносят разный вклад в формирование эмоциональных расстройств, проведен анализ с использованием моделирования путей методом частичных наименьших квадратов (partial least squares path modeling, PLS-PM). В качестве первой латентной переменной в модель включались «Факторы риска» (ФР), общие для эмоциональных и нейрокогнитивных расстройств (манифестные переменные — возраст, пол, балл по шкале Хачинского). Связь между латентной и манифестными переменными рассматривалась в качестве формирующей. Второй латентной переменной являлась переменная «Когнитивные симптомы» (КС), которая отражала манифестные переменные суммарных баллов по шкалам MoCA и MMSE (отражающим тип связи между латентной и манифестными переменными). Третья латентная переменная — «Эмоциональные симптомы» (ЭС), которые находили отражение в манифестных переменных суммарного балла по подшкалам HADS-A и HADS-D. По результатам расчетов регрессионных коэффициентов ФР → КС, ФР → ЭС и КС → ЭС проводилось их сравнение между группами пациентов. Манифестные переменные подвергались стандартизации и взвешиванию. Для анализа использовался метод наименьших квадратов (МНК-регрессия) с межгрупповым *t*-тестом.

На *четвертом этапе* проводился анализ вклада факторов, связанных с пандемией COVID-19, в уровень подшкал тревоги и депрессии HADS у пациентов группы «2020, осень». Для решения этого вопроса проводился анализ методом CR-T-построения классификационных деревьев, где в качестве зависимых переменных выступали суммарные баллы по подшкалам HADS-A и HADS-D, а в качестве предикторов — факторы, ассоциирующиеся с пандемией COVID-19 и вошедшие в опросник «Личный опыт в связи с пандемией COVID-19». Деревья классификации строились с ограничением по минимальному размеру узла $n > 10$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 415 пациентов, которые сформировали четыре группы в зависимости от времени прохождения обследования в Клинике памяти: в группу «2018» вошел 121 человек, «2019» — 114, «2020, весна» — 110, «2020, осень» — 70 человек. Клинико-де-

мографическая характеристика выборки с разделением на группы приведена в табл. 1. Женщины составляли большинство пациентов клиники, их доля в разные годы составляла от 86 до 91,4% пациентов. Пациенты, переболевшие COVID-19, по данным самоотчета, встречались только в группе «2020, осень» ($n = 8$; 11,4%). Распределение по полу и средний возраст не различались между группами ($p > 0,05$). Показатели по шкалам Хачинского, MMSE и MoCA статистически значимо зависели от фактора группы (все $p < 0,01$; см. табл. 1). Во всех попарных сравнениях группа «2020, осень» статистически значимо отличалась от остальных групп и характеризовалась более высокими показателями по шкале MMSE. В сравнении с осенью 2020 г. средняя разница суммарного балла по шкале MMSE составила для 2018, 2019 и весны 2020 г. 0,53 ($p = 0,004$); 0,51 ($p = 0,002$) и 0,49 ($p = 0,003$) соответственно, что указывает на более сохраненные нейрокогнитивные функции у пациентов, обратившихся в Клинику памяти осенью 2020 г. Кроме того, средний суммарный балл по шкале MoCA осенью 2020 г. статистически значимо превышал показатель для осени 2018 г. (разница балла по шкале MoCA составила 0,96; $p = 0,010$), но не отличался при сравнении пациентов, обратившихся осенью 2019 и весной 2020 г., с пациентами, обратившимися осенью 2020 г. (среднее различие суммарного балла — 0,26 ($p = 0,850$) и 0,21 ($p = 0,915$) соответственно).

Основные результаты исследования

Выраженность тревоги и депрессии в исследовательских группах. Выраженность эмоциональных расстройств, оцененных по шкале HADS, не различалась между группами, хотя математические значения показателей в группе «2020, осень» были ниже (см. табл. 1). Наиболее высокая тяжесть по показателям тревоги и депрессии шкалы HADS отмечалась в 2018 г. Осенью 2020 г. наблюдалось снижение показателей тревоги и депрессии по шкале HADS по сравнению с весной 2020 г., средние значения тревоги весной 2020 г. были фактически идентичны значениям 2019 г.

Доли пациентов с пограничным (≥ 8 баллов) и высоким (> 10 баллов) уровнями тревоги и депрессии по шкале HADS не различались в группах «2018», «2019», «2020, весна» и «2020, осень» (см. табл. 1).

Фактор женского пола статистически значимо влиял на выраженность тревоги, но не депрессии ($F = 23,336$; $p < 0,001$ и $F = 0,175$; $p = 0,676$ для тревоги и депрессии соответственно). При этом взаимодействие между полом и группой не обладало статистической значимостью ($F = 0,472$; $p = 0,702$ и $F = 1,505$; $p = 0,213$ соответственно), балл по шкале HADS-A у женщин во всех группах был выше, чем у мужчин. Значения балла по подшкале HADS-A в группах «2018», «2019», «2020, весна» и «2020, осень» у женщин и мужчин составили: 8,105 (7,379; 8,831); 7,615 (6,886; 8,345); 7,550 (6,806; 8,294); 6,922 (5,992; 7,852) и 3,9375 (2,077; 5,798); 4,300 (1,947; 6,653); 5,200 (2,847; 7,553) и 4,167 (1,129; 7,204) соответственно (все $p < 0,01$ для попарных сравнений).

Учитывая различия между группами по шкалам MoCA, MMSE и Хачинского, показатели этих методик были внесены в разные комбинации в качестве ковариант в модель ANCOVA зависимости выраженности баллов HADS-A и HADS-D от группы. Поправка на коварианты (баллы по шкалам Хачинского, и/или MoCA, и/или MMSE) не влияла на значимость различий между группами по подшкалам HADS-A и HADS-D вне зависимости

от проведения поправки на множественные сравнения (табл. 2).

Сравнение групп с применением метода «случай–контроль». Для контроля различий групп по показателям оценки когнитивных функций каждому пациенту из группы «2020,

осень» был подобран соответствующий по полу, возрасту и суммарному баллу по шкалам MMSE и MoCA пациент из групп «2018», «2019» и «2020, весна». Результаты сравнения выраженности тревоги и депрессии, оцененных с помощью шкалы HADS, приведены в табл. 3. Анализ ANOVA

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изученной выборки

Параметр		2018 (n=121)	2019 (n=114)	2020, весна (n=110)	2020, осень (n=70)	Итого (N=415)	Значения статистики
Пол, n (%)	Женский	105 (86,8)	104 (91,2)	100 (90,9)	64 (91,4)	373 (89,9)	$\chi^2=1,821, df=3, 0,610^*$
	Мужской	16 (13,2)	10 (8,8)	10 (9,1)	6 (8,6)	42 (10,1)	
Возраст, лет	Среднее (95%-й ДИ)	74,5 (73,3–75,7)	74,6 (73,5–75,6)	74,8 (73,7–75,8)	73,5 (71,8–75,2)	74,4 (73,8–75,0)	$F=0,614 p=0,606^{**}$
	Диапазон	58–87	62–88	62–88	55–85	55–88	
Шкала Хачинского	Средний балл (95%-й ДИ)	5,438 (5,214–5,662)	5,430 (5,206–5,653)	5,436 (5,211–5,662)	4,571 (4,255–4,887)	5,289 (5,166–5,412)	$F=9,495 p<0,0001^{**}$
	Диапазон	0–8	3–9	3–9	2–8	0–9	
MMSE	Средний балл (95%-й ДИ)	25,901 (25,702–26,100)	25,921 (25,771–26,072)	25,936 (25,784–26,088)	26,429 (26,197–26,660)	26,005 (25,913–26,096)	$F=5,834 p=0,001^{**}$
	Диапазон	23–28	23–27	23–27	24–28	23–28	
MoCA	Средний балл (95%-й ДИ)	21,380 (21,015–21,746)	22,088 (21,687–22,488)	22,136 (21,727–22,546)	22,343 (21,861–22,825)	21,937 (21,732–22,142)	$F=4,229 p=0,006^{**}$
	Диапазон	18–25	18–25	18–25	18–25	18–25	
HADS-A	Средний балл (95%-й ДИ)	7,554 (6,785–8,323)	7,325 (6,623–8,026)	7,336 (6,614–8,058)	6,686 (5,839–7,532)	7,287 (6,910–7,663)	$F=0,751 p=0,522^{**}$
	Диапазон	0–20	0–17	0–17	0–19	0–20	
HADS-D	Средний балл (95%-й ДИ)	6,347 (5,684–7,010)	6,675 (6,098–7,253)	6,655 (6,069–7,240)	6,357 (5,572–7,142)	6,520 (6,201–6,840)	$F=0,310 p=0,818^{**}$
	Диапазон	0–17	0–14	0–14	0–14	0–17	
Пациенты с баллом по HADS-A >7 баллов, n (%)		52 (43,0)	56 (49,1)	54 (49,1)	27 (38,6)	189 (45,5)	$\chi^2=2,841 df=3 p=0,417^*$
Пациенты с баллом по HADS-A >10 баллов, n (%)		34 (28,1)	23 (20,2)	23 (20,9)	10 (14,3)	90 (21,7)	$\chi^2=5,380 df=3 p=0,146^*$
Пациенты с баллом по HADS-D >7 баллов, n (%)		41 (33,9)	47 (41,2)	45 (40,9)	24 (34,3)	157 (37,8)	$\chi^2=2,178 df=3 p=0,536^*$
Пациенты с баллом по HADS-D >10 баллов, n (%)		18 (14,9)	12 (10,5)	11 (10,0)	9 (12,9)	50 (12,0)	$\chi^2=1,641 df=3 p=0,650^*$

* χ^2 — тест Пирсона.

** ANOVA.

Таблица 2. Сравнение эффекта группы на баллы HADS-A и HADS-D в основной модели ANOVA и моделях с ковариантами ANCOVA

Модель	Подшкала тревоги (HADS-A)		Подшкала депрессии (HADS-D)	
	F	p	F	p
Группа	0,300	0,826	0,268	0,849
Группа*MMSE	0,267	0,849	0,286	0,835
Группа*MMSE*MoCA	0,212	0,888	0,175	0,913
Группа*MoCA	0,235	0,872	0,158	0,924
Группа*Шкала Хачинского	0,445	0,721	0,931	0,426
Группа*Шкала Хачинского*MMSE	0,405	0,749	0,948	0,417
Группа*Шкала Хачинского*MMSE*MoCA	0,356	0,785	0,733	0,533
Группа*Шкала Хачинского*MoCA	0,383	0,765	0,713	0,545

Таблица 3. Сравнение показателей подшкал HADS-D и HADS-A в группах, сопоставимых по возрасту, полу и суммарному баллу по шкале MMSE

№ сравнения	Группа	n	Среднее	Стандартная ошибка среднего	95%-й ДИ	Различие	p
HADS-D							
1	2018	39	6,846	0,553	5,75–7,94	0,103	1,000
	2020, осень. Сопоставимый контроль с 2018 г.	39	6,949	0,553	5,86–8,04		
2	2019	30	6,900	0,631	5,66–8,14	1,000	0,872
	2020, осень. Сопоставимый контроль с 2019 г.	30	5,900	0,631	4,66–7,14		
3	2020, весна	29	6,862	0,642	5,60–8,13	0,690	0,974
	2020, осень. Сопоставимый контроль с весной 2020 г.	29	6,172	0,642	4,91–7,44		
HADS-A							
4	2018	39	7,590	0,627	6,35–8,83	0,231	1,000
	2020, осень. Сопоставимый контроль с 2018 г.	39	7,359	0,627	6,12–8,60		
5	2019	30	7,000	0,715	5,59–8,41	0,103	1,000
	2020, осень. Сопоставимый контроль с 2019 г.	30	6,700	0,715	5,29–8,11		
6	2020, весна	29	7,172	0,728	5,74–8,61	0,300	1,000
	2020, осень. Сопоставимый контроль с весной 2020 г.	29	7,069	0,728	5,63–8,50		

112

с попарным сравнением баллов по подшкалам HADS-A и HADS-D между группой «2020, осень» и сопоставленными с ними пациентами из групп «2018», «2019» и «2020, весна» не выявил статистически значимых различий.

Вклад факторов риска и когнитивной дисфункции в формирование эмоциональных расстройств. Анализ моделирования путей продемонстрировал низкую способность моделей в отношении прогноза эмоционального состояния на основании факторов риска (возраст, пол, балл по шкале Хачинского) и когнитивных симптомов (значения баллов по шкалам MoCA и MMSE) — все коэффициенты $r < 0,7$ (рис. 1).

Попарное сравнение коэффициентов МНК-регрессии между группами (табл. 4) не выявило значимых различий в регрессионных коэффициентах путей, за исключением пути «Факторы риска → Эмоциональное состояние» для групп «2018» и «2019» и путей «Факторы риска → Эмоциональное состояние» и «Когнитивные симптомы → Эмоциональное состояние» для групп «2018» и «2020, весна».

Таким образом, единственной группой, которая отличалась от других по регрессионным коэффициентам путей между факторами риска и эмоциональными расстройствами, оказалась группа, набранная осенью 2018 г.

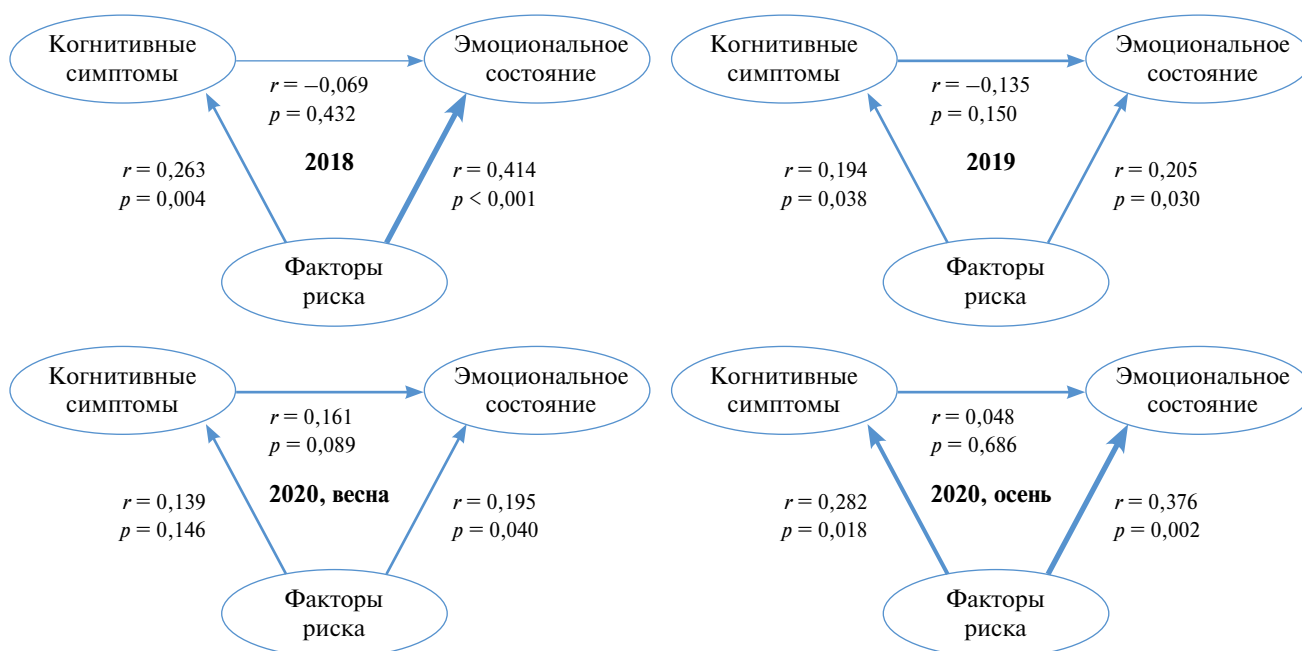


Рис. 1. Диаграммы анализа моделирования путей связи между факторами риска, когнитивными и эмоциональными симптомами в разных группах пациентов

Примечание. Толщина стрелок отражает регрессионный коэффициент.

Таблица 4. Межгрупповые различия регрессионных коэффициентов в анализе моделирования путей связи между факторами риска, когнитивными и эмоциональными симптомами в разных группах пациентов

Группа	Путь	2018		2019		2020, весна	
		Различие коэффициента	<i>p</i>	Различие коэффициента	<i>p</i>	Различие коэффициента	<i>p</i>
2019	Факторы риска → Когнитивные симптомы	0,069	0,554	—	—	—	—
	Факторы риска → Эмоциональное состояние	0,210	0,050*	—	—	—	—
	Когнитивные симптомы → Эмоциональное состояние	0,204	0,119	—	—	—	—
2020, весна	Факторы риска → Когнитивные симптомы	0,124	0,297	0,055	0,683	—	—
	Факторы риска → Эмоциональное состояние	0,219	0,030*	0,009	0,950	—	—
	Когнитивные симптомы → Эмоциональное состояние	0,230	0,050*	0,026	0,842	—	—
2020, осень	Факторы риска → Когнитивные симптомы	0,019	0,861	0,088	0,584	0,143	0,396
	Факторы риска → Эмоциональное состояние	0,038	0,782	0,172	0,178	0,181	0,178
	Когнитивные симптомы → Эмоциональное состояние	0,116	0,347	0,088	0,545	0,114	0,416

* Достоверные различия регрессионных коэффициентов при $p \leq 0,05$.

Дополнительные результаты исследования

Вклад факторов, связанных с пандемией COVID-19, в показатели HADS-A и HADS-D осенью 2020 г. Регрессионные деревья классификации зависимости баллов по шкалам HADS-A и HADS-D представлены на рис. 2. Изменение интеллектуальной активности (с сторону ее снижения) и воспринимаемые трудности получения медицинской помощи ассоциировались с более высоким баллом по шкале HADS-A. Ухудшение физического здоровья и уменьшение личного общения были связаны с более высокими баллами по шкале HADS-D. Клинически выраженные изменения эмоционального состояния отмечались только в отношении тревоги, которая зависела от фактора изменения интеллектуальной активности — HADS-A 8,11 (7,03; 9,19).

Нежелательные явления

В силу неинтервенционного характера исследования нежелательные явления в ходе его проведения не оценивались.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Гипотеза о том, что выраженность эмоциональных расстройств у пациентов с мягким когнитивным снижением в 2020 г. вследствие пандемии COVID-19 выше, чем в 2018 и 2019 гг., за счет наличия в 2020 г. дополнительных стрессогенных факторов, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции, не подтвердилась. Осенью 2020 г. в период пандемии у пациентов Клиники памяти выраженность тревожных и депрессивных расстройств, оцениваемых по суммарным баллам по под-

шкалам тревоги и депрессии шкалы HADS, не отличалась в сравнении с осенью 2018, осенью 2019 и весной 2020 г.

Обсуждение основного результата исследования

Данное исследование, насколько нам известно, является первым, которое с использованием единой методологии сравнивает уровни тревоги и депрессии у пациентов с МСІ в разные временные периоды до и после начала пандемии COVID-19.

Результаты сравнения выраженности тревоги и депрессии с поправкой на суммарные баллы по методикам оценки когнитивных функций MMSE и MoCA, а также по шкале Хачинского свидетельствуют о том, что тяжесть и вероятная природа когнитивных нарушений (сосудистая или атрофическая) не влияли на выраженность тревожных и депрессивных проявлений. Это противоречит известным данным о влиянии тревожных и депрессивных расстройств на когнитивные функции людей старшего возраста [8], хотя стоит учитывать, что в исследованиях традиционно оценивается влияние симптомов тревоги и депрессии на когнитивные функции, а не наоборот [20]. Однако с точки зрения нейробиологических процессов связь между эмоциональными и специфическими когнитивными нарушениями при МСІ должна быть двусторонней [21].

Более того, в нашем исследовании не выявлено различий между группами 2018, 2019 и 2020 гг. по выраженности показателей тревоги и депрессии при сравнении сопоставимых по полу, возрасту и когнитивным расстройствам популяций пациентов, отобранных по принципу «случай—контроль». То есть пациенты, обращавшиеся в клинику в разные годы, не различались по выраженности тревоги и депрессии, оцененной по шкале HADS,

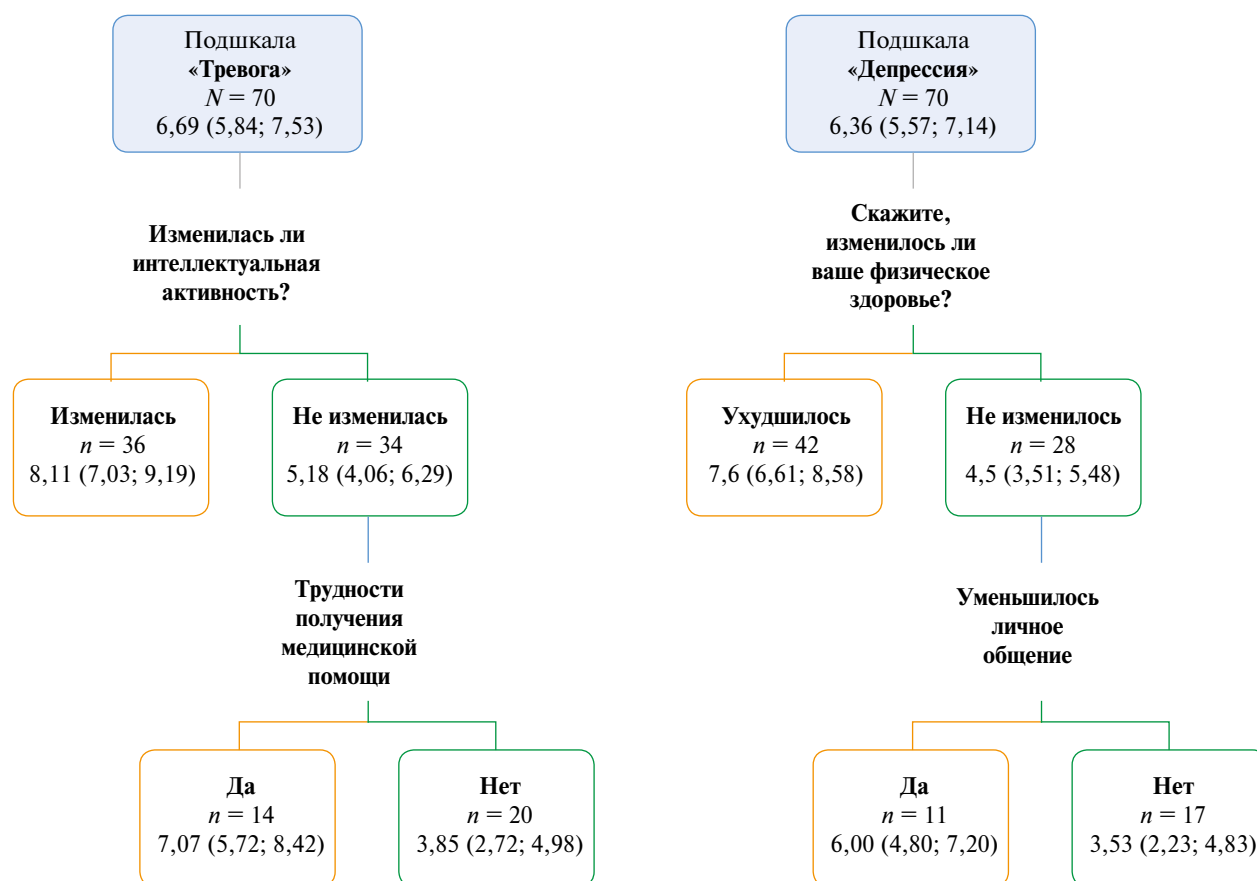


Рис. 2. Регрессионные деревья классификации зависимости балла по подшкалам HADS-A и HADS-D от факторов, ассоциирующихся с условиями пандемии COVID-19

и значения баллов по методикам оценки когнитивных функций не влияли на эти различия.

Выявленное статистически значимое влияние фактора пола на тяжесть тревожных расстройств при отсутствии эффекта взаимодействия между полом и группой свидетельствует о том, что у женщин стабильно с одинаковой закономерностью для разных годов тяжесть симптомов тревоги была выше, чем у мужчин. Это соответствует известным данным о более высоких показателях по шкале HADS-A у женщин [22].

Примечательно, что в изученной выборке, несмотря на стрессогенные факторы, связанные с пандемией COVID-19, наблюдалось даже некоторое снижение (статистически недостоверное) средних показателей тревоги в сравнении с предшествующими периодами. Похожие данные получили китайские исследователи при изучении психологического влияния обстановки, сопутствующей пандемии COVID-19, на пациентов Клиники памяти. Они не обнаружили значимой обеспоеченности пациентов с нейрокогнитивными расстройствами эпидемической ситуацией, а клинически выраженные уровни тревоги и депрессии выявлены соответственно у 22,9 и 18,6% обследованных [23], что сопоставимо с результатами нашего исследования (14,3 и 12,9% соответственно).

Такие результаты могут быть связаны с тем, что у пациентов с МСИ нарушены обработка эмоциональных стимулов [24] и осознание эмоций, в том числе тревоги [25]. В связи с тем что в нашем исследовании для оценки эмоционального состояния пациентов использовался инструмент субъективной оценки (HADS), есть вероятность, что благополучный эмоциональный про-

филь является результатом низкой способности участников исследования осознавать отрицательные эмоции и реагировать на стрессогенные факторы окружающей среды путем формирования осознаваемых тревожных реакций.

Выраженность эмоциональных расстройств, по данным литературы, зависит как от общих биологических факторов риска, так и от модифицирующего влияния фактора когнитивной дисфункции [10]. Одним из предположений данного исследования являлось то, что если возникает сильный внешний модифицирующий фактор, предрасполагающий к формированию тревожных и депрессивных состояний, такой как пандемия COVID-19, то это косвенным образом повлияет на вклад когнитивного и биологического факторов в формирование эмоциональных расстройств. Проведенный с этой целью анализ моделирования путей не выявил различий коэффициентов регрессии путей, связывающих биологические и когнитивные факторы с эмоциональными расстройствами, при сравнении групп «2020, осень», «2020, весна», «2019» и «2018». Это может являться дополнительным косвенным свидетельством того, что выраженность эмоциональных расстройств у пациентов с МСИ в 2020 г. не была подвержена искажающим влияниям внешних обстоятельств, произошедших в 2020 г. Вместе с тем коэффициенты путей в модели были незначительными, что указывает на наличие других факторов, лучше объясняющих вариабельность тревожных и депрессивных симптомов.

Для оценки влияния факторов, связанных с пандемией COVID-19, в группе «2020, осень» был проведен анализ зависимости тяжести тревожных и депрессивных

симптомов от широкого круга переменных методом классификационных деревьев. По его результатам показано, что осенью 2020 г. наиболее значимым фактором риска в отношении тревоги явился фактор изменения (снижения) интеллектуальной активности, а протективным фактором в отношении восприятия тревоги — сохранение прежнего уровня интеллектуальной активности. В отношении депрессии наиболее значимый вклад приносил самоотчет об изменении физического здоровья, восприятие ухудшения которого выступало фактором, ассоциирующимся с повышением тяжести депрессивных симптомов.

Тем не менее к трактовке этих результатов следует относиться с осторожностью ввиду возможной двусторонней направленности соотношений между интеллектуальной активностью и тревогой, восприятием изменения физического здоровья и депрессией. Снижение интеллектуальной активности может являться наиболее хорошо воспринимаемым узлом порочного круга удержания тревоги, но может быть и причиной, и следствием изменения интеллектуальной активности [26].

Наконец, находкой данного исследования явилось то, что осенью 2020 г. у обратившихся в Клинику памяти пациентов с мягким когнитивным снижением в среднем отмечались более сохраненные когнитивные показатели и меньшая представленность сосудистых знаков. Это может быть одним из следствий ограничительных мер, когда пациенты с наиболее выраженными когнитивными расстройствами в период пандемии не обращаются за специализированной помощью. На высокую вероятность этой причины указывают и результаты других исследований, в которых докладывалось, что после начала пандемии обращаемость пациентов с нейрокогнитивными расстройствами в Клинику памяти значимо снизилась [27, 28], а ученые из Испании в период ограничений, связанных с пандемией, зарегистрировали резкое снижение общего числа обращений пациентов с любыми психическими расстройствами [29].

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений, которые могли оказать влияние на полученные результаты.

Во-первых, на достоверность результатов работы мог оказать влияние выбранный дизайн поперечного исследования вследствие систематической ошибки при сравнении несопоставимых групп, на что указывают выявленные межгрупповые различия по показателям шкал MMSE и MoCA. Ограничительные меры в связи с пандемией COVID-19 весной и осенью 2020 г. могли привести к искажению отбора. В сложившихся условиях контингент пациентов, обращающихся в Клинику памяти, мог измениться — наиболее уязвимая категория пациентов могла отказаться от посещения клиники. Этот фактор мог явиться причиной более благополучного когнитивного профиля в группе «2020, осень» и отсутствия пациентов с субклиническими проявлениями тревоги и депрессии.

Во-вторых, в качестве инструментов оценки эмоционального состояния и факторов, связанных с пандемией COVID-19, в исследовании использовались шкалы и опросники на основе самоотчета пациентов, что указывает на необходимость осторожной трактовки полученных результатов.

Стоит также учитывать, что большую часть выборки составили женщины, что, с одной стороны, является репрезентативным для контингента Клиник памяти,

а с другой — может оказывать влияние на результаты исследования и ограничивать их экстраполяцию.

Заключение

Пандемия COVID-19 — мощный стрессогенный фактор с прогнозируемым отрицательным влиянием на психическое здоровье, в особенности уязвимых групп населения, к которым относятся люди старшего возраста. Эмоциональные нарушения, уменьшение интеллектуальной, физической, социальной активности являются факторами риска развития когнитивного снижения у людей старшего возраста, в ситуации пандемии COVID-19 влияние всех этих факторов усугубляется. В связи с этим представляется актуальным изучить уровень эмоциональных нарушений и факторов, влияющих на эмоциональное состояние пациентов с MCI, в условиях пандемии COVID-19 в сравнении с периодом до пандемии.

У пациентов Клиники памяти с MCI осенью 2020 г. не выявлено различий по выраженности тревоги и депрессии по сравнению с весной 2020 г. и осенью 2018–2019 гг. вне зависимости от контроля дополнительных факторов (баллы по шкалам Хачинского, MoCA, MMSE). Не обнаружено различий во вкладе факторов риска (возраст, пол, сосудистые и атрофические факторы когнитивного снижения) и когнитивной дисфункции в формирование эмоциональных расстройств в сравнении с предыдущими годами. При этом показано, что по сравнению с периодами до пандемии обращаться за помощью в Клинику памяти стал более сохраненный в отношении когнитивных функций контингент пациентов. Определено, что субъективное восприятие снижения интеллектуальной активности выступает основным предиктором тревоги, а самооценка ухудшения соматического здоровья является основным фактором риска усиления депрессивных симптомов.

Таким образом, результаты настоящего исследования можно использовать для коррекции факторов, которые могут приводить к повышению выраженности тревожных и депрессивных симптомов у лиц с MCI в условиях пандемии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ 20-04-60546.

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

Участие авторов. О.А. Карпенко — разработка концепции исследования, написание текста, редактирование статьи на этапе подготовки к публикации; Т.С. Сюняков — разработка концепции исследования, проведение статистического анализа данных, написание текста статьи; Н.Г. Осипова — набор пациентов и проведение исследований по шкалам и опросникам, участие в разработке концепции статьи; В.Б. Савилов — набор пациентов и проведение исследований по шкалам и опросникам, участие в разработке концепции статьи; М.В. Курмышев — разработка дизайна исследования, подбор методик, редактирование текста статьи; Г.П. Костюк — разработка концепции и дизайна статьи, редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gaebel W, Lukies R, Stricker J. COVID-19: consequences for mental health and the use of e-Mental health options. *Consortium Psychiatricum*. 2020;1(1):3–7. doi: <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-1-3-7>
2. Karpenko OA, Syunyakov TS, Kulygina MA, et al. Impact of COVID-19 pandemic on anxiety, depression and distress – online survey results amid the pandemic in Russia. *Consortium Psychiatricum*. 2020;1(1):8–20. doi: <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20>
3. Rozanov VA, Semenova NV, Vuks AJ, et al. Suicides in the COVID-19 Pandemic – Are We Well Informed Regarding Current Risks and Future Prospects? *Consortium Psychiatricum*. 2021;2(1):32–39. doi: <https://doi.org/10.17816/CP56>
4. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Santabárbara J, Lipnicki DM, Villagrasa B, et al. Anxiety and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Maturitas*. 2019;119:14–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.10.014>
6. Liew TM. Subjective cognitive decline, anxiety symptoms, and the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):107.
7. Weisenbach SL, Boore LA, Kales HC. Depression and cognitive impairment in older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(4):280–288. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0278-7>
8. Dotson VM, Szymkowicz SM, Kirton JW, et al. Unique and interactive effect of anxiety and depressive symptoms on cognitive and brain function in young and older adults. *J Depress Anxiety*. 2014;(Suppl 1):22565. doi: <https://doi.org/10.4172/2167-1044.S1-003>
9. Au B, Dale-McGrath S, Tierney MC. Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2017;35:176–199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.005>
10. Gallagher D, Fischer CE, Iaboni A. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: an update on prevalence, mechanisms, and clinical significance. *Can J Psychiatry*. 2017;62(3):161–169. doi: <https://doi.org/10.1177/0706743716648296>
11. Di Santo SG, Franchini F, Filiputti B, et al. The Effects of COVID-19 and Quarantine Measures on the Lifestyles and Mental Health of People Over 60 at Increased Risk of Dementia. *Front Psychiatry*. 2020;11:578628. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.578628>
12. Lara B, Carnes A, Dakterzada F, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Spanish patients with Alzheimer’s disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol*. 2020;27(9):1744–1747. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.14339>
13. Liu KY, Howard R, Banerjee S, et al. Dementia wellbeing and COVID-19: Review and expert consensus on current research and knowledge gaps. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(11):1597–1639. doi: <https://doi.org/10.1002/gps.5567>
14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–198. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
15. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
16. Zaudig M. A new systematic method of measurement and diagnosis of “mild cognitive impairment” and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria. *Int Psychogeriatr*. 1992;4(Suppl 2):203–219. doi: <https://doi.org/10.1017/s1041610292001273>
17. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
18. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol*. 1980;7(5):486–488. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.410070516>
19. Addinsoft. XLSTAT statistical and data analysis solution. New York, USA; 2021. Available from: <https://www.xlstat.com>
20. Курмышев М.В., Савилов В.Б., Костюк Г.П. Тревожно-депрессивные расстройства у лиц пожилого возраста с явлениями когнитивного снижения // *Психическое здоровье*. — 2019. — № 9. — С. 25–35. [Kurmyshev MV, Savilov VB, Kostyuk GP. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva u lic pozhilogo vozrasta s yavleniyami kognitivnogo snizheniya. *Psichicheskoe zdorov’e*. 2019;9:25–35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2019.09.25-35>
21. Sturm VE, Yokoyama JS, Seeley WW, et al. Heightened emotional contagion in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease is associated with temporal lobe degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(24):9944–9949. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1301191110>
22. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциация с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т. 86. — № 12. — С. 53–60. [Shal’nova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, i dr. Rasprostranennost’ trevogi i depressii v razlichnyh regionah Rossijskoj Federacii i ee associacii s social’no-demograficheskimi faktorami (po dannym issledovaniya ESSE-RF). *Terapevicheskij Arhiv*. 2014;12:53–60. (In Russ.)] Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-trevogi-i-depressii-v-razlichnyh-regionah-rossiyskoj-federatsii-i-ee-assotsiatsii-s-sotsialno-demograficheskimi> (accessed: 12.07.2021).
23. Yuan S, Zhang W, Lü W, et al. The psychological impact on patients with memory disorders and their caregivers during COVID-19. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(8):2317–2325. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01911-1>
24. Elferink MW, van Tilborg I, Kessels RP. Perception of emotions in mild cognitive impairment and Alzheimer’s dementia: does intensity matter? *Transl Neurosci*. 2015;6(1):139–149. doi: <https://doi.org/10.1515/tnsci-2015-0013>
25. Gigi A, Papirovit M. Association of Anxiety Awareness with Risk Factors of Cognitive Decline in MCI. *Brain Sci*. 2021;11(2):135. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci11020135>
26. Сюняков Т.С., Вельтишев Д.Ю. Рекуррентная депрессия и когнитивные функции: анализ взаимосвязи // *Современная терапия психических расстройств*. — 2018. — № 4. — С. 18–30. [Syunyakov TS, Vel’tishchev DYU. Rekurrentnaya depressiya i kognitivnye funkcii: analiz vzaimosvyazi. *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv*. 2018;(4):18–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2018.47.21786>
27. Ousset PJ, Vellas B. Viewpoint: Impact of the COVID-19 Outbreak on the Clinical and Research Activities of Memory Clinics: An Alzheimer’s Disease Center Facing the Covid-19 Crisis. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(3):197–198. doi: <https://doi.org/10.14283/jpad.2020.17>
28. Benaque A, Gurruchaga MJ, Abdelnour C, et al. Dementia Care in Times of COVID-19: Experience at Fundació ACE in Barcelona, Spain. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):33–40. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-200547>
29. Carrasco JP, Herraiz B, Sanchez LO, et al. COVID-19 lockdown influence in the psychiatric emergencies: Drastic reduction and increase in severe mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2021;14(2):117–118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2021.05.002>

116

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карпенко Ольга Анатольевна [Olga A. Karpenko, MD, PhD]; **адрес:** 117152, Москва, Загородное шоссе, д. 2
[address: 2, Zagorodnoe shosse, 117152, Moscow, Russia]; **e-mail:** drkarpenko@gmail.com, **SPIN-код:** 9600-0688,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0958-0596>

Сюняков Тимур Сергеевич, к.м.н. [Timur S. Syunyakov, MD, PhD]; **e-mail:** sjunja@bk.ru, **SPIN-код:** 7629-5309,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601>

Осипова Наталья Геннадьевна [Natalia G. Osipova]; **e-mail:** nata.osipoff@yandex.ru

Савилов Виктор Борисович [Viktor B. Savilov, MD]; **e-mail:** vsavilov@mail.ru

Курмышев Марат Витальевич, к.м.н. [Marat V. Kurmyshev, MD, PhD]; **e-mail:** 5086773@mail.ru,
SPIN-код: 7335-0243, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7354-7216>

Костюк Георгий Петрович, д.м.н., профессор [Georgy P. Kostyuk, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** kgr@yandex.ru,
SPIN-код: 3424-4544, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Опрос «Личный опыт в связи с пандемией COVID-19»

1. Пол Мужской Женский
2. (Сколько вам лет?) Возраст (лет) _____
3. Укажите, пожалуйста, с кем вы проживаете
 - Я живу вдвоем с супругом
 - Я живу со своей семьей, включая детей старше 17 лет
 - Я живу со своей семьей, включая детей младше 17 лет
 - Я живу со своей семьей, включая старших родственников
 - Я живу один (одна) (Как давно и почему?)
 - Я живу со своей семьей, включая детей старше 17 лет и старших родственников
 - Я живу со своей семьей, включая детей младше 17 лет и старших родственников
 - Другое:
4. Достаточно ли вам личного пространства в месте, где вы проживаете?
Укажите свои жилищные условия
 - Отдельный дом
 - Квартира
 - Комната (коммуналка)
5. Семейное положение
 - Состою в браке (в том числе в гражданском)
 - Не состою в браке
 - Вдова/вдовец
6. Кто помогает вам в быту (в ведении домашнего хозяйства)?
Отметьте все подходящие ответы.
 - Я сам(а) справляюсь
 - Мне помогают родственники
 - Мне помогает соработник
 - Мне помогает наемный помощник
 - Мне никто не помогает, но помощь мне нужна
7. Какое у Вас образование?
 - Среднее
 - Среднее специальное
 - Высшее
8. Вы на пенсии или еще работаете
 - Работаю
 - Не работаю
9. Если у вас была работа до (карантина) пандемии, изменилась ли ваша работа вследствие (карантина) пандемии COVID-19
 - Формат работы изменился, и я работаю удаленно
 - Формат работы не изменился, и я работаю из дома, как и прежде
 - Формат работы не изменился, и я хожу на работу
 - Работа временно приостановлена, но я получаю зарплату
 - Меня уволили в связи с нынешней ситуацией
 - Я не работаю
 - Работа временно приостановлена, зарплату я не получаю
10. Изменилась ли ваша интеллектуальная активность во время (карантина) пандемии?
 - Не изменилась
 - Уменьшилась
 - Увеличилась

11. Если ваша интеллектуальная активность уменьшилась, укажите причину:

Отметьте все подходящие ответы.

- Нет настроения
- Ухудшилось самочувствие
- Ограничились возможности из-за изоляции
- Другое:

12. Укажите свое увлечение (хобби), если оно имеется _____

13. Есть ли у вас возможность заниматься своим хобби во время пандемии?

- Да, я занимаюсь им также как раньше
- Нет, я не имею возможности сейчас им заниматься
- Частично занимаюсь

14. Как (карантин) пандемия повлиял на ваше общение с другими людьми?

Отметьте все подходящие ответы.

- Увеличилось общение по телефону, скайпу и прочим формам связи?
- Уменьшилось общение по телефону, скайпу и прочим формам связи?
- Изменений нет
- Уменьшилось личное общение
- Увеличилось личное общение

15. Скажите изменилось ли ваше физическое здоровье? Охарактеризуйте, пожалуйста, состояние вашего физического здоровья

- Мое физическое здоровье не изменилось
- Мое физическое здоровье ухудшилось

16. Изменилось ли ваше психологическое состояние в связи с карантином и самоизоляцией? Опишите, пожалуйста, состояние вашего психического здоровья

- Мое психическое здоровье не изменилось
- Мое психическое здоровье ухудшилось

118

17. Что вы можете сказать о своем личном опыте с коронавирусом?

- Я был заражен коронавирусом
- Я был госпитализирован в связи с коронавирусом
- Мой близкий человек был заражен коронавирусом
- Мой близкий человек был госпитализирован из-за коронавируса
- Кто-то, кого я знаю, умер от коронавируса
- Я никак не сталкивался с коронавирусом

18. Можете ли вы оценить уровень своего дискомфорта в связи с эпидемией коронавируса, по шкале от 0 до 10, где 0 — это комфорт, а 10 — это максимальный дискомфорт?

Отметьте, пожалуйста, деление на данной шкале, соответствующее уровню вашего морального дискомфорта, уровня стресса в течение последней недели

- | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| нет дистресса
(дискомфорта) | | | | | максимально
возможный дистресс | | | | |

19. Укажите, пожалуйста, что из перечисленного послужило причиной дистресса. Отметьте ответ «Да» или «Нет» по каждому пункту

	Да	Нет
Риск заражения COVID-19		
Трудности получения медицинской помощи, не связанной с коронавирусом		
Здоровье близких людей		
Взаимодействие с родственниками		
Нарушение планов		
Нахождение в самоизоляции		
Ваш дискомфорт связан с финансовыми проблемами в настоящем?		
Ваш дискомфорт связан с ожиданием финансовых проблем в будущем?		

20. Изменилось ли качество вашей жизни во время карантина и самоизоляции?

- Качество моей жизни не изменилось
- Качество моей жизни улучшилось
- Качество моей жизни ухудшилось

21. Уточните, пожалуйста, что больше всего повлияло на изменение качества жизни?

А.А. Ширяев, Р.С. Акчурин,
В.П. Васильев, Д.М. Галяутдинов, Э.Е. Власова,
С.К. Курбанов, В.Ю. Зайковский

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова,
Москва, Российская Федерация

Результаты коронарного шунтирования с использованием микрохирургической техники и эндартерэктомии при диффузном поражении коронарных артерий

Обоснование. Среди кандидатов на коронарное шунтирование (КШ) возросло число пациентов с диффузным поражением (ДП) коронарного русла с ожидаемыми худшими результатами. Это повышает требования к технике и предполагает применение сложных реконструкций — коронарной эндартерэктомии (КЭАЭ) и пролонгированных анастомозов с артериями диаметром менее 1,5 мм. Достаточной доказательной базы и общепринятых рекомендаций по хирургическому лечению этой категории больных нет. **Цель исследования** — оценить эффективность КШ у больных с ДП при использовании эндартерэктомии и без нее и сравнить ее с эффективностью реваскуляризации у больных с локальным типом поражения. **Методы.** В 2010–2017 гг. выполнено 2927 КШ, 1276 из них — КШ при ДП коронарных артерий (КА). Сформирована исследуемая группа пациентов, которым в ходе операции была выполнена КЭАЭ (группа 1, $n = 116$). Методом псевдорандомизации отобраны две равновеликие контрольные группы: из больных с ДП, оперированных без КЭАЭ (группа 2, $n = 116$), и больных с локальным поражением КА, оперированных стандартно (группа 3, $n = 116$). КШ выполнялось с использованием искусственного кровообращения и микрохирургической техники. Проведен сравнительный анализ госпитальных и отдаленных результатов, время наблюдения составило 60 (42; 74) мес, максимально до 8 лет. Конечные точки — смертность от всех причин и кардиальная, инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, повторная реваскуляризация. **Результаты.** В группе 1 частота периоперационных инфарктов миокарда была значимо выше в сравнении с группами 2 и 3 (6,9% против 0,7 и 0,7% соответственно, $p < 0,05$), госпитальная летальность во всех группах имеет сопоставимые значения ($p = 0,444$). В отдаленном периоде частота рецидива стенокардии в исследуемой группе не имеет достоверных различий по сравнению с обеими контрольными группами ($p = 0,418$). У больных с рецидивами стенокардии достоверно более частыми причинами дисфункции шунта явилось использование аутоветны по сравнению с внутренней грудной артерией (57,5 против 12,1%; $p < 0,05$; ОШ = 9,82; 95%-й ДИ: 3,24–29,79), а также тяжесть поражения целевой КА больше 4 баллов по шкале «индекса диффузного поражения» (60,9 против 41,6%; $p < 0,05$; ОШ = 2,13; 95%-й ДИ: 1,13–4,24). **Заключение.** КЭАЭ сопровождается высоким риском развития периоперационного инфаркта миокарда, при этом не увеличивает частоту летальных исходов на госпитальном этапе и частоту неблагоприятных событий в отдаленном периоде. Использование КЭАЭ следует рассматривать при невозможности формирования анастомозов другим способом. Использование прочих коронарных реконструкций демонстрирует высокую эффективность при диффузном поражении КА, сопоставимую с хирургическим лечением при локальном типе поражения КА.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, диффузное поражение, микрохирургия коронарных артерий, эндартерэктомия

Для цитирования: Ширяев А.А., Акчурин Р.С., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е., Курбанов С.К., Зайковский В.Ю. Результаты коронарного шунтирования с использованием микрохирургической техники и эндартерэктомии при диффузном поражении коронарных артерий. *Вестник РАМН.* 2022;77(2):119–130. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1282>

Обоснование

Совершенствование хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС) как основной причины смертности — одна из важных современных задач медицины. Реальным путем решения этой задачи, а значит, расширения показаний к эффективным операциям у тяжелых пациентов является использование прецизионной техники и реконструктивного шунтирования коронарных артерий (КА).

Микрохирургическая техника впервые была применена в коронарном шунтировании (КШ) хирургами США в 1980-х годах, они получили наилучшие результаты при использовании микрохирургии и маммарокоронарного шунтирования [1, 2]. В России коронарная микрохирургия применяется с 1985 г., наиболее значительный опыт накоплен в отделе сердечно-сосудистой хирургии НМИЦ кардиологии Минздрава России [3].

Постоянный рост числа эндоваскулярных вмешательств на КА и новые возможности длительной клинической стабилизации больных ИБС при лечении современными медикаментами привели к постепенному изменению профиля пациентов, направляемых на КШ [4]. В последние годы мы констатируем значительное увеличение среднего возраста больных; на порядок увеличился поток пациентов со множественными стентированиями в анамнезе; гораздо большей стала доля больных с длительным течением сахарного диабета (СД). В итоге большинством сегодняшних кандидатов на КШ являются больные с множественными и протяженными окклюзиями, диффузными дистальными поражениями и «плохим» периферическим коронарным руслом, ранее считавшихся неоперабельными [5]. Это обуславливает повышенные требования к технике вмешательств и предполагает прежде всего применение микрохирургии.

При хирургической реваскуляризации у пациентов с диффузными дистальными поражениями ожидаются прогностически неблагоприятные результаты, что является следствием неполной реваскуляризации [6]. В этих случаях стандартное шунтирование часто становится невыполнимым и хирургам приходится прибегать к сложным реконструкциям: коронарным эндартерэктомиям (КЭАЭ) и формированию пролонгированных анастомозов с артериями малого диаметра. Большинство ранее проведенных исследований сравнивают результаты КШ с КЭАЭ и без КЭАЭ в неоднородных группах пациентов, отмечая, что худшие результаты в группах КЭАЭ могут быть объяснены большей долей пациентов преклонного возраста, их более тяжелым кардиальным статусом и коморбидностью [7].

До настоящего времени не сформировался консенсус по оценке и терминологии диффузных коронарных поражений для кардиохирургической практики. Если применять критерии, разработанные на основании ангиографии, то к категории диффузных поражений КА будет отнесено значительное количество хирургических пациентов. В существующих шкалах риска кардиохирургических вмешательств нет учета особенностей морфологии поражения, также нет и клинических рекомендаций по этой проблеме [8, 9].

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности КШ у больных с диффузным вариантом поражения при использовании эндартерэктомии и без нее и сопоставить ее с эффективностью стандартного КШ у больных с локальным типом поражения.

Методы

Дизайн исследования

Исследование является одноцентровым сравнительным ретроспективным с использованием псевдорандомизации. Из 2927 больных, подвергшихся КШ в 2010–2017 гг., отобрано 2299, отвечающих критериям соответствия, 1276 из них классифицированы как больные с диффузным поражением КА.

В 154 случаях из 1276 в связи с протяженным поражением целевой КА была выполнена вынужденная КЭАЭ; из них исключено 38 больных с тяжелой сопутствующей патологией, способной повлиять на ближайший и отдаленный прогноз. Таким образом сформировалась исследуемая группа (группа 1, $n = 116$). Из числа оставшихся 724 больных с диффузным поражением, оперированных без КЭАЭ, после такого же исключения сформирована контрольная группа (группа 2). Кроме того, исследованием была предусмотрена вторая контрольная группа из числа 1459 больных, не имеющих признаков диффузного поражения КА и оперированных стандартно (группа 3). С целью минимизации систематической ошибки и сопоставления исходных параметров выполнено компьютерное уравнивание методом псевдорандомизации (propensity score matching, PSM) — выполнена последовательная псевдорандомизация между первой и второй группами, а затем — между первой и третьей. Этот метод позволил сформировать равновеликие контрольные группы (группы 2 и 3, $n = 116$) с минимальным отклонением исходных параметров.

A.A. Shiryaev, R.S. Akchurin, V.P. Vasiliev, D.M. Galyautdinov,
E.E. Vlasova, S.K. Kurbanov, V.Y. Zaikovskii

National Medical Research Centre of Cardiology Named after Academician E.I. Chazov,
Moscow, Russian Federation

Results of CABG Using Microsurgical Technique and Endarterectomy for Diffuse Lesions of the Coronary Arteries

Background. The number of patients (pts) with diffuse lesions among coronary artery bypass grafting (CABG) candidates has increased; they are expected to have worse results. Complex reconstructions, such as coronary endarterectomy (CEAE) and prolonged anastomoses with arteries less than 1.5mm in diameter, are being used more often. There is no sufficient evidence data and accepted guidelines for surgical treatment of this most complicated category of pts. **Aim** — to evaluate the effectiveness of CABG with and without endarterectomy in pts with diffuse lesion and compare it with standard CABG in pts with local lesion. **Materials and methods.** In 2010–2017 CABG were performed in 2.927 pts. 1276 had diffuse coronary artery disease and in 154 cases the surgeon was forced to perform CEAE. After excluding 38 pts with comorbidities, the study group was formed (group 1, $n = 116$). We selected 2 equally large control groups with propensity score matching: from pts with diffuse lesion operated without CEAE (group 2, $n = 116$) and pts with local lesion operated as standard (group 3, $n = 116$). Cardiopulmonary bypass and microsurgical techniques were used. Hospital and long-term (up to 8 years; median follow-up of 60 (42; 74) months results were compared. The endpoints were all-cause and cardiac mortality, myocardial infarction (MI), angina recurrence and repeated revascularization. **Results.** In group 1 the frequency of perioperative MI was significantly higher compared to groups 2 and 3 (6.9% vs 0.7 and 0.7% resp, $p < 0.05$) Hospital mortality was comparable in groups ($p = 0.444$). In the long-term period, the angina recurrence frequency was insignificantly lower in both control groups compared with the study group ($p = 0.418$). Autovenous grafts had significantly more dysfunctions compared with the internal thoracic artery grafts in symptomatic pts (57.5 versus 12.1%, $p < 0.05$; odds ratio OR = 9.82; 95% CI: 3.24–29.79). Also the severity of the “target” coronary artery lesion > 4 points scaled by the “diffuse lesion index” were more frequent cause of graft dysfunction in this group (60.9 versus 41.6%; $p < 0.05$; OR = 2.13; 95% CI: 1.13–4.24). **Conclusion.** Coronary endarterectomy is related to the high risk of perioperative myocardial infarction, while do not significantly increase the hospital mortality and adverse events in the long-term period. It should be considered to use coronary endarterectomy when there is no other option for surgery. The using of other adjunctive techniques demonstrate high efficiency in patients with diffuse lesions of the coronary arteries, comparable to surgery in patients with local lesion.

Keywords: diffuse coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, microsurgery of coronary arteries, coronary endarterectomy

For citation: Shiryaev AA, Akchurin RS, Vasiliev VP, Galyautdinov DM, Vlasova EE, Kurbanov SK, Zaikovskii VY. Results of CABG Using Microsurgical Technique and Endarterectomy for Diffuse Lesions of the Coronary Arteries. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(2):119–130. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1282>

Критерии соответствия

Критерии включения: стабильная ИБС, стенокардия II–IV функционального класса (ФК), изолированное первичное КШ у больных с диффузным поражением КА. Определение диффузного поражения КА формировалось по данным анализа предоперационной коронарографии двумя независимыми экспертами и интраоперационного подтверждения этой оценки. Критериями диффузного поражения КА считали совокупность признаков по классификации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации по проблемам сердца (АСС/АНА) (длина атеросклеротического поражения достигает 2 см и более) и Syntax (малый (< 2 мм) диаметр сосуда на протяжении 75% сегмента артерии дистальнее стеноза независимо от наличия или отсутствия атеросклеротического поражения этого участка). Для оценки выраженности диффузного поражения КА дополнительно использованы канадская шкала количественной оценки степени распространенности коронарного атеросклероза (Graham index) и разработанный и внедренный в нашем отделе индекс диффузного поражения (ИДП) КА (пример см. рис. 1) [10, 11].

Критерии исключения: инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 1,5 мес до операции, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 40%, тяжелая сопутствующая патология в виде злокачественных новообразований, хронической болезни почек 3-й стадии и более (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/м² по СКД–ЕП), хронической обструктивной болезни легких умеренной стадии и более (II–IV по классификации GOLD), грубого неврологического дефицита. Помимо этого, из исследования исключены пациенты с сочетанными и перенесенными операциями на сердце, с гемодинамически значимым стенозом брахиоцефальных артерий и показанием к каротидной реваскуляризации, а также больные, отказавшиеся от контрольного обследования на отдаленном этапе.

Для снижения влияния технических факторов в исследовании не включены операции, выполненные без ИК, так как при этой методике полная реваскуляризация и коронарная эндартерэктомия не проводились.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (руководитель отдела — академик РАН, д.м.н., профессор Р.С. Акчурин).

Продолжительность исследования

Исследование осуществлялось с января 2018 г. по декабрь 2019 г. Значения клинических параметров оценивались до операции, при выписке и ежегодно после операции в течение максимум 8 лет.

Описание медицинского вмешательства

Операции проведены под эндотрахеальной анестезией при умеренной гипотермии (34 °С) с искусственным кровообращением (ИК) и холодной медикаментозной кардиopleгией раствором Консол (Consol). Для дистальных анастомозов использовали микрохирургическую технику, нити 8–9/0 с иглами 6,5 мм. Всем больным для шунтирования бассейна передней нисходящей артерии (ПНА) использована левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА), правая внутренняя грудная артерия (ПВГА) применялась по показаниям у пациентов моложе 60 лет без ожирения и СД, лучевые артерии использовали при отсутствии пригодных аутовенозных трансплантатов из больших подкожных вен нижних конечностей.

Во всех случаях применялась тактика полной реваскуляризации в соответствии с международными рекомендациями (шунтирование всех пораженных эпикардиальных сосудов диаметром более 1,5 мм), а также полной анатомической реваскуляризации (шунтирование и/или

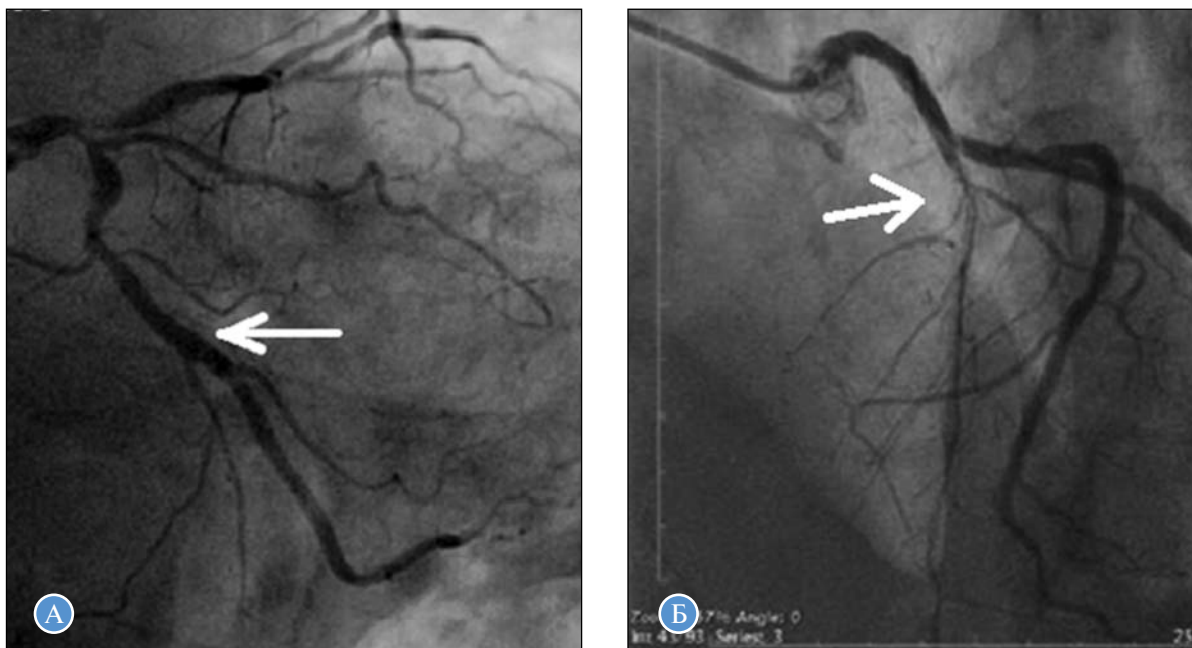


Рис. 1. Примеры расчета индекса диффузного поражения (ИДП): А — артерия тупого края является доминантной (0 баллов) в бассейне ОА, нет признаков коронароатеросклероза дистальнее стеноза (0 баллов) и диаметр сосуда более 2 мм (0 баллов), поэтому ИДП равен нулю; Б — передняя нисходящая артерия, у которой ИДП равен 9, диаметр артерии — менее 1 мм (3 балла), стенозирующий атеросклероз на всем протяжении (3 балла), сосуд является редуцированным (3 балла)

реконструкция минимум одного сосуда в каждой зоне кровоснабжения основных трех коронарных ветвей независимо от тяжести поражения артерии: КЭАЭ при полной протяженной окклюзии или кальцинозе, анастомозы с артериями до 0,5 мм диаметром). У пациентов с диффузным поражением при предоперационном планировании и после интраоперационной ревизии КА принимали решение о дальнейшей хирургической тактике и технике выполнения КШ: необходимости КЭАЭ, шунтирования дистальных отделов мелких КА и пролонгированных анастомозов с пластикой шунтом.

В раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших эндартерэктомию, при замедлении темпа кровотечения по дренажам (< 100 мл/ч) назначалась комбинированная двойная антитромботическая терапия: антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 75–100 мг/сут) и антикоагулянтная терапия инфузией нефракционированным гепарином под контролем уровня активированного частичного тромбопластинового времени (целевые значения — 60–85 с) с переходом на варфарин под контролем международного нормализованного отношения (целевые значения — 2,0–3,0) на срок до 6 мес. У остальных больных использовалась стандартная постоянная монотерапия ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–100 мг/сут, в раннем послеоперационном периоде в течение 2–4 сут до активизации дополнительно вводился эноксапарин в дозе 0,5 мг/кг 2 р./сут с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. При выписке из стационара всем больным назначалась гиполипидемическая терапия, а также терапия ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при сопутствующей артериальной гипертензии или хронической сердечной недостаточности, подавляющему большинству назначались бета-блокаторы.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Конечным основным исходом исследования установлена «твердая» конечная точка в виде смертности от всех причин. В качестве «суррогатных» конечных точек приняты инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация и верифицированный возврат стенокардии.

Дополнительные исходы исследования. Отдельно проведен анализ особенностей диффузных поражений КА, изучена распространенность и тяжесть диффузного поражения по ИДП при различных вариантах конструкций дистальных анастомозов. Проведен анализ результатов шунтографии, в качестве конечной точки принята несостоятельность шунта.

Анализ в подгруппах

Сформирована подгруппа больных с диффузным поражением КА с возвратом стенокардии.

Методы регистрации исходов

Летальный исход устанавливался на госпитальном этапе, а в случае смерти в отдаленные сроки указывался со слов родственников. Диагноз периперационного инфаркта миокарда (ПИМ) выставлялся при повышении уровня сердечного тропонина (сТn) более чем в 10 раз или повышении уровня МВ фракции креатинфосфокиназы более чем в 5 раз в течение первых 48 ч после выполнения КШ. Обязательным дополнительным критерием было наличие соответствующих инструментальных признаков повреждения миокарда в виде данных электрокардиограммы (ЭКГ) (элевация сегмента ST,

снижение амплитуды зубца R, последующее формирование патологического зубца Q, как минимум, в двух отведениях или вновь появившаяся блокада левой ножки пучка Гиса), подтвержденных эхокардиографией, свидетельствующей о появлении новой зоны нарушенной локальной сократимости или ангиографически документированной новой окклюзии шунта или нативной КА. Диагноз перенесенного инфаркта миокарда в отдаленные сроки выставлялся на основании данных анамнеза и контрольной эхокардиографии. Повторная реваскуляризация указывалась в случае выполнения ЧКВ. Возврат стенокардии диагностировался в отдаленные сроки в случае положительного результата контрольной нагрузочной пробы (стресс-эхокардиография). В случае подтверждения возврата стенокардии проводилась ангиография с целью визуализации шунтов, несостоятельность шунта устанавливалась при его окклюзии или наличии стеноза более 70%.

Этическая экспертиза

Право на проведение обследования юридически закреплялось информированным письменным согласием пациента. Протокол обследования пациентов был обсужден на ученом совете Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова и одобрен независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России от 30 января 2018 г. № 1/340 (тема НИР № 81). Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Статистический анализ

Принцип расчета размера выборки. Все статистические анализы были разработаны для проверки нулевой гипотезы о том, что результаты КШ в группах после не будут достоверно отличаться, несмотря на использование сопутствующей КЭАЭ. Предварительный расчет выборки выполнен с учетом мощности исследования 80% и уровнем значимости 0,05. На основании данных предыдущих исследований стандартизованная разность установлена на уровне 0,42. Объем выборки рассчитан по формуле Лера, количество больных для каждой группы составило не менее 91, суммарно для трех групп — не менее 273 больных.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку проводили при помощи статистического пакета прикладных программ SPSS 26.0 (IBM, США) и MS Excel 2010 (США). Первым этапом с целью формирования исследуемых групп выполнена псевдорандомизация, с помощью которой получены сопоставимые по исходным клинико-демографическим и ангиографическим параметрам группы. Перед началом анализа количественных данных проводилась их проверка на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова–Смирнова). При распределении, близком к нормальному, переменные представлены в виде среднего арифметического (*M*) и стандартного (*SD*) отклонения, а при существенном отклонении от нормального распределения использовали медиану (*Me*) и интерквартильный размах (*Q1–Q3*). Для клинически значимых эффектов рассчитывали отношение шансов (ОШ) с его 95%-м доверительным интервалом (ДИ). При сравнении двух

независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни или параметрический критерий Стьюдента. При сравнении трех независимых групп использовались непараметрический критерий Краскела–Уоллиса и параметрический дисперсионный анализ (ANOVA). Для сравнения долей в двух и более независимых группах использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Для изучения корреляционных связей применяли ранговый непараметрический метод Спирмена или параметрический метод Пирсона. Выживаемость и «свободу» от возврата стенокардии в отдаленном периоде оценивали с помощью метода Каплана–Мейера, для сравнения изучаемых клинических результатов между группами — лог-ранк тест (log-rank test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

При анализе исходных характеристик статистически значимых различий по основным демографическим, клиническим и ангиографическим параметрам не отмечалось (табл. 1). Выраженность атеросклеротического поражения КА была ожидаемо выше в группе диффузного поражения (табл. 2).

Основные результаты исследования

По объективным причинам сложные реконструкции и анастомозы с мелкими сосудами значительно чаще использовались при диффузных поражениях (табл. 3, 4). Композитные и секвенциальные шунты в группах диф-

Таблица 1. Характеристики больных после псевдорандомизации

Характеристика	Группа 1 (n=116)	Группа 2 (n=116)	Группа 3 (n=116)	p
Возраст, годы, $M \pm SD$	65,2 \pm 8,7	63,4 \pm 8,3	64,8 \pm 8,1	0,214
Мужской пол, n (%)	93 (80,2)	94 (81,0)	88 (75,8)	0,584
ИМТ (кг/м ²), $M \pm SD$	28,5 \pm 4,5	28,5 \pm 3,5	28,2 \pm 4,2	0,871
Стенокардия II ФК по CCS, n (%)	11 (9,5)	6 (5,1)	8 (6,9)	0,441
Стенокардия III–IV ФК по CCS, n (%)	99 (85,3)	106 (91,5)	100 (86,2)	0,320
Безболевая ишемия миокарда, n (%)	6 (5,2)	4 (3,4)	8 (6,9)	0,495
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	64 (55,2)	61 (52,6)	59 (50,9)	0,803
Фракция выброса левого желудочка, $M \pm SD$	57,4 \pm 4,9	57,4 \pm 4,7	57,7 \pm 4,8	0,839
Артериальная гипертензия, n (%)	102 (87,9)	105 (90,5)	101 (87,1)	0,693
Сахарный диабет, n (%)	32 (27,6)	36 (29,3)	27 (27,6)	0,945
Дислипидемия, n (%)	78 (67,2)	82 (70,1)	81 (69,9)	0,839
ХОБЛ, n (%)	13 (11,2)	12 (10,3)	16 (13,8)	0,698
Курение в анамнезе, n (%)	49 (42,2)	48 (41,4)	49 (42,2)	0,988
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	34 (29,3)	33 (28,4)	38 (32,8)	0,747
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	11 (9,5)	10 (8,6)	8 (6,9)	0,768
СКФ, $M \pm SD$ (мл/мин)	82,7 \pm 12,3	85,9 \pm 14,8	84,6 \pm 15,2	0,182
ХСН I–II ФК по NYHA, n (%)	18 (15,5)	13 (11,2)	14 (12,1)	0,627
STS score, медиана (Q1–Q3)	0,8 (0,6–1,0)	0,8 (0,6–1,0)	0,8 (0,7–1,1)	0,476

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ФК — функциональный класс; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Характеристики поражения коронарных артерий

Характеристика	Группа 1 (n=116)	Группа 2 (n=116)	Группа 3 (n=116)	p
Двухсосудистое поражение, n (%)	4 (3,4)	2 (1,7)	5 (4,3)	0,609
Трехсосудистое поражение, n (%)	112 (96,6)	114 (98,3)	111 (95,7)	0,609
Стеноз ствола ЛКА, n (%)	48 (41,4)	46 (39,7)	46 (39,7)	0,790
ЧКВ в анамнезе, n (%)	19 (16,4)	19 (16,4)	14 (12,1)	0,568
Graham Index	28,8 \pm 3,1	27,3 \pm 2,6	11,6 \pm 2,1	$p < 0,001$
Syntax Score > 32, n (%)	92 (79,1)	85 (73,3)	84 (72,4)	0,417
Syntax Score, $M \pm SD$	36,8 \pm 6,3	35,6 \pm 5,7	34,2 \pm 5,8	$p^{12}=0,209$ $p^{13}<0,001$ $p^{23}=0,040$
Средний ИДП КА при ДП	5,9 \pm 1,2	4,5 \pm 0,8		$p^{12}<0,001$
Средний ИДП КА без ДП	1,7 \pm 0,8	1,7 \pm 0,8	1,6 \pm 0,8	0,462

Примечание. ЛКА — левая коронарная артерия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ИДП — индекс диффузного поражения; ДП — диффузное поражение.

Таблица 3. Характеристики тактики операций

Характеристика	Группа 1 (n=116)	Группа 2 (n=116)	Группа 3 (n=116)	p
Использование ЛВГА — ПНА, n (%)	112 (96,6)	116 (100)	115 (99,1)	0,072
Использование ПВГА, n (%)	3 (2,6)	4 (3,4)	3 (2,6)	0,150
Всего дистальных анастомозов, n	494	491	438	—
Среднее количество дистальных анастомозов, n, M±SD	4,3±0,8	4,2±0,6	3,8±0,5	p ¹² =0,952 p ¹³ <0,001 p ²³ <0,001
Секвенциальные анастомозы, Y-образные анастомозы, n анастомозов (%)	69 (14,4)	39 (8,4)	18 (4,1)	p ¹² =0,003 p ¹³ <0,001 p ²³ =0,016
Дистальное шунтирование КА<1,5 мм, пролонгированная ангиопластика, n анастомозов (%)	82 (16,6)	194 (39,5)	0	<0,001
КЭАЭ, n анастомозов (%)	161 (32,6)	0	0	—
Множественная КЭАЭ, n пациентов (%)	35 (30,2)	0	0	—

Примечание. ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия; ПВГА — правая внутренняя грудная артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия; КА — коронарная артерия; КЭАЭ — коронарная эндартерэктомия.

Таблица 4. Ангиографические характеристики пациентов с диффузным поражением коронарной артерии перед коронарным шунтированием и соответствующие им хирургические тактики

Метод формирования анастомоза	Количество анастомозов	Значение ИДП
Секвенциальное коронарное шунтирование	108	3,3±0,3
Пролонгированная шунтопластика	276	4,7±0,6
Коронарная эндартерэктомия	161	6,4±0,7
Стандартные анастомозы	450	1,6±0,5

Примечание. ИДП — индекс диффузного поражения.

фузного поражения (группы 1 и 2) применялись в 2–4 раза чаще, чем при операциях у пациентов из группы локального поражения (группа 3).

При анализе госпитальных результатов операции была выполнена количественная оценка интраоперационных параметров с дальнейшим изучением клинических госпитальных результатов. Длительность периода ишемии миокарда, искусственного кровообращения, а также объем операционной дренажной аутогемотрансфузии были выше в группе 1, что объяснялось технической сложностью выполнения КЭАЭ и проводимой антикоагуляцией. Большой объем операции обусловил более тяжелый послеоперационный период с увеличением количества рестернотомий и потребности в кардиотониках (табл. 5). При проведении КЭАЭ в группе 1 выявлено достоверно большее количество ПИМ в сравнении с обеими контрольными группами: 6,9; 0,9 и 0,9% ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между группами по уровню наиболее значимого показателя успеха хирургического лечения — госпитальной летальности — не выявлено: 2,6; 0,9 и 0,9% в группах 1, 2 и 3 соответственно ($p = 0,444$). При субанализе больных группы 1 выявлено, что множественная эндартерэктомия вносила наибольший вклад в развитие ПИМ (13,3 против 4,7%) и летальных исходов (3,3 против 2,3%). У пациентов со множественными эндартерэктомиями диагностировано пять случаев ПИМ (всего их восемь), из них три и явились причиной госпитальной смертности группы 1; при патологоанатомическом исследовании были выявлены тромбозы шунтов и нативных КА. Вместе с тем заслуживает внимания тот факт, что в четырех из восьми случаев ПИМ группы 1 все шунты и анастомозы оказа-

лись проходимыми, в том числе в зоне эндартерэктомии. Учитывая недостаточное для адекватного статистического анализа количество наблюдений, вопрос о целесообразности множественных эндартерэктомий нуждается в дальнейшем изучении.

У больных с диффузным поражением отмечалась более высокая частота впервые зарегистрированной фибрилляции предсердий, однако статистическая достоверность не была достигнута. Неврологические осложнения в группе 2 отмечены у двух пациентов; оба имели отягощенный церебральный анамнез (перенесенный ранее инсульт). В остальном различий по госпитальным результатам нет (см. табл. 5).

При анализе результатов в отдаленном периоде 17 больных были исключены из исследования: 5 вошло в число умерших на госпитальном этапе, еще 12 отказались от дальнейшего участия в исследовании. Из оставшихся 331 доступными для контакта и получения информации о клиническом результате оказались 308 больных, что составило 93,1%. Медиана наблюдения составила 60 (42; 74) мес (табл. 6).

В группе больных, перенесших КШ в сочетании с КЭАЭ, несколько выше была частота возврата стенокардии (26,0% против 19,8 и 17,9%), а также смертность — как от всех причин (7,3% против 3,8 и 3,8%), так и кардиальная (4,2% против 1,9 и 1,9%), однако статистически значимых различий не отмечено ($p = 0,272$; 0,414 и 0,507 соответственно). Частота развития ИМ (4,2% против 4,7 и 4,7%; $p = 0,823$) и количество повторных реваскуляризаций (8,3% против 8,9 и 11,3%; $p = 0,700$) в трех группах были очень близки. «Свобода» от возврата стенокардии и выживаемость отражены на графике с помощью

Таблица 5. Госпитальные результаты

Характеристика	Группа 1 (n=116)	Группа 2 (n=116)	Группа 3 (n=116)	p
Периоперационный ИМ, n (%)	8 (6,9)	1 (0,9)	1 (0,9)	$p^{12}=0,018$ $p^{13}=0,018$ $p^{23}=1,000$
Госпитальная летальность, n (%)	3 (2,6)	1 (0,9)	1 (0,9)	0,444
ОНМК, n (%)	0	2 (1,7)	0	0,136
Острая почечная недостаточность, n (%)	1 (0,9)	3 (2,6)	5 (4,3)	0,262
Впервые зарегистрированный пароксизм ФП, n (%)	33 (28,4)	33 (28,4)	21 (18,1)	$p^{12}=1,000$ $p^{13}=0,063$ $p^{23}=0,063$
Послеоперационная аутогемотрансфузия, мл, $M\pm SD$	526±92	423±28	394±35	<0,001
Рестернотомии (кровотечения), n (%)	4 (3,5)	5 (4,3)	2 (1,7)	0,511
Использование донорской эритроцитарной массы, n (%)	24 (20,7)	17 (14,6)	10 (8,6)	$p^{12}=0,229$ $p^{13}=0,010$ $p^{23}=0,152$
Потребность в кардиотониках, n (%)	32 (27,6)	12 (10,3)	13 (11,2)	$p^{12}<0,001$ $p^{13}=0,002$ $p^{23}=0,833$
Длительность ИК, медиана (Q1; Q3)	106 (90; 120)	80 (71; 88)	75 (65; 88)	$p^{12}<0,001$ $p^{13}<0,001$ $p^{23}=0,461$
Ишемия миокарда при ИК, медиана (Q1; Q3)	67 (57; 75)	51 (44; 61)	50 (42; 58)	$p^{12}<0,001$ $p^{13}<0,001$ $p^{23}=0,681$

Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ФП — фибрилляция предсердий; ИК — искусственное кровообращение.

Таблица 6. Отдаленные результаты, n (%)

Клинический результат	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=106)	Группа 3 (n=106)	p
Рецидив стенокардии	25 (26,0)	21 (19,8)	19 (17,9)	0,272
Инфаркт миокарда	4 (4,2)	5 (4,7)	5 (4,7)	0,823
Повторные вмешательства	8 (8,3)	9 (8,6)	12 (11,3)	0,700
Смертность от всех причин	7 (7,3)	4 (3,8)	4 (3,8)	0,414
Кардиальная летальность	4 (4,2)	2 (1,9)	2 (1,9)	0,507

метода Каплана–Мейера (рис. 2, 3), различия не были статистически значимыми.

Дополнительные результаты исследования

При отдельном изучении той части больных с диффузным поражением, у которых верифицирован рецидив стенокардии и/или зафиксированы кардиальные события ($n = 46$; 22,8%), мы использовали данные выполненных ангиографических исследований, предоставленные больным или его родственниками. В случае если ангиография не проводилась, было рекомендовано плановое исследование. С учетом умерших ($n = 5$), отказавшихся от ангиографии ($n = 2$) и имевших противопоказания к введению контраста ($n = 5$), ангиография в отдаленном периоде проведена 34 больным из 39 выживших на момент опроса (82,9%): 18 — из группы КШ с КЭАЭ и 16 — из группы КШ без КЭАЭ. Суммарно изучена функция 146 дистальных анастомозов: 113 — с аутовеной и 33 — с ЛВГА.

67 (45,9%) шунтов было окклюзировано, характеристика поражения и особенности оперативного вме-

шательства представлены в табл. 7. Большую часть окклюзированных шунтов — 25/67 (37,3%) — составили шунты к ПКА; большинство из них (64,0%) сформировано с одномоментным выполнением КЭАЭ или коронарной шунтопластики, все они были аутовенозными. Окклюзия шунта к ПНА диагностировалась редко — 4/34 (11,8%), в трех случаях в качестве шунта использовалась ЛВГА и в одном — аутовена. Два шунта имели стеноз более 70%, оба были шунтированы к артерии тупого края без использования реконструктивных вмешательств. Таким образом, суммарно получено 69 шунтов, функция которых расценена как несостоятельная.

С целью оценки влияния используемого трансплантата, исходной тяжести атеросклероза и вида вмешательства на функцию шунтов мы выполнили дополнительный анализ, в котором разделили несостоятельные ($n = 69$) и состоятельные ($n = 77$) шунты (табл. 8). Частота дисфункции аутоартериальных (ЛВГА) шунтов равнозначна в случае КШ после проведенной эндартерэктомии или без нее — 14,3 и 11,5% соответственно; $p > 0,05$. Такой же результат получен при сравнении функции аутовен:

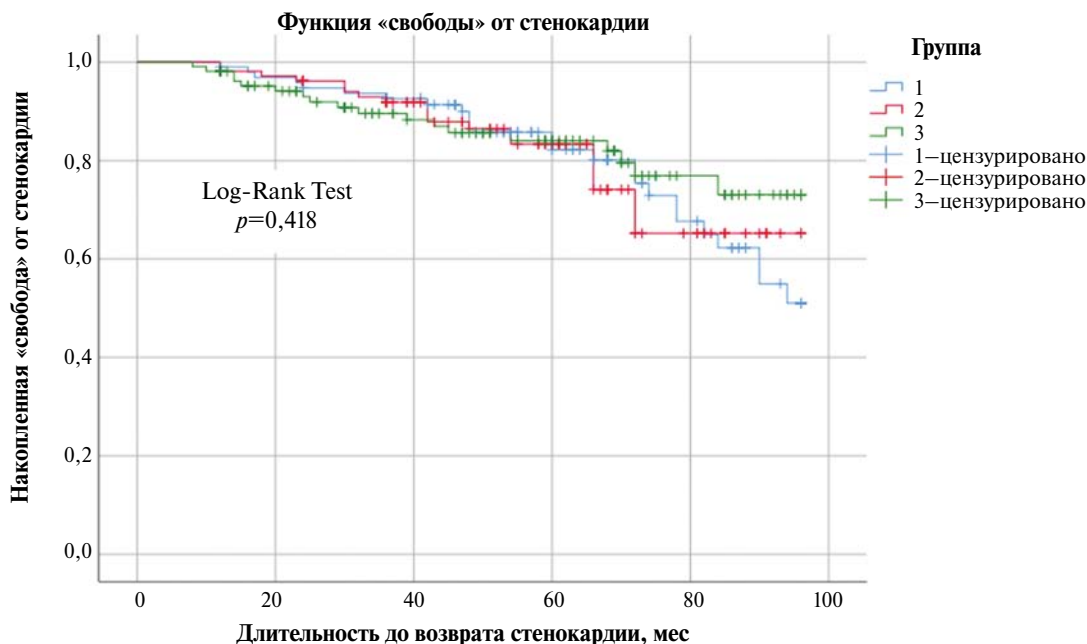


Рис. 2. Кривая Каплана—Мейера по «свободе» от возврата стенокардии

126

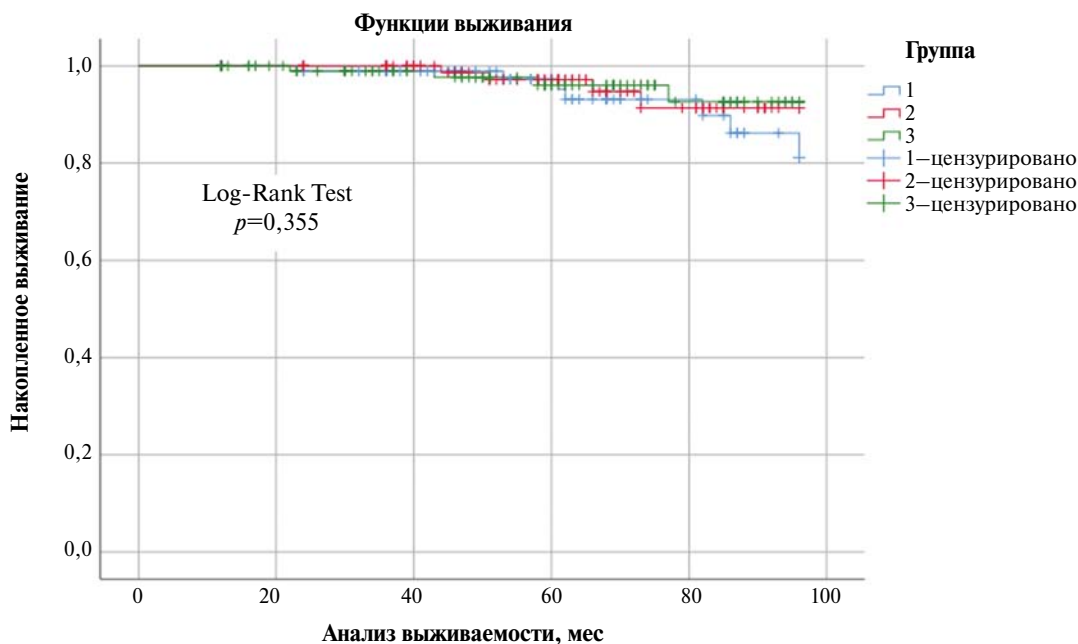


Рис. 3. Кривая Каплана—Мейера по выживаемости

Таблица 7. Характеристика поражения и особенностей первичной реконструкции коронарной артерии у больных с дисфункцией шунта

Область несостоятельного шунта	Количество	Тип анастомоза или реконструкции КА при КШ	Средний ИДП целевых КА
К правой коронарной артерии и ее ветвям	7	Эндартерэктомия	7,0±1,0
	9	КА $d < 1,5$ мм	5,8±0,8
	9	Стандартные анастомозы	2,2±1,4
К огибающей артерии, ее ветвям и интермедиарной артерии	2	Эндартерэктомия	7,5±0,7
	9	КА $d < 1,5$ мм	5,4±0,8
	11	Стандартные анастомозы	2,9±0,8
К передней нисходящей артерии и ее ветвям	2	Эндартерэктомия	7,0
	9	КА $d < 1,5$ мм	5,4±0,5
	9	Стандартный анастомоз	3,0±0,9

Примечание. КА — коронарная артерия; КШ — коронарное шунтирование; ИДП — индекс диффузного поражения.

Таблица 8. Состоятельность шунтов при диффузном поражении, *n* (%)

Функция шунта	После коронарной эндартерэктомии (<i>n</i> =24)		Без коронарной эндартерэктомии (<i>n</i> =122)	
	ЛВГА (<i>n</i> =7)	Аутовена (<i>n</i> =17)	ЛВГА (<i>n</i> =26)	Аутовена (<i>n</i> =96)
Состоятельная	6 (85,7)	7 (41,2)	23 (88,5)	41 (42,7)
Несостоятельная	1 (14,3)	10 (58,8)	3 (11,5)	55 (57,3)

Примечание. ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия.

при их анастомозировании с КА после КЭАЭ частота дисфункции составила 41,2%, без КЭАЭ — 42,7%; $p > 0,05$. Среди больных с диффузным вариантом поражения и возвратом стенокардии проведен анализ факторов, ассоциированных с частотой дисфункции шунтов. Такими факторами оказались использование в качестве кондуита аутоуовен (57,5 против 12,1%; $p < 0,05$; ОШ = 9,82; 95%-й ДИ: 3,24–29,79) и тяжелое поражение целевой КА с высоким (> 4) значением ИДП (60,9 против 41,6%; $p < 0,05$; ОШ = 2,13; 95%-й ДИ: 1,13–4,24).

Нежелательные явления

При анализе полученных данных нежелательных явлений не зарегистрировано.

Обсуждение

Резюме основного результата обсуждения

Изучение госпитальных результатов операций КШ в клинически сопоставимых группах выявило достоверное увеличение количества периоперационных инфарктов миокарда, при этом госпитальная летальность в группах была сопоставимой, что представляется нам крайне важным результатом, позволяющим говорить о высокой эффективности и безопасности операции в группе больных с диффузным поражением КА. При оценке отдаленных результатов отмечено, что частота рецидивов стенокардии после эндартерэктомии несколько превышает таковую у больных двух контрольных групп, и это недостоверное различие формируется преимущественно за счет группы больных с наиболее тяжелым диффузным поражением КА, перенесших множественную КЭАЭ. Важным результатом явились сопоставимая частота возврата стенокардии и отдаленная выживаемость у больных как с диффузным, так и с локальным поражением, тенденции в различии не отмечались. Анализ дисфункции шунтов в отдаленном периоде продемонстрировал влияние классического фактора — использования в качестве шунта аутоуовены. Кроме того, статистически значимым фактором, влияющим на несостоятельность шунтов, оказалось высокое значение (> 4 баллов) ИДП для целевой КА.

Обсуждение основного результата исследования

В наши дни кардиохирурги в своей ежедневной практике решают проблему «трудного» коронарного русла и его диффузного дистального поражения. Операции при диффузных поражениях КА достоверно больше по объему и длительности ишемии миокарда, чем при локальном атеросклерозе, и требуют использования сложных коронарных реконструкций. С практической точки зрения разработка информативной количественной шкалы поражения дистального русла, имеющей прогности-

ческое значение, представляется очень важной и востребованной.

В настоящем исследовании применялись наиболее признанные ангиографические способы оценки: для общей характеристики КА — SYNTAX score; для диффузного поражения — шкала, разработанная М. Graham, и шкала, разработанная в нашем отделе, обозначенная как ИДП. Наиболее информативен для задач коронарной хирургии оказался ИДП целевых сосудов, который с высокой достоверностью демонстрирует степень поражения коронарного русла ($4,7 \pm 0,9$ и $3,9 \pm 0,9$ в группах 1 и 2 с ДП и $1,5 \pm 0,4$ в группе 3 — без ДП; $p < 0,001$), а также предполагает возможные тактические решения по шунтированию (секвенциальные анастомозы при низких значениях, пролонгированная пластика — при средних и эндартерэктомия — при высоких значениях ИДП). Особая роль отводится наиболее агрессивному методу реконструкции — КЭАЭ, как правило, используемой при тяжелых коронарных поражениях, когда кардиохирург констатировал практическое отсутствие адекватного просвета сосуда, необходимого для анастомоза [12].

В крупных метаанализах последних лет показано, что эндартерэктомия ухудшает ближайшие результаты операции КШ по показателям летальности (повышает почти в 2 раза) и инфаркта миокарда, в связи с этим хирурги стали внимательнее изучать показания к этому вмешательству. Отмечено, что группы больных, которым выполняли эндартерэктомию, были представлены более тяжелыми случаями по сравнению с группами больных с изолированным коронарным поражением [7, 13]. Крупнейшее исследование с использованием псевдорандомизации было опубликовано в марте 2022 г. группой авторов из США, полученные результаты подтверждают практически двукратное повышение госпитальной летальности (3,2 против 1,7%; $p < 0,001$; ОШ = 1,81) и ПИМ (6,8 против 3,9%; $p < 0,001$; ОШ = 1,8) и сопоставимые отдаленные результаты КШ с КЭАЭ в сравнении со стандартным КШ [14]. Авторы делают вывод о том, что умеренное повышение риска в госпитальном периоде не должно препятствовать реваскуляризации миокарда у больных с тяжелым коронарным атеросклерозом, требующих использования сложных коронарных реконструкций, в том числе эндартерэктомии.

Приемлемые отдаленные результаты КШ в сочетании с КЭАЭ описаны и в серии более ранних исследований. В метаанализе Y. Song et al. накопленная выживаемость в течение 1–2 лет после операции составляла 90–95%; в одной из работ срок наблюдения составил 26 мес, а выживаемость — 88% [15]. Ранние работы, посвященные оценке результатов операции в более отдаленные сроки (5–7 лет), демонстрируют выживаемость на уровне 74–88% [15]. В более поздних исследованиях, не вошедших в метаанализ, S. Shehata et al. продемонстрировали 5-лет-

ную выживаемость 93,6%, К. Nishigawa et al. — 89,3% [16, 17]. Данные литературы по изучению «свободы» от стенокардии ограничены, большинство работ направлено на изучение частоты развития инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации. Результаты отдельных зарубежных исследований демонстрируют «свободу» от стенокардии у 83,7% при медиане наблюдения 33 мес [18], 74% (у выживших) — при наблюдении 55 мес [19] и 60% — при наблюдении 83 мес [17]. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности КЭАЭ при диффузном поражении КА.

В нашем исследовании с целью получения клинически и демографически сопоставимых групп также использована псевдорандомизация. Полученные данные в целом согласуются с данными литературы как по ранним, так и по отдаленным результатам. Частота развития ПИМ оказалась выше в группе эндартерэктомии, при этом не выявлено достоверного повышения летальности при КЭАЭ в целом, кроме подгруппы множественных КЭАЭ. Повышение неблагоприятных исходов при множественных КЭАЭ отмечено не только нами, но и другими авторами (до 25,9% — ИМ и до 12,1% — летальность, по данным М. Tabata et al. [20]). Вероятно, проблема множественной эндартерэктомии при КШ требует большего изучения и отдельного рассматривания для определения ее места в клинической практике. В отдаленном периоде мы также получили схожие с международными данными результаты: так, общая 5-летняя выживаемость в нашей работе составила 94,6%, частота рецидива стенокардии в те же сроки наблюдения — 74,0% у больных с перенесенной КЭАЭ.

Основным субстратом рецидива стенокардии после КШ является дисфункция шунтов. Прокходимости шунтов в раннем и отдаленном периодах зависит от множества факторов: методики реваскуляризации, типа используемого шунта, потока по шунту, диаметра целевой артерии в дистальном сегменте, объема миокарда в бассейне кровоснабжения артерии, а также используемой антитромботической терапии в послеоперационном периоде [13]. Рутинная шунтография в послеоперационном периоде ограничена по ряду причин, и выполнение ее у бессимптомных пациентов исключительно с визуализирующей целью медицинским сообществом считается нецелесообразным. Тем не менее существуют работы, описывающие функцию шунтов у симптомных и бессимптомных пациентов после КЭАЭ в отдаленные сроки. Так, в 2019 г. S. Shehada et al. опубликовали результаты шунтографии 112 пациентов в сроки 53 ± 49 мес после операции: проходимость шунтов после КЭАЭ составила 85,6%, в случае формирования анастомоза другими методами — 90,4% [17]. Прокходимости артериальных шунтов в бассейне артерий, подвергшихся КЭАЭ, была выше по сравнению с венозными (94 против 80%). В своем исследовании авторы также продемонстрировали достоверно лучшую проходимость шунтов после КЭАЭ: при использовании двойной антиагрегантной терапии (6 мес) по сравнению с монотерапией (91 против 76%; $p = 0,03$) и при более высоких значениях потока по шунтам ($67,4 \pm 38$ против $46,1 \pm 37$ мл/мин; $p = 0,05$) [17]. Такую высокую проходимость шунтов в данном исследовании можно объяснить выборкой с большой долей бессимптомных пациентов (60,7%).

В нашей работе ангиографическое исследование в соответствии с этическими требованиями выполнялось не всем, а только пациентам с рецидивами ИБС, т.е. исключительно по клиническим показаниям. По понятным

причинам сделать обобщающие выводы при анализе этой категории пациентов невозможно. Однако при анализе предоперационных характеристик артерий, шунты к которым оказались несостоятельными, отмечено статистически значимое влияние исходной тяжести поражения целевой КА по шкале ИДП (ИДП > 4 баллов). Это свидетельствует о значительной прогностической ценности детальной предоперационной оценки целевых сосудов. Выявлена также достоверно худшая проходимость аутовенозных шунтов к диффузно пораженным КА. При этом результаты демонстрируют эффективность и предпочтительность применения ЛВГА в качестве шунта для диффузно пораженной КА как при выполнении КЭАЭ, так и без нее.

Учитывая, что КЭАЭ общепризнана вынужденной процедурой, ее результат правильнее сравнивать не с исходами рутинных операций КШ, а с результатами лечения тех пациентов, которым отказано во вмешательствах в связи с признанием коронарного русла «нешунтабельным», где преимущества КЭАЭ очевидны. Так, по данным литературы, консервативное ведение больных в этих группах обуславливает крайне неблагоприятные результаты: годовичная летальность достигает 39%, а 5-летняя — больше 50% [21, 22]. Несмотря на высокие показатели смертности и частоту развития периперационного инфаркта миокарда, эндартерэктомия при КШ остается основным лечением для пациентов с тяжелым диффузным поражением КА [23].

Таким образом, в отдаленном периоде нами не обнаружена статистически достоверная разница в общей летальности, а также в частоте развития рецидива стенокардии между группами, несмотря на более высокую частоту коронарных событий в ранние сроки после операции. Принимая во внимание полученные результаты, частоту отказов в операции пациентам с тяжелым диффузным поражением в связи с «нешунтабельным» коронарным руслом, а также неблагоприятное течение ИБС у больных данной группы при консервативном ведении, мы интерпретируем результаты нашего исследования как положительные для больных с тяжелым диффузным коронарным атеросклерозом.

Ограничения исследования

Представленное исследование имеет ограничения, так как основано на ретроспективном опыте одной клиники и относительно небольшом количестве наблюдений. Эталонное ангиографическое исследование функции шунтов по этическим соображениям проведено не всем, а только селективной группе больных с диффузным поражением КА и верифицированным возвратом коронарного синдрома. Однако, учитывая ограничения в проведении рандомизированных исследований по КЭАЭ, изучение результатов операций КШ в псевдорандомизированных группах пациентов помогает адекватно оценить перспективы хирургического лечения при диффузных коронарных поражениях.

Заключение

Диффузное поражение КА, требующее хирургического лечения с использованием сложных коронарных реконструкций, представляет сложную дилемму. КЭАЭ увеличивает риск развития периперационного инфаркта миокарда и госпитальной летальности, в альтернативном случае при отказе от КЭАЭ пациенты могут быть на-

правлены на консервативное лечение с неблагоприятным отдаленным прогнозом. В связи с этим целесообразен выбор в пользу операции, отдаленные результаты которой сопоставимы со стандартным вмешательством в группе больных с локальным поражением КА.

На основе полученных результатов и данных литературы может быть признан целесообразным дифференцированный алгоритм хирургической тактики реваскуляризации с использованием микрохирургической техники для пациентов с диффузным поражением КА. Учитывая высокий риск развития ПИМ, проведение КЭАЭ следует рассматривать лишь в случае невозможности адекватного шунтирования и реконструкций КА стандартным способом или с помощью других реконструктивных вмешательств, таких как пролонгированные анастомозы с артериями малого диаметра. Предварительная оценка выраженности диффузного поражения с помощью шкалы ИДП может быть полезной для адекватной оценки хирургического риска и необходимости проведения КЭАЭ. Так, в случае ИДП > 6, особенно в случае кальциноза КА, следует учитывать, что выполнение КЭАЭ представляется безальтернативным методом формирования анастомоза.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены в рамках плановой деятельности федерального медицинского центра НИИЦ кардиологии Минздрава России по Государственному заданию № АААА-А18-118022290040-7.

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

Участие авторов. А.А. Ширияев — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; Р.С. Акчурин — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; В.П. Васильев — сбор материала, подготовка текста; Д.М. Галютдинов — сбор материала, подготовка текста, статистическая обработка данных, редактирование текста; В.Ю. Зайковский — сбор материала, подготовка текста; Э.Е. Власова — статистическая обработка данных, редактирование текста. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Green GE, Cameron A, Goyal A, et al. Five-year follow-up of microsurgical multiple internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(1):74–78. doi: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)91074-X](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)91074-X)
- Epstein AJ, Polsky D, Yang F, et al. Coronary Revascularization Trends in the United States, 2001–2008 MS. *JAMA.* 2011;305(17):1769–1776. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.551>
- Акчурин Р.С., Ширияев А.А. Микрохирургия коронарных артерий. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 69–90. [Akchurin RS, Shiryayev AA. Microsurgery of the coronary arteries. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. P. 69–90. (In Russ.)]
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629–638. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60141-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60141-5)
- Cornwell LD, Omer S, Rosengart T, et al. Changes over time in risk profiles of patients who undergo coronary artery bypass graft surgery: the Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP). *JAMA Surg.* 2015;150(4):308–315. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1700>
- Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1421–1431. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.033>
- Wang J, Gu C, Yu W, et al. Short- and long-term patient outcomes from combined coronary endarterectomy and coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 63,730 patients (PRISMA). *Medicine (Baltimore).* 2015;94(41):e1781. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001781>
- McNeil M, Buth K, Brydie A, et al. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(5):827–833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.12.033>
- Harold JG, Bass TA, Bashore TM., et al. ACCF/AHA/SCAI 2013 update of the clinical competence statement on coronary artery interventional procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association / American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (writing committee to revise the 2007 clinical competence statement on cardiac interventional procedures). *Circulation.* 2013;128(4):436–472. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318299cd8a>
- Graham MM, Chambers RJ, Davies RF. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: Reliability and prognostic value for bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(4):618–627. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(99\)70006-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70006-1)
- Акчурин Р.С., Ширияев А.А., Галютдинов Д.М., и др. Объективизация характеристик дистального русла шунтируемых сосудов при диффузных атеросклеротических поражениях в коронарной хирургии // *Атеросклероз и дислипидемии.* — 2019. — Т. 35. — № 2. — С. 41–49. [Akchurin RS, Shiryayev AA, Vasiliev VP, et al. Objectification of characteristics in distal bypass vessels with diffuse atherosclerotic lesions in coronary surgery. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2019;35(2): 41–49. (In Russ.)]
- Parsonnet V, Gilbert L, Gielchinsky I, et al. Endarterectomy of the left anterior descending and mainstem coronary arteries: a technique for reconstruction of inoperable arteries. *Surgery.* 1976;80(6):662–673.
- Soylu E, Harling L, Ashrafian H, et al. Adjunct coronary endarterectomy increases myocardial infarction and early mortality after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(3):462–473. doi: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu157>
- Kelly JJ, Han JJ, Desai ND, et al. Coronary Endarterectomy: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2022;S0003-4975(22)00330-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.01.067>
- Song Y, Fei X, Junzhe D, et al. Coronary endarterectomy with coronary artery bypass graft decreases graft patency compared with isolated coronary artery bypass graft: a meta-analysis. *Interactive Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(1):30–36. doi: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivx045>
- Nishigawa K, Fukui T, Yamazaki M, et al. Ten-Year Experience of Coronary Endarterectomy for the Diffusely Diseased Left Anterior Descending Artery. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(3):710–716. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.028>
- Shehada SE, Mourad F, Balaj I, et al. Long-Term Outcomes of Coronary Endarterectomy in Patients with Complete Imaging

- Follow-Up. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;32(4):730–737. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.04.008>
18. Marinelli G, Chiappini B, Di Eusanio M, et al. Bypass grafting with coronary endarterectomy: immediate and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(3):553–560. doi: <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.124670>
 19. Sundt TM 3rd, Camillo CJ, Mendeloff EN, et al. Reappraisal of coronary endarterectomy for the treatment of diffuse coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(4):1272–1277. doi: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00693-1](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00693-1)
 20. Tabata M, Shekar PS, Couper GS, et al. Early and late outcomes of multiple coronary endarterectomy. *J Card Surg.* 2008;23(6):697–700. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2008.00757.x>
 21. Rocha AS, Dassa NP, Pittella FJ, et al. High mortality associated with precluded coronary artery bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease. *Circulation.* 2005;112(9Suppl):I328–I331. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525717>
 22. Lozano I, Capin E, Llosa JC, et al. Diffuse Coronary Artery Disease Not Amenable to Revascularization: Long-term Prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(7):631–633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.02.013>
 23. Nishigawa K, Fukui T, Yamazaki M, et al. Ten-Year Experience of Coronary Endarterectomy for the Diffusely Diseased Left Anterior Descending Artery. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(3):710–716. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.028>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зайковский Владимир Юрьевич, аспирант [*Vladimir Y. Zaikovskii*, MD, PhD Student]; адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а [address: 15a, 3rd Cherepkovskaya str., 121552, Moscow, Russia]; e-mail: vzaikovskii@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3312-9447>

Ширяев Андрей Андреевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Andrei A. Shiryayev*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: evsey101@mail.ru, SPIN-код: 8710-6679, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3325-9743>

Курбанов Саид Курбанович, аспирант [*Said K. Kurbanov*, MD, PhD Student]; e-mail: kurbanov_said_93@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7767-1695>

Власова Элина Евгеньевна, к.м.н., старший научный сотрудник [*Elina E. Vlasova*, MD, PhD, Senior Researcher]; e-mail: docelina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2925-244X>

Васильев Владислав Петрович, к.м.н., старший научный сотрудник [*Vladislav P. Vasiliev*, MD, PhD, Senior Researcher]; e-mail: vladpetrovich@mail.ru, SPIN-код: 9389-2659, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2297-6026>

Галютдинов Дамир Мажитович, к.м.н., старший научный сотрудник [*Damir M. Galyautdinov*, MD, PhD, Senior Researcher]; e-mail: damirmaga@mail.ru, SPIN-код: 6073-1380, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0257-1398>

Акчурин Ренат Сулейманович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Renat S. Akchurin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: rsakchurin@list.ru, SPIN-код: 6756-8930, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2105-8258>

О.Ю. Кытjikова, Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева,
М.В. Антолюк, Т.А. Гвозденко

Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,
Владивосток, Российская Федерация

Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) является хроническим, гетерогенным воспалительным заболеванием с высокой вариабельностью течения, вызванным триггерным влиянием генетических и экологических факторов. Гетерогенность БА указывает на вовлеченность в механизм воспаления дыхательных путей многих составляющих. В настоящее время изучается микробиотическая концепция патогенеза заболеваний респираторной системы, базирующаяся на существовании двусторонней взаимосвязи между микрофлорой легких и кишечника. Ключевым механизмом данных взаимоотношений являются свободные жирные кислоты (СЖК), выполняющие сигнальные и регуляторные функции в организме. СЖК со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров, в то время как СЖК с короткой цепью образуются в кишечнике в результате частичного переваривания растворимой клетчатки. Механизм, связывающий СЖК и воспалительные реакции, включает активацию их рецепторов (*free fatty acid receptor*, FFAR), экспрессирующихся на клетках желудочно-кишечного и дыхательного тракта, а также на иммунных клетках. Если роль рецепторов СЖК со средней и длинной цепью (FFAR1, FFAR4) и их лигандов в патогенезе БА активно изучается, то значение рецепторов СЖК с короткой цепью (FFAR2 и FFAR3) только начинает привлекать внимание исследователей в связи с появлением многочисленных данных о взаимосвязи микробиома дыхательных путей и кишечника и его возможной роли в индукции бронхолегочных осложнений. Данный обзор включает современные знания о микробиотической концепции развития БА, основные сведения о номенклатуре, метаболизме и транспорте СЖК, значении их отдельных классов в регуляции иммунных процессов в норме и при бронхолегочной патологии. Систематизированы новейшие данные о рецепторах СЖК — FFAR, описаны особенности их активации и экспрессии, предполагаемая роль FFAR2 и FFAR3 в развитии и терапии БА. Обсуждается, что коррекция микробиоты кишечника может уменьшить активность хронического воспаления дыхательных путей при БА.

Ключевые слова: микробиота кишечника, микрофлора легких, жирные кислоты, рецепторы свободных жирных кислот, бронхиальная астма
Для цитирования: Кытjikова О.Ю., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антолюк М.В., Гвозденко Т.А. Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы. *Вестник РАМН*. 2022;77(2):131–142. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1608>

131

O.Yu. Kytikova, Yu.K. Denisenko, T.P. Novgorodtseva, M.V. Antonyuk, T.A. Gvozdenko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
Vladivostok, Russian Federation

The Short Chain Free Fatty Acids and Their Receptors in the Microbiotic Concept for Asthma Development

Asthma is a chronic, heterogeneous inflammatory disease with a high variability of the flow caused by the trigger influence of genetic and environmental factors. The heterogeneity of asthma indicates the involvement of many components in the mechanism of the inflammation of the respiratory tract. Currently, the microbiotic concept of the pathogenesis of respiratory system diseases is studied, based on the existence of a bilateral relationship between the microflora lungs and the intestines. The key mechanism of these relationships is free fatty acids performing signal and regulatory functions in the body. The medium-chain and long-chain free fatty acids are synthesized by *de novo* or enter the body as a result of consumption of fats, while the short-chain free fatty acids are formed in the intestine as a result of partial digestion of soluble fibre. The mechanism connecting the free fatty acids and inflammatory reactions includes activation of their receptors (Free Fatty Acid Receptor, FFAR) expressed on the cells of the gastrointestinal and respiratory tract, as well as on immune cells. If the role of the medium-chain and long-chain fatty acids receptors (FFAR1, FFAR4) and their ligands in the pathogenesis of asthma is actively studied, the value of the short-chain receptors (FFAR2, FFAR3) only begins to attract the attention of researchers in connection with the emergence of numerous data on the interconnection of the respiratory microbiome paths and intestines and its possible role in the induction of broncho-pulmonary complications. This review includes modern knowledge of the microbiotic concept of asthma, the basic information about the nomenclature, metabolism and transport of the free fatty acids, the value of the individual classes of the free fatty acids in the regulation of immune processes is normal and at bronchopulmonary pathology. The latest data of the FFAR receptors are systematized, features of their activation and expression, the intended role of FFAR2 and FFAR3 in the development and asthma therapy. It is discussed that gastrointestinal microbiota correction can reduce the activity of chronic inflammation of the respiratory tract at asthma.

Keywords: gastrointestinal microbiota, respiratory microbiome, fatty acids, free fatty acid receptors, asthma

For citation: Kytikova OYu, Denisenko YuK, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. The Short Chain Free Fatty Acids and Their Receptors in the Microbiotic Concept for Asthma Development. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(2):131–142. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1608>

Введение

Бронхиальная астма (БА) является хроническим, гетерогенным воспалительным заболеванием с высокой вариабельностью течения, вызванным влиянием генетических и экологических факторов [1, 2]. БА страдают около 300 млн человек во всем мире, и распространенность данной патологии неуклонно растет. Ожидается, что к 2025 г. еще более 100 млн человек будут страдать БА. Это указывает на то, что это заболевание является одной из важнейших проблем современности и будет продолжать лидировать среди научно-исследовательских направлений, нацеленных на поиск его эффективной терапевтической мишени [3].

В настоящее время в патогенезе БА исследуется роль свободных жирных кислот (СЖК) [4–7], которые не только являются источником энергии, но и выполняют важные сигнальные и иммунорегуляторные функции в организме [8, 9]. К СЖК относят все жирные кислоты (ЖК), неэстерифицированные в сложные липиды (фосфолипиды, триацилглицериды и т.д.). СЖК циркулируют в плазме и транспортируются с помощью альбумина. Жирные кислоты со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров, в то время как ЖК с короткой цепью образуются микрофлорой кишечника в результате частичного переваривания растворимой клетчатки и затем попадают в систему кровообращения [9, 10]. Длина углеводородной цепи СЖК предопределяет выполняемые ими физиологические функции и способность связываться со специфическими трансмембранными G-рецепторами (G protein-coupled receptor, GPCR) [11–13]. Несколько орфанных GPCR были идентифицированы как рецепторы для СЖК (free fatty acids receptor, FFAR) [10]. FFAR1 и FFAR4 активируются средне- и длинноцепочечными СЖК, тогда как FFAR3 и FFAR2 — короткоцепочечными [8]. Данные рецепторы экспрессируются β-клетками поджелудочной железы, клетками гладкой мышечной ткани органов дыхания, адипоцитами, макрофагами, лейкоцитами и т.д. и реагируют на различные лиганды, поэтому участвуют в патогенезе многих заболеваний и являются мишенью более половины известных лекарственных препаратов [8, 11, 12]. В настоящее время FFAR считаются привлекательными мишенями при лечении БА [5, 14]. Механизм, потенциально связывающий воспалительные реакции и активацию FFAR, активно изучается [13].

Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что дериваты кишечной микробиоты — ЖК с короткой цепью (уксусная, пропионовая и масляная) являются важными модуляторами воспалительного процесса при БА [15]. Экспрессия рецепторов FFAR3 и FFAR2 для короткоцепочечных ЖК, синтезирующихся исключительно в кишечнике, была обнаружена и в тканях органов дыхания. В связи с чем особый интерес представляет изучение взаимоотношений между кишечной микробиотой и микробиомом легких через синтез короткоцепочечных ЖК и активацию экспрессии FFAR [16–24]. Была продемонстрирована четкая связь между микробиотой данных систем и развитием БА, а также иммунологическими особенностями течения данного заболевания [25, 26]. В частности, идентификация подгруппа с низким уровнем Th2-ответа с четко выраженной микробиота-иммунологической взаимосвязью [21]. Взаимоотношения микробиоты кишечника и легких базируются на многих механизмах, важнейшими участниками которых явля-

ются регуляторные Т-клетки, цитокины и медиаторы воспаления [27–29], а также толл-подобные рецепторы (toll-like receptors, TLRs) [30–33].

В данном литературном обзоре содержатся основные сведения о микробиотической концепции взаимосвязи кишечника и легких, приводятся данные о номенклатуре, метаболизме и транспорте ЖК и значении отдельных классов СЖК в иммунорегуляторных функциях организма в норме и при бронхолегочной патологии. Систематизированы новейшие данные о рецепторах СЖК — FFAR, описаны особенности активации и экспрессии данных рецепторов, предполагаемая роль FFAR2 и FFAR3 в развитии и терапии БА. Анализируется механизм про- и противовоспалительного действия микробиоты при БА. Обсуждаются возможные способы коррекции микробиоты легких и кишечника с целью уменьшения хронического воспаления в дыхательных путях при БА.

Микробиотическая концепция развития бронхиальной астмы

Микробиота желудочно-кишечного тракта

Человеческое тело состоит приблизительно из $3,0 \times 10^{13}$ клеток и содержит около $3,8 \times 10^{13}$ бактериальных клеток, колонизирующих на коже, в ротовой полости, дыхательном и желудочно-кишечном трактах [34]. Совокупность комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, участвующих в развитии физиологических и патофизиологических реакций, метаболизме лекарств и гормонов, представляет собой микробиоту человека [35]. Из 50 известных на сегодняшний день типов бактерий в микробиоте человека преобладают *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria* [36, 37].

Микробиота желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в настоящее время рассматривается как основной регулятор иммунных и метаболических функции [28]. Сбалансированное микробное сообщество в ЖКТ имеет большое значение для врожденного и адаптивного иммунитета [38]. Кроме того, *Bacteroidetes* и *Firmicutes* (*Lactobacillus* spp., *Bacillus* spp., *Clostridium* spp.) [39] участвуют в регуляции метаболизма липидов и желчных кислот и поддерживают энергетический гомеостаз [36]. Бактериальный состав микробиоты ЖКТ варьируется в зависимости от диеты, приема лекарственных препаратов, воздействия загрязнителей и инфекционных агентов [40]. Безусловно, основным фактором, влияющим на состав микробиоты, является питание. Известно негативное влияние рациона, который включает в себя много жира, обработанных продуктов и мало клетчатки. При изучении особенностей питания жителей более чем 40 стран выявлено, что продукты быстрого приготовления преобладают в рационе взрослых и 25% детей, 40% подростков также преимущественно употребляют фаст-фуд. Исследования показали, что жители развитых стран приняли западный образ жизни и отдают предпочтение обработанным продуктам, богатым жирами и сахаром [41]. Продemonстрирована связь между употреблением фаст-фудов и развитием ожирения, гипертонии, сахарного диабета, метаболическим синдромом и БА [42]. Подавляющее большинство исследований было сосредоточено на изучении микробиоты ЖКТ в норме и патологии, однако недавние работы показали вклад бактериальных, грибковых и вирусных компонентов в патологию дыхательного тракта [18, 19, 22, 39].

Микробиота легких

Микробиота легких значительно меньше по объему, чем микробиота ЖКТ. Доминирующими бактериями как в ЖКТ, так и в легких являются *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, за которыми следуют протео- и актинобактерии [39]. В последние годы микробиота легких признана важной составляющей патогенеза многочисленных респираторных заболеваний [22, 39, 43, 44]. Была установлена связь изменений микробиоты дыхательного тракта с туберкулезом [16], раком легкого [17, 18], муковисцидозом [19], фиброзом легких [20], бронхоэктатической болезнью [82] и БА [21, 27].

Уменьшение разнообразия микробиоты легких при доминировании ряда ее представителей является важной характеристикой бронхолегочной патологии. При этом для каждого заболевания характерно специфическое разнообразие бактериальной картины. Так, у пациентов с раком легкого были обнаружены бактерии, специфичные для данного заболевания: *Corynebacterium tuberculostrictum* и *Keratinibaculum paraultunense* [18]. В микробиоте легких больных муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью легких также преобладают узнаваемые возбудители данной патологии — *Pseudomonas aeruginosa* [18, 19]. Изменения микробиоты легких являются маркером степени тяжести заболевания. Например, у больных муковисцидозом состав основной группы таксонов консервативен при тяжелых стадиях [19]. У больных с фенотипом БА с низким уровнем Th2-ответа повышается активность медиаторов воспаления легких и уменьшается бактериальное разнообразие мокроты. В частности, была идентифицирована подгруппа с низким уровнем Th2-ответа с четко выраженной микробиота-иммунологической взаимосвязью [21].

Ключевой шаг к применению информации о микробиоте дыхательных путей больных БА в качестве разработки терапевтических стратегий — выявление закономерностей разнообразия микробиоты по мере развития заболевания.

Концепция оси «кишка–легкое»

С рождения и на протяжении всей жизни человека существует тесная корреляция между составом микробиоты кишечника и легких [45, 46]. Например, внутриутробная микробиота не только влияет на развитие плода [47], но и связана с преждевременными родами и респираторными заболеваниями у новорожденных [48]. Появляются доказательства того, что грудное молоко предотвращает бронхолегочную дисплазию у недоношенных детей посредством модуляции состава микробиома кишечника [49]. Клинические исследования демонстрируют строгую корреляцию между бактериальным составом ЖКТ в младенчестве и фенотипом детской БА [50]. Известно, что риск развития аллергического заболевания дыхательных путей увеличивается из-за вызванных антибиотиками изменений в кишечной микробиоте в раннем возрасте. В экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях доказана взаимосвязь микробиоты кишечника с предрасположенностью к развитию астмы. По-видимому, именно в младенчестве состав кишечных микробных сообществ формирует предрасположенность к аллергическому воспалению дыхательных путей.

Микробиота способна мигрировать в мезентериальные лимфатические узлы и влиять на дифференцировку Т-регуляторных лимфоцитов и В-клеток. Лимфатическая система является важным пунктом между легкими и кишечником, через который интактные бакте-

рии или метаболиты транслоцируются сквозь кишечный барьер, достигают системного кровообращения и модулируют иммунный ответ легких [38]. Врожденные лимфоидные клетки, которые считались тканевыми резидентными клетками, также способны рекрутироваться из кишечника в легкие в ответ на воспалительные сигналы, усиливая адаптивный иммунитет [51].

Потенциальные анатомические связи между данными системами, вовлекающие их микробиоту, легли в основу концепции оси «кишка–легкое» (concept of the gut–lung axis, GLA). Среди соответствующих межорганных связей ось «кишка–легкое» остается менее изученной, например, в сравнении с осью «кишка–мозг» [52]. Очевидно, что GLA является результатом сложных взаимодействий между различными микробиомами кишечника и легких [26]. GLA может формировать иммунные реакции и влиять на течение респираторных заболеваний, в частности БА [24]. Рост грибов в микробиоме кишечника увеличивает частоту развития БА [26]. У мышей избыточная колонизация кишечника *W. mellicola* влияет на легочный иммунный ответ по Th2-механизму и определяет тяжесть течения БА [26]. Эти результаты показывают, что GLA может играть определяющую роль в патогенезе БА.

Ключевой механизм двустороннего влияния микробиоты легких и ЖКТ — способность короткоцепочечных ЖК, образованных кишечной микрофлорой, проявлять свои сигнальные функции как на местном уровне (кишечник), так и на уровне бронхолегочной системы (БЛС). Данный механизм предопределяет сохранение физиологического гомеостаза в легочной системе и патологические изменения в функционировании легких. Исследования показали, что клетки ЖКТ и БЛС экспрессируют особые рецепторы к короткоцепочечным ЖК — FFAR3 и FFAR2, что поддерживает концепцию взаимосвязи между легким и кишечником [53]. Изменение состава кишечной микробиоты связано с уменьшением продукции короткоцепочечных ЖК, развитием иммунного ответа по Th2-механизму и формированием бронхоспазма. Современные исследования направлены на изучение механизмов блокирования провоспалительных Th-иммунных реакции короткоцепочечными ЖК и возможностей коррекции микробиоценоза кишечника для лечения БА.

Таким образом, состояние иммунной системы при развитии респираторного заболевания модулируется кишечной микробиотой. Очевидно, что микробиота ЖКТ является важным фактором развития метаболических и воспалительных заболеваний, в частности БА. (Данный вопрос будет подробно рассмотрен далее.)

Свободные жирные кислоты и их рецепторы

Жирные кислоты представляют собой карбоновые кислоты с длинной алифатической цепью, содержащие метильную группу на одном конце и карбонильную группу — на другом [54]. Большинство ЖК состоят из неразветвленной цепи с числом атомов углерода от 2 до 28. ЖК обычно присутствуют в организме в виде трех основных классов сложных эфиров: триацилглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина. В любом из этих классов ЖК являются важными источниками энергии и структурными компонентами клеток [55, 56]. Насыщенные ЖК не имеют углерод–углеродных двойных связей, тогда как ненасыщенные ЖК имеют одну или несколько таких связей [57].

Различают короткоцепочечные ЖК с длиной углеродной цепи от 2 до 6 атомов углерода, среднецепочечные — с длиной углеродной цепи от 7 до 12 атомов углерода и длинноцепочечные — от 12 до 24 атомов углерода [27, 58–60]. Длинно- и среднецепочечные ЖК поступают в организм вместе с пищей и могут синтезироваться в печени и жировой ткани [55, 56]. Кишечные микробы производят короткоцепочечные ЖК, которые являются конечным продуктом метаболических процессов бактерий и необходимы для поддержания окислительно-восстановительного гомеостаза в анаэробной среде кишечника [61].

Транспорт ЖК в организме от места их синтеза до места назначения может осуществляться разными способами: эстерифицированные в триацилглицериды фосфолипиды или эфиры стерина ЖК транспортируются с помощью хиломикронов (из кишечника), липопротеины очень низкой плотности или низкой плотности (от печени), неэстерифицированные или свободные ЖК транспортируются в связке с альбумином. Таким образом, ключевая особенность СЖК заключается в том, что они транспортируются в неэстерифицированной со сложными липидами форме и могут оказывать непосредственное влияние на клетки через специфические рецепторы. Поэтому СЖК не только являются энергетическим ресурсом для организма, но и выполняют важные сигнальные и регуляторные функции, а также участвуют в экспрессии генов [62, 63].

Длинно- и среднецепочечные жирные кислоты

ЖК со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров [64]. Незаменимыми (эссенциальными) ЖК, которые могут быть получены только из пищи, являются α-линоленовая (18:3ω3) и линолевая (18:2ω6) [8]. Данные ЖК превращаются в длинноцепочечные путем элонгации углеродной цепи и последующей десатурации. Линолевая кислота преобразуется в γ-линоленовую (18:3ω6), дигомо-γ-линоленовую (20:3ω6), арахидоновую (20:4ω6), аденовую (22:4ω6), тетракозатетраеновую (24:4ω6), тетракозопентаеновую (24:5ω6) и ω6-докозопентаеновую (22:5ω6) кислоты, объединяемые в ЖК ω6-семейства. В свою очередь, α-линоленовая кислота преобразуется в стиридиновую (18:4ω3), эйкозатетраеновую (20:4ω3), эйкозопентаеновую (20:5ω3), ω3-докозопентаеновую (22:5ω3), тетракозопентаеновую (24:5ω3), тетракозагексаеновую (24:6ω3) и докозагексаеновую (22:6ω3), представляющие собой ЖК ω3-семейства. Таким образом, эндогенный синтез ω6- и ω3-ПНЖК осуществляется в результате элонгации и десатурации незаменимых ЖК и их производных [65].

Для нормального функционирования организма необходимо не только поддержание алиментарного баланса

ω3- и ω6-ПНЖК, но и эффективность процесса их эндогенной переработки [66]. Длинноцепочечные ЖК играют важную роль в патогенезе метаболических заболеваний (ожирения, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза) [67, 68]. Изучение нарушений метаболизма длинноцепочечных ЖК при БА может являться перспективным направлением для разработки методов эффективного лечения данной патологии.

Короткоцепочечные жирные кислоты

Поскольку человеческий организм не обладает ферментами, необходимыми для переваривания пищевых волокон, эти неперевариваемые углеводы не абсорбируются в начальных отделах ЖКТ, а транспортируются в слепую и толстую кишки, где ферментируются анаэробными микроорганизмами [69]. Короткоцепочечные ЖК — конечные продукты метаболической ферментации кишечных анаэробов, которые представляют собой насыщенные алифатические органические кислоты с 2–6 атомами углерода [70]. Наиболее распространенными короткоцепочечными ЖК (≥ 95%), продуцируемыми кишечной микрофлорой, являются уксусная кислота, или ацетат (C2:0), пропионовая (метилуксусная) кислот, или пропионат (C3:0), и масляная кислота, или бутират (C4:0), которые присутствуют в молярном соотношении ~ 60:20:20 в толстой кишке и кале. В работе P. Markowiak-Korpec et al. представлен детальный обзор микроорганизмов, синтезирующих короткоцепочечные ЖК [70]. В табл. 1 нами отражены некоторые комменсальные микроорганизмы, вовлеченные в синтез данных ЖК.

В зависимости от диеты общая концентрация короткоцепочечных ЖК изменяется от 70–140 мМ в проксимальной кишке до 20–70 мМ в дистальной ободочной кишке. В слепой и толстой кишках 95% продуцируемых короткоцепочечных ЖК быстро всасываются в колоноциты, а оставшиеся 5% содержатся в кале. Данные ЖК после всасывания в толстой кишке в форме СЖК поступают в кровь и регулируют функции органов и систем посредством активации специфических рецепторов. Большая часть короткоцепочечных ЖК используется в качестве источника энергии, обеспечивая до 10% ежедневной потребности человека в калориях, и поэтому тесно связаны с метаболическими расстройствами [71].

Питательные вещества, такие как глюкоза, аминокислоты и ЖК, которые в основном абсорбируются в тонкой кишке, являются стимуляторами секреции инкретинового глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [72, 73]. Данный инсулинотропный пептидный гормон продуцируется L-клетками слизистой оболочки толстой и подвздошной кишок и воздействует не только на поджелудочную железу, но и на другие органы и системы [74]. Так, в поджелудочной железе GLP-1 усиливает секрецию инсулина, реакцию бета-клеток на глюкозу, ингибирует

Таблица 1. Комменсальные бактерии, продуцирующие короткоцепочечные СЖК [70]

Комменсальные бактерии	Тип СЖК
<i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Blautia hydrogentrophica</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Akkermansia muciniphilia</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i>	Ацетат
<i>Coprococcus spp.</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Anaerostipes spp.</i> , <i>Coprococcus comes</i> , <i>Coprococcus eutactus</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Faecalibacterium spp.</i> , <i>Roseburia spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i>	Бутират
<i>Akkermansia muciniphilia</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Dalister succinatiphilus</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Megasphaera elsdenii</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Roseburia spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Veillonella spp.</i> , <i>Coprococcus spp.</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i>	Пропионат

секрецию соматостатина и глюкагона; в сердечно-сосудистой системе увеличивает частоту сердечных сокращений; в почках способствует диурезу; в легких усиливает миорелаксацию и секрецию слизи. Таким образом, помимо того что короткоцепочечные ЖК являются важными источниками энергии, они действуют как сигнальные молекулы и стимуляторы секреции GLP-1, связываясь с трансмембранными рецепторами для стимуляции L-клеток кишечника [75].

Наряду с активацией рецепторов, представленных на клеточной поверхности, короткоцепочечные ЖК также оказывают внутриклеточное действие, что требует их проникновения в эпителиальные клетки толстой кишки [53]. Короткоцепочечные ЖК, продуцируемые микробиотой в слепой и толстой кишках, могут быть обнаружены в печени, портальной и периферической крови [76]. Важный механизм двустороннего влияния микробиоты легких и ЖКТ — взаимоотношения короткоцепочечных ЖК со специфическими ядерными рецепторами, через которые данные ЖК посредством сигнальных механизмов реализуют противовоспалительный эффект [53].

Рецепторы свободных жирных кислот

Свободные ЖК являются лигандами для многих трансмембранных рецепторов. СЖК взаимодействуют со специфическими ядерными рецепторами FFAR, которые принадлежат к семейству GPCR (G protein-coupled receptor, GPCR) [13]. Суперсемейство GPCR представляет наибольшее семейство белков в геноме человека и включает несколько подсемейств (Gq, Gi, Gs, G12/13) [77]. Семейство FFAR состоит из четырех членов, которые выступают специфическими рецепторами для ЖК: FFAR1 (GPR40), FFAR2 (GPR43), FFAR3 (GPR41), FFAR4 (GPR120) [78] (табл. 2).

Существуют и другие специфические рецепторы для СЖК. Например, GPR119 и GRP84 — рецепторы, взаимодействующие со среднецепочечными ЖК [84–

86]. Рецептор GPR119 экспрессируется в эндокринных клетках кишечника и β-клетках поджелудочной железы и активирует синтез GLP-1 и инсулина. GRP84 является рецептором, экспрессия которого представлена в лейкоцитах, тимусе, селезенке и легких.

Длинно- и среднецепочечные ЖК — эндогенные лиганды для FFAR1 и FFAR4, которые связываются с Gq- и Gi-белками [87]. FFAR1 и FFAR4 экспрессируются нервными, иммунными клетками, адипоцитами, β-клетками поджелудочной железы. Кроме того, FFAR4 также экспрессируется эпителиальными клетками кишечника [78], а FFAR1 — гладкомышечными клетками дыхательных путей и влияет на их сокращение и пролиферацию. Активация FFAR1 длинноцепочечными СЖК через механизм образования инозитола трифосфата (IP₃) детерминирует высвобождение Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму (рис. 1). В свою очередь, увеличение концентрации Ca²⁺ индуцирует сокращение клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей [83].

Синтетический лиганд рецептора FFAR1 (GW9508) индуцирует пролиферацию клеток гладких мышц дыхательных путей человека, которая ингибируется MEK U0126 и PI3K LY294002 [79]. Кроме того, GW9508 влияет на фосфорилирование ERK, Akt и p70S6K. Среднецепочечные ЖК являются эндогенными лигандами для GPR84.

Короткоцепочечные ЖК являются эндогенными лигандами для FFAR3 и FFAR2, которые участвуют не только в метаболической, но и в иммунной регуляции [53, 88]. Данные рецепторы высокоэкспрессируются в нервных клетках, эпителиальных клетках кишечника и клетках дыхательных путей, а также в иммунных клетках, таких как моноциты, нейтрофилы, дендритные клетки и регуляторные T-клетки [81]. Так, короткоцепочечные ЖК индуцируют конформацию рецепторов FFAR2, способных взаимодействовать с Gq- и Gi-подсемействами суперсемейства GPCR [77, 87, 89]. Было показано, что FFAR2 ре-

Таблица 2. Специфические рецепторы для СЖК

Рецептор	Место экспрессии	Физиологическая функция	Натуральные лиганды для FFAR	Литературный источник
FFAR1 (GPR40)	Нервные клетки, иммунные клетки, адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, гладкомышечные клетки дыхательных путей	Сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей. Пролиферация гладкомышечных клеток дыхательных путей. Секреция инсулина. Регуляция вкусовых предпочтений	Длинно- и среднецепочечные ЖК	[60, 64, 78]
FFAR2 (GPR43)	Нервные клетки, иммунные клетки (нейтрофилы), адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, лейкоциты, эпителиальные клетки кишечника, эпителиальные клетки дыхательных путей	Секреция глюкагон-подобного пептида (GLP-1). Энергетический гомеостаз	Короткоцепочечные ЖК	[5, 15, 79–82]
FFAR3 (GPR41)	Нервные клетки, иммунные клетки, адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, лейкоциты, клетки симпатической нервной системы, эпителиальные клетки кишечника, гладкие мышцы стенок кровеносных сосудов, гладкомышечные и эпителиальные клетки дыхательных путей	Вазодилатация и снижение кровяного давления. Энергетический гомеостаз. Сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей	Короткоцепочечные ЖК	[5, 15, 79–83]
FFAR4 (GPR120)	Нервные клетки ЦНС, иммунные клетки (макрофаги), адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, эпителиальные клетки кишечника	Секреция глюкагон-подобного пептида (GLP-1). Пролиферация гладкомышечных клеток дыхательных путей	Длинно- и среднецепочечные ЖК	[59]

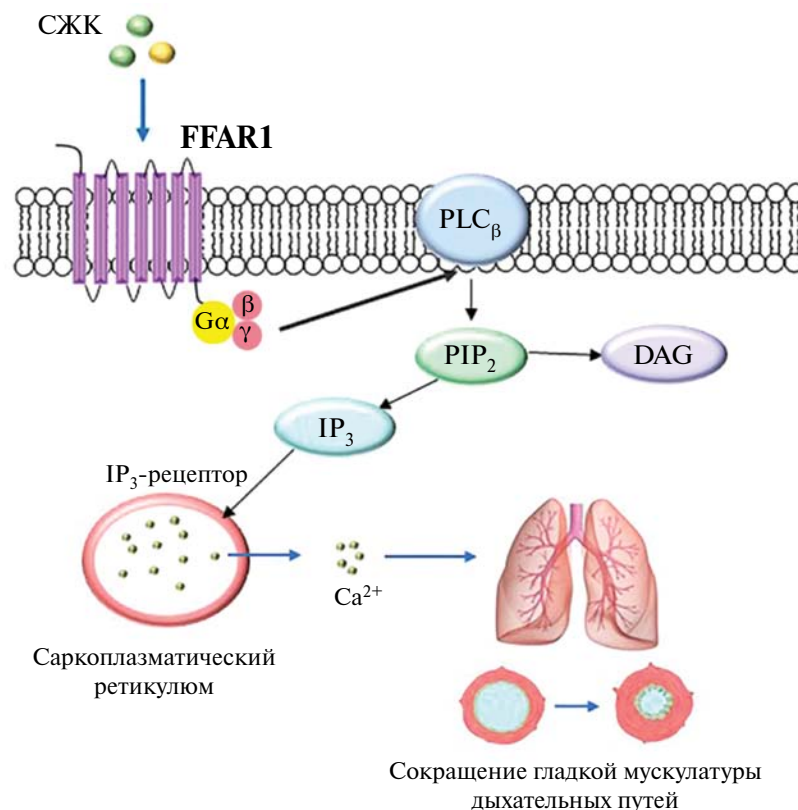


Рис. 1. Механизм влияния FFAR1 на сокращение гладких мышц дыхательных путей. Коротко- и среднецепочечные СЖК связываются с FFAR1 и активируют рецептор. Субъединица $G_{\beta\gamma}$, диссоциированная от FFAR1, активирует мембранную фосфолипазу C_{β} (PLC_{β}), которая, в свою очередь, гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфонат (PIP_2) в диацилглицерин (DAG) и инозитолтрифосфат (IP_3). IP_3 , связываясь с IP_3 -рецептором, расположенным на саркоплазматическом ретикулуме, приводит к оттоку Ca^{2+} в цитоплазму, что и вызывает сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей

136

гулирует хемотаксис нейтрофилов, выработку медиаторов воспаления, активность регуляторных Т-клеток (Treg). FFAR2 может стимулировать выработку IgA дендритными клетками, обеспечивая защиту кишечного эпителия от действия патогенных микробов [90, 91]. В отличие от FFAR2, FFAR3 играет ограниченную роль в барьерной функции кишечника [91]. Короткоцепочечные ЖК также являются эндогенными активаторами FFAR3, которые взаимодействуют только с Gi-подсемейством. FFAR3 экспрессируется гладкомышечными клетками дыхательных путей и влияет на их сокращение [83].

В настоящее время FFAR считаются привлекательными мишенями при лечении БА. Роль FFAR1 и FFAR4 в патогенезе БА активно изучается, как и влияние на течение и возможность лечения данного заболевания посредством применения длинноцепочечных ЖК [14]. В связи с появлением многочисленных данных о связи микробиома дыхательных путей и кишечника и роли этой взаимосвязи в патогенезе БА перспективным может стать изучение активности рецепторов для СЖК с короткой цепью — FFAR2 и FFAR3 — при БА.

Роль короткоцепочечных свободных жирных кислот и их рецепторов в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы

Механизмы взаимовлияния состояния и состава микробиоты кишечника с динамикой воспалительного процесса в БЛС интенсивно изучаются. Многочисленные

доказательства поддерживают связь между микробиотой дыхательных путей и ЖКТ, осуществляемую через систему кровообращения и иммунную систему. Накоплены доказательства того, что короткоцепочечные ЖК кишечного микробиома влияют на дендритные клетки, Т-клетки, тучные клетки и эозинофилы. Несмотря на то что механизмы данного влияния полностью не раскрыты, ведущая роль отводится активации FFARs и ингибированию гистондеацетилазы. Т-клетки, цитокины, медиаторы воспаления и TLRs участвуют в развитии провоспалительного состояния [27, 92], в то время как короткоцепочечные ЖК взаимодействуют с рецепторами FFAR, модулируя активность воспалительных реакции [53].

Как упоминалось ранее, FFAR3 и FFAR2 экспрессируются клетками дыхательных путей [5, 8, 11, 12, 14]. Работы ряда научных коллективов продемонстрировали наличие связи между активностью рецепторов FFAR2, FFAR3 и развитием БА [5, 82, 88]. Эпителиальные и гладкомышечные клетки БЛС экспрессируют FFAR3 [82]. Активация данного рецептора способствует сокращению гладких мышц посредством снижения уровня цАМФ и увеличения внутриклеточного уровня Ca^{2+} [63]. В то же время установлено, что если острая активация Gi-связанных рецепторов ингибирует синтез цАМФ, то их хроническая активация приводит к увеличению синтеза цАМФ, способствуя релаксации гладкомышечных клеток [83]. Эпителиальные клетки дыхательных путей также экспрессируют FFAR2 [82]. Активация данного рецептора также связана с внутриклеточным высвобождением Ca^{2+} и ингибированием накопления цАМФ [90]. FFAR2

играет важную роль на начальном этапе жизненного цикла вируса, поэтому его роль в патогенезе вирусных инфекций, которые являются триггерным фактором развития обострений БА, активно изучается. Например, G. Wang et al. показали, что FFAR2 отвечает за репликацию как низко-, так и высокопатогенных вирусов гриппа, что делает FFAR2 мишенью для разработки противовирусных препаратов [93].

Общепринято, что короткоцепочечные СЖК действуют как сигнальные молекулы на резидентные антиген-презентирующие клетки легких, ослабляя воспалительные реакции [94, 95] посредством конформации рецепторов FFAR2 и FFAR3 [77, 89]. Наибольшее сродство к FFAR3 демонстрирует пропионат, далее в порядке убывания следуют бутират и ацетат, тогда как для FFAR2 наибольшим сродством обладают пропионат и ацетат [83]. Именно пропионат и ацетат формируют иммунологическую среду легких и способны влиять на тяжесть аллергического воспаления [94]. Стоит отметить, что существуют и спорные выводы об однозначности противовоспалительного эффекта данных ЖК при БА. Известно, что активирующие концентрации короткоцепочечных ЖК находятся в широком диапазоне, различаются у грызунов и у людей, поэтому в настоящее время не установлено, какой из рецепторов больше участвует в ответе — FFAR2 или FFAR3 [89]. Так, пропионат купирует аллергическое воспаление дыхательных путей у больных БА посредством влияния на FFAR3, но не оказывая воздействия на FFAR2. Результаты исследования S. Rutting et al. показали, что короткоцепочечные СЖК в мезенхимальных клетках легких демонстрируют про-, а не противовоспалительные эффекты [15]. По данным W.L. Eskalbar et al., короткоцепочечные СЖК посредством активации FFAR3 способствуют развитию иммунного воспаления Th2-типа в дыхательных путях больных с аллергическими заболеваниями дыхательной системы (эозинофильный эзофагит и БА) [81]. Интересно, что A.T. Dang et al. предполагают, что непосредственная роль короткоцепочечных ЖК в легких может быть весьма незначительна, поскольку они не накапливаются в дыхательных путях. Возможно, данные ЖК оказывают влияние на периферические иммунные клетки с последующим рекрутированием в легкие, а также на миелопоэз для уменьшения воспаления дыхательных путей и поддержания гомеостаза [96]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить потенциальную роль короткоцепочечных ЖК и их рецепторов при БА.

В качестве важного механизма двусторонней связи между микробиотой кишечника и легких также изучается роль TLRs, с которыми связывают развитие хронического воспаления как в бронхолегочной системе, так и в ЖКТ [30–33]. Изучаются регуляторные механизмы иммунного реагирования на патогены с участием TLRs, а также роль TLRs в восстановлении бронхолегочного эпителия после повреждения [31, 32, 97]. В экспериментальных условиях продемонстрировано, что обработанные пищевые продукты, характерные для западной диеты, содержат провоспалительные стимуляторы TLR2 и TLR4 в концентрациях, превышающих концентрации, производимые микробиотой подвздошной кишки мыши, и постоянное употребление продуктов западной диеты способствует развитию хронического системного воспаления [98].

Взаимодействие между микробиотой и эпителием дыхательных путей является механизмом поддержания

стабильного иммунного гомеостаза [93, 99, 100]. Тучные клетки экспрессируют TLRs и участвуют в индукции секреции цитокинов и хемокинов, инициирующих Th2-тип иммунного ответа, а также индуцируют окислительный стресс и стимулируют высвобождение факторов роста и цитокинов, связанных с ремоделированием дыхательных путей при БА [100–102]. Активация TLRs происходит за счет влияния эндогенных лигандов и липидов (холестерина, насыщенных ЖК и окисленных форм фосфолипидов) [103]. Способность насыщенных ЖК активировать воспалительный путь CD14–TLR4–MD2 и инициировать развитие хронического воспаления активно изучается [103]. С другой стороны, полиненасыщенные ЖК тормозят TLRs-сигнализацию путем ингибирования димеризации рецепторов и рекрутирования TLRs на липидные рафты. Поэтому участие липидов в осуществлении TLR-опосредованной сигнализации и развитии воспаления при БА — актуальное направление исследований. Понимание взаимодействий между микробиотой и эпителием дыхательных путей, обеспечивающих иммунный гомеостаз легких, является основополагающим в поиске более эффективных методов лечения респираторных заболеваний [99].

Нарушение микробиоты кишечника взаимосвязано со снижением продукции короткоцепочечных ЖК и подавлением передачи сигналов FFAR2/3, которые регулируют ряд важных биологических путей. Воздействие на передачу сигналов FFAR2/3 может обеспечить перспективные терапевтические стратегии лечения данной патологии [90].

Фармакологическая модуляция активности рецепторов жирных кислот при бронхиальной астме

Микробиота кишечника — важный фактор развития воспалительных заболеваний, а наличие пищевых волокон в рационе человека оказывает существенное позитивное влияние на здоровье человека [35]. Известно, что пищевые волокна являются сложными углеводами, содержащимися в растительных продуктах питания, и классифицируются по их растворимости в воде [104]. Нерастворимые волокна (целлюлоза) представляют собой биологически инертные вещества, растворимые волокна (олигосахариды) действуют как субстраты для ферментации кишечными микробами. Частичное переваривание растворимой клетчатки приводит к образованию короткоцепочечных ЖК (ацетата, пропионата и бутирата). Бутират выступает источником топлива для колоноцитов, пропионат метаболизируется печенью, в то время как ацетат является основным представителем короткоцепочечных ЖК, попадающих в кровообращение и воздействующих на иммунные клетки и периферические ткани, оказывая противовоспалительный эффект. Увеличение потребления растворимых волокон и коррекция микробиоты кишечника могут существенно снизить риск развития и улучшить течение воспалительных заболеваний. Микробиомы легких и кишечника тесно взаимосвязаны, поэтому закономерно предположить, что питание играет важную роль в их регуляции [92].

Хотя БА имеет значительные генетический и экологический компоненты, эпидемиологические исследования свидетельствуют о взаимосвязи развития БА и нарушения питания [41, 104, 105]. Несмотря на то что вопрос о роли

микробиома в развитии БА остается открытым, клинические стратегии, направленные на модуляцию микробиома кишечника диетами, пробиотиками и пребиотиками, при различной патологии бронхолегочной системы уже были предприняты [106–108] и признаны многообещающим направлением в лечении заболеваний дыхательных путей [92]. Интересны данные исследования Х.Л. Zou et al. о связях между кишечной микробиотой и фенотипическими особенностями БА [110]. Микробный состав кишечника различался между группами больных и здоровыми, пациентами с аллергической и неаллергической БА. Представление о связях между кишечной микробиотой и фенотипами БА является хорошей основой для разработки новых методов модуляции микробиома кишечника.

Диета, богатая клетчаткой, не только изменяет состав микробиоты легких и кишечника, но также защищает от аллергического воспаления за счет повышения уровня циркулирующих короткоцепочечных ЖК. Короткоцепочечные ЖК признаны ключевыми молекулами, влияющими на здоровье человека [76], они обладают противовоспалительными свойствами и могут использоваться для лечения воспалительных заболеваний, включая БА [5]. Неперевариваемые углеводы (пищевые волокна, неперевариваемый крахмал, фруктоолигосахариды) приводят к росту численности *Roseburia*, *Ruminococcus* и *Eubacterium* spp., увеличению содержания в стуле короткоцепочечных ЖК (бутирата), которые оказывают положительное влияние на течение бронхолегочной патологии.

Применение пищевых волокон (инулина) на экспериментальных моделях БА показало их противовоспалительное действие, реализуемое посредством активации экспрессии FFAR2 и FFAR3 [53]. Растворимый инулин ферментируется комменсальными бактериями в толстой кишке, обеспечивая субстрат для производства короткоцепочечных ЖК, которые активируют FFAR2 и FFAR3 в иммунных клетках дыхательных путей, что приводит к уменьшению воспаления дыхательных путей. Кроме того, применение пищевых волокон уменьшает активность эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА [53]. В целом пищевые волокна могут играть защитную роль как в возникновении, так и в контроле симптомов аллергической астмы. Пищевые волокна могут также напрямую стимулировать иммунные функции [109]. Долгосрочные эффекты растворимых волокон в качестве противовоспалительной терапии при БА требуют дальнейшего изучения.

Пробиотики показали многообещающие результаты в лечении воспалительных состояний и регуляции врожденного иммунитета посредством блокирования TLRs и соответствующих сигнальных путей [50, 107, 108]. Кроме того, они усиливают барьерную функцию в кишечнике. Это делает пробиотики потенциальными кандидатами для лечения БА [107]. Возможно, увеличение потребления растворимых волокон и коррекция микробиоты легких и кишечника уменьшат воспаление дыхательных путей при БА посредством активации FFAR и блокирования TLRs.

Заключение

Бронхиальная астма является одной из важнейших проблем современности. Ее гетерогенность указывает на то, что в механизм регуляции хронического иммун-

ного воспаления дыхательных путей вовлечены многие составляющие. В последнее время набирает обороты научный интерес к макробиотической концепции развития БА. Доказана тесная взаимосвязь между микробиотой кишечника и легких, которая регулирует интенсивность иммунных, воспалительных процессов в ЖКТ и БЛС. Активно изучается роль СЖК, которые не только являются источником энергии, но и выполняют важные сигнальные и регуляторные функции в организме. СЖК со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров, ЖК с короткой цепью образуются в кишечнике вследствие частичного переваривания растворимой клетчатки и попадают в систему кровообращения, оказывая иммунорегуляторный эффект. Механизм, потенциально связывающий ЖК и воспалительные реакции, включает активацию рецепторов СЖК. В настоящее время FFAR считаются привлекательными мишенями при лечении БА, так как они экспрессируются не только иммунными, но и эпителиальными и гладкомышечными клетками дыхательных путей человека. Роль FFAR1 и FFAR4 в патогенезе БА подтверждена и активно изучается, как и влияние на течение и возможность лечения данного заболевания посредством применения длинноцепочечных ЖК, которые являются натуральными лигандами для данных рецепторов. В то же время роль рецепторов СЖК с короткой цепью — FFAR2 и FFAR3 — в патогенезе БА только начинает изучаться. Данные рецепторы экспрессируются клетками иммунной, дыхательной и пищеварительной систем, а, учитывая их тесную взаимосвязь, дальнейшее изучение роли кишечного микробиома в метаболических и иммунных функциях дыхательной системы, в частности в развитии БА, крайне актуально для науки.

Модуляция микробиома кишечника диетами, пребиотиками и пробиотиками при различной патологии бронхолегочной системы также является многообещающим направлением в лечении заболеваний дыхательных путей. Короткоцепочечные ЖК обладают противовоспалительными свойствами и могут использоваться для лечения воспалительных заболеваний, включая БА. В то же время отдельные результаты исследований показали, что короткоцепочечные ЖК в мезенхимальных клетках легких демонстрируют про-, а не противовоспалительные эффекты, поэтому данный вопрос нуждается в дополнительном изучении.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ.

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

Участие авторов. О.Ю. Кытикова — анализ источников литературы, формулирование заключения, написание статьи; Ю.К. Денисенко — редактирование текста, формулирование заключения, написание статьи; Т.П. Новгородцева — редактирование текста; М.В. Антонюк — проверка и редактирование текста; Т.А. Гвозденко — проверка и редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2019). Available from: <http://ginasthma.com>
- Novakova P, Tiotiu A, Baiardini I, et al. Allergen immunotherapy in asthma: current evidence. *J Asthma*. 2021;58(2):223–230. doi: <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1684517>
- Delgado J, Dávila IJ, Domínguez-Ortega J. Severe Asthma Group (SEAIC). Clinical Recommendations for the Management of Biological Treatments in Severe Asthma Patients: A Consensus Statement. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(1):36–43. doi: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0638>
- Monga N, Sethi GS, Kondepudi KK, et al. Lipid mediators and asthma: Scope of therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113925>
- Alsharairi NA. The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Interplay between a Very Low-Calorie Ketogenic Diet and the Infant Gut Microbiota and Its Therapeutic Implications for Reducing Asthma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9580. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21249580>
- Кытjikова О.Ю., Антоноук М.В., Гвозденко Т.А., и др. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // *Ожирение и метаболизм*. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 9–14. [Kytjikova OYu, Antonjuk MV, Gvozdenko TA, i dr. Metabolicheskie aspekty vzaimosvjazi ozhireniya i bronhial'noj astmy. *Ozhirenie i metabolizm*. 2018;15(4):9–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/OMET9578>
- Kim JS, Steffen BT, Podolanczuk AJ, et al. Associations of ω -3 Fatty Acids with Interstitial Lung Disease and Lung Imaging Abnormalities Among Adults. *Am J Epidemiol*. 2021;190(1):95–108. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa168>
- Kimura I, Ichimura A, Ohue-Kitano R, et al. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2020;100(1):171–210. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2018>
- Zhang L, Hames KC, Jensen MD. Regulation of direct adipose tissue free fatty acid storage during mixed meal ingestion and high free fatty acid concentration conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(2):E208–E218. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00408.2020>
- Grundmann M, Bender E, Schamberger J, et al. Pharmacology of Free Fatty Acid Receptors and Their Allosteric Modulators. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1763. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22041763>
- Jakubík J, Randáková A, Chetverikov N, et al. The operational model of allosteric modulation of pharmacological agonism. *Sci Rep*. 2020;10(1):14421. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71228-y>
- Haak AJ, Ducharme MT, Diaz Espinosa AM, et al. Targeting GPCR Signaling for Idiopathic Pulmonary Fibrosis Therapies. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41(3):172–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.008>
- Gusach A, Maslov I, Luginina A, et al. Beyond structure: emerging approaches to study GPCR dynamics. *Curr Opin Struct Biol*. 2020;63:18–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2020.03.004>
- Xu S, Schwab A, Karmacharya N, et al. FFAR1 activation attenuates histamine-induced myosin light chain phosphorylation and cortical tension development in human airway smooth muscle cells. *Respir Res*. 2020;21(1):317. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01584-w>
- Rutting S, Xenaki D, Malouf M, et al. Short-chain fatty acids increase TNF α -induced inflammation in primary human lung mesenchymal cells through the activation of p38 MAPK. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;316(1):L157–L174. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00306.2018>
- Hu Y, Kang Y, Liu X, et al. Distinct lung microbial community states in patients with pulmonary tuberculosis. *Sci China Life Sci*. 2020;63(10):1522–1533. doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-019-1614-0>
- Zheng Y, Fang Z, Xue Y, et al. Specific gut microbiome signature predicts the early-stage lung cancer. *Gut Microbes*. 2020;11(4):1030–1042. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1737487>
- Ekanayake A, Madegedara D, Chandrasekharan V, et al. Respiratory Bacterial Microbiota and Individual Bacterial Variability in Lung Cancer and Bronchiectasis Patients. *Indian J Microbiol*. 2020;60(2):196–205. doi: <https://doi.org/10.1007/s12088-019-00850-w>
- Cuthbertson L, Walker AW, Oliver AE, et al. Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *Microbiome*. 2020;8(1):45. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00810-3>
- Dickson RP, Harari S, Kolb M. Making the case for causality: what role do lung microbiota play in idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000318. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00318-2020>
- Durack J, Christian LS, Nariya S, et al. Distinct associations of sputum and oral microbiota with atopic, immunologic, and clinical features in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(5):1016–1026. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.028>
- Fu X, Li Y, Meng Y, et al. Associations between respiratory infections and bacterial microbiome in student dormitories in Northern China. *Indoor Air*. 2020;30(5):816–826. doi: <https://doi.org/10.1111/ina.12677>
- Proctor L. What's next for the human microbiome? *Nature*. 2019;569(7758):623–625. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-019-01654-0>
- Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:9. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00009>
- Arrieta M-C, Arévalo A, Stiemsma L, et al. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):424–434.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.041>
- Skalski JH, Limon JJ, Sharma P, et al. Expansion of commensal fungus *Wallemia mellicola* in the gastrointestinal mycobiota enhances the severity of allergic airway disease in mice. *PLoS Pathog*. 2018;14(9):e1007260. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007260>
- Bachem A, Makhlof C, Binger KJ, et al. Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the Memory Potential of Antigen-Activated CD8⁺ T Cells. *Immunity*. 2019;51(2):285–297.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.002>
- Barcik W, Boutin RCT, Sokolowska M, et al. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity*. 2020;52(2):241–255. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.01.007>
- Du X, Wei J, Tian D, et al. miR-182-5p contributes to intestinal injury in a murine model of Staphylococcus aureus pneumonia-induced sepsis via targeting surfactant protein D. *J Cell Physiol*. 2019;235(1):563–572. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.28995>
- Sallustio F, Curci C, Stasi A, et al. Role of Toll-Like Receptors in Actuating Stem/Progenitor Cell Repair Mechanisms: Different Functions in Different Cells. *Stem Cells Int*. 2019;6795845. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/6795845>
- Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*. 2020;16(1):38–51. doi: <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1635384>
- Burgueño JF, Abreu MT. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):263–278. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0261-4>
- Kytjikova OY, Perelman JM, Novgorodtseva TP, et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as a Therapeutic Target in Asthma. *PPAR Res*. 2020;2020:8906968. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8906968>
- Sender R, Fuchs S, Milo R, et al. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*. 2016;14(8):e1002533. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

35. Sundström K, Mishra PP, Pyysalo MJ, et al. Similarity of salivary microbiome in parents and adult children. *PeerJ*. 2020;8:e8799. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.8799>
36. Villette R, Kc P, Beliard S, et al. Unraveling Host-Gut Microbiota Dialogue and Its Impact on Cholesterol Levels. *Front Pharmacol*. 2020;11:278. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00278>
37. Otto M. Staphylococci in the human microbiome: the role of host and interbacterial interactions. *Curr Opin Microbiol*. 2020;53:71–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.03.003>
38. McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol*. 2018;48(1):39–49. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.201646721>
39. Vandenberg LE, Enaud R, Coron N, et al. From culturomics to metagenomics: the mycobiome in chronic respiratory diseases. *The Lung Microbiome (Norwich: European Respiratory Society)*. 2019;88–118. doi: <https://doi.org/10.1183/2312508X.10015918>
40. Dujardin CE, Mars RAT, Manemann SM, et al. Impact of air quality on the gastrointestinal microbiome: A review. *Environ Res*. 2020;186:109485. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109485>
41. Wang CS, Wang J, Zhang X, et al. Is the consumption of fast foods associated with asthma or other allergic diseases? *Respirology*. 2018;23(10):901–913. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13339>
42. Zając-Gawlak I, Kłapczyńska B, Kroemeke A, et al. Associations of visceral fat area and physical activity levels with the risk of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Biogerontology*. 2017;18(3):357–366. doi: <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9693-9>
43. Einarsson GG, Zhao J, LiPuma JJ, et al. Community analysis and co-occurrence patterns in airway microbial communities during health and disease. *ERJ Open Res*. 2019;5(3):00128–2017. doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00128-2017>
44. Soret P, Vandenberg LE, Francis F, et al. Respiratory mycobiome and suggestion of inter-kingdom network during acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):3589. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60015-4>
45. Grier A, McDavid A, Wang B, et al. Neonatal gut and respiratory microbiota: coordinated development through time and space. *Microbiome*. 2018;6(1):193. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0566-5>
46. Jameson KG, Olson CA, Kazmi SA, et al. Toward Understanding Microbiome-Neuronal Signaling. *Mol Cell*. 2020;78(4):577–583. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.03.006>
47. Chen HJ, Gur TL. Intrauterine Microbiota: Missing, or the Missing Link? *Trends Neurosci*. 2019;42(6):402–413. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.03.008>
48. Pammi M, Lal CV, Wagner BD, et al. Airway Microbiome and Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2019;204:126–133.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.042>
49. Piersigilli F, Van Grambezen B, Hocq C, et al. Nutrients and Microbiota in Lung Diseases of Prematurity: The Placenta-Gut-Lung Triangle. *Nutrients*. 2020;12(2):469. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12020469>
50. Nandakumar V, Aly H. Microbiota and chronic lung disease in preterm infants. Where is the truth? *J Perinatol*. 2020;40(7):983–984. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0666-5>
51. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. SIP-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science*. 2018;359(6371):114–119. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aam5809>
52. Martin CR, Osadchiv V, Kalani A, et al. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
53. Haines I, Baines KJ, Berthon BS, et al. Soluble Fibre Meal Challenge Reduces Airway Inflammation and Expression of GPR43 and GPR41 in Asthma. *Nutrients*. 2017;9(1):57. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9010057>
54. Cho IJ, Choi KR, Lee SY. Microbial production of fatty acids and derivative chemicals. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;65:129–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.02.006>
55. Astrup A, Magkos F, Bier DM, et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(7):844–857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.077>
56. Chen J, Liu H. Nutritional Indices for Assessing Fatty Acids: A Mini-Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5695. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21165695>
57. Christie WW, Harwood JL. Oxidation of polyunsaturated fatty acids to produce lipid mediators. *Essays Biochem*. 2020;64(3):401–421. doi: <https://doi.org/10.1042/EBC20190082>
58. Frampton J, Murphy KG, Frost G, et al. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab*. 2020;2(9):840–848. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0188-7>
59. Son SE, Kim NJ, Im DS. Development of Free Fatty Acid Receptor 4 (FFA4/GPR120) Agonists in Health Science. *Biomol Ther (Seoul)*. 2021;29(1):22–30. doi: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.213>
60. Teng D, Chen J, Li D, et al. Computational Insights into Molecular Activation and Positive Cooperative Mechanisms of FFAR1 Modulators. *J Chem Inf Model*. 2020;60(6):3214–3230. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00030>
61. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, et al. Fatty Acid Diets: Regulation of Gut Microbiota Composition and Obesity and Its Related Metabolic Dysbiosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4093. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21114093>
62. He J, Zhang P, Shen L, et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>
63. Ye Z, Wang S, Zhang C, et al. Coordinated Modulation of Energy Metabolism and Inflammation by Branched-Chain Amino Acids and Fatty Acids. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:617. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00617>
64. Qiu X, Xie X, Meesapyodsuk D. Molecular mechanisms for biosynthesis and assembly of nutritionally important very long chain polyunsaturated fatty acids in microorganisms. *Prog Lipid Res*. 2020;79:101047. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101047>
65. Cui J, Chen H, Tang X, et al. Δ6 fatty acid desaturases in polyunsaturated fatty acid biosynthesis: insights into the evolution, function with substrate specificities and biotechnological use. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(23):9947–9963. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10958-5>
66. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance. A review. *Life Sci*. 2018;203:255–267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049>
67. Franck M, de Toro-Martín J, Guénard F, et al. Prevention of Potential Adverse Metabolic Effects of a Supplementation with Omega-3 Fatty Acids Using a Genetic Score Approach. *Lifestyle Genom*. 2020;13(1):32–42. doi: <https://doi.org/10.1159/000504022>
68. Brayner B, Kaur G, Keske MA, et al. FADS Polymorphism, Omega-3 Fatty Acids and Diabetes Risk: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(6):758. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10060758>
69. Holota Y, Dovbynchuk T, Kaji I, et al. The long-term consequences of antibiotic therapy: Role of colonic short-chain fatty acids (SCFA) system and intestinal barrier integrity. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220642. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220642>
70. Markowiak-Kopec P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(4):1107. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041107>
71. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids from Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
72. Krieger JP. Intestinal glucagon-like peptide-1 effects on food intake: Physiological relevance and emerging mechanisms. *Peptides*. 2020;131:170342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170342>

73. Lupien-Meilleur J, Andrich DE, Quinn S, et al. Interplay between Gut Microbiota and Gastrointestinal Peptides: Potential Outcomes on the Regulation of Glucose Control. *Can J Diabetes*. 2020;44(4):359–367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.10.006>
74. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):e2710–e2716. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa327>
75. Reimann F, Diakogiannaki E, Moss CE, et al. Cellular mechanisms governing glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion. *Peptides*. 2020;125:170206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170206>
76. Sivaprakasam S, Bhutia YD, Yang S, et al. Short-Chain Fatty Acid Transporters: Role in Colonic Homeostasis. *Compr Physiol*. 2017;8(1):299–314. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c170014>
77. Congreve M, de Graaf C, Swain NA, et al. Impact of GPCR Structures on Drug Discovery. *Cell*. 2020;181(1):81–91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.003>
78. Pujol JB, Christinat N, Ratinaud Y, et al. Coordination of GPR40 and Ketogenesis Signaling by Medium Chain Fatty Acids Regulates Beta Cell Function. *Nutrients*. 2018;10(4):473. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10040473>
79. Matoba A, Matsuyama N, Shibata S, et al. The free fatty acid receptor 1 promotes airway smooth muscle cell proliferation through MEK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(3):L333–L348. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00129.2017>
80. Mielenz M. Invited review: nutrient-sensing receptors for free fatty acids and hydroxycarboxylic acids in farm animals. *Animal*. 2017;11(6):1008–1016. doi: <https://doi.org/10.1017/S17517311600238X>
81. Eckalbar WL, Erle DJ. Singling out Th2 cells in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2019;129(5):1830–1832. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI128479>
82. Imoto Y, Kato A, Takabayashi T, et al. Short-chain fatty acids induce tissue plasminogen activator in airway epithelial cells via GPR41&43. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(5):544–554. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13119>
83. Mizuta K, Sasaki H, Zhang Y, et al. The short-chain free fatty acid receptor FFAR3 is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020; 318(6):L1248–L1260. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00357.2019>
84. Li NX, Brown S, Kowalski T, et al. GPR119 agonism increases glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2018;67(7):1401–1413. doi: <https://doi.org/10.2337/db18-0031>
85. Chen J, Sang Z, Li L, et al. Discovery of 5-methyl-2-(4-((4-methylsulfonyl)benzyl)oxy)phenyl)-4-(piperazin-1-yl)pyrimidine derivatives as novel GRP119 agonists for the treatment of diabetes and obesity. *Mol Divers*. 2017;21(3):637–654. doi: <https://doi.org/10.1007/s11030-017-9755-6>
86. Chen LH, Zhang Q, Xie X, et al. Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists. *J Med Chem*. 2020;63(24):15399–15409. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01378>
87. Milligan G. G protein-coupled receptors not currently in the spotlight: free fatty acid receptor 2 and GPR35. *Br J Pharmacol*. 2018;175(13):2543–2553. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.14042>
88. Priyadarshini M, Navarro G, Layden BT. Gut Microbiota: FFAR Reaching Effects on Islets. *Endocrinology*. 2018;159(6):2495–2505. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2018-00296>
89. Bolognini D, Dedeo D, Milligan G. Metabolic and inflammatory functions of short-chain fatty acid receptors. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2021;16:1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.06.005>
90. Ang Z, Xiong D, Wu M, et al. FFAR2–FFAR3 receptor heteromerization modulates short-chain fatty acid sensing. *FASEB J*. 2018;32(1):289–303. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201700252RR>
91. Wu W, Sun M, Chen F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43. *Mucosal Immunol*. 2017;10(4):946–956. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.114>
92. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. doi: <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>
93. Wang G, Jiang L, Wang J, et al. The G Protein-Coupled Receptor FFAR2 Promotes Internalization during Influenza A Virus Entry. *J Virol*. 2020;94(2): e01707–19. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01707-19>
94. Galvao I, Tavares LP, Correa RO, et al. The metabolic sensor GPR43 receptor plays a role in the control of Klebsiella pneumoniae infection in the lung. *Front Immunol*. 2018;9:142. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00142>
95. Cait A, Hughes MR, Antignano F, et al. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. *Mucosal Immunol*. 2018;11(3):785–795. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2017.75>
96. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*. 2019;12(4):843–850. doi: <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0160-6>
97. Kordjazy N. Role of toll-like receptors in inflammatory bowel disease. *Pharmacol. Res*. 2018;129:204–215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.017>
98. Faraj TA, Stover C, Erridge C. Dietary Toll-Like Receptor Stimulants Promote Hepatic Inflammation and Impair Reverse Cholesterol Transport in Mice via Macrophage-Dependent Interleukin-1 Production. *Front Immunol*. 2019;10:1404. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01404>
99. Invernizzi R, Lloyd CM, Molyneaux PL. Respiratory microbiome and epithelial interactions shape immunity in the lungs. *Immunology*. 2020;160(2):171–182. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13195>
100. Lv J, Yu Q, Lv J, et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur J Immunol*. 2018;48(11):1838–1850. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.201847663>
101. Christou EAA, Giardino G, Stefanaki E, et al. Asthma: An Undermined State of Immunodeficiency. *Int Rev Immunol*. 2019;38(2):70–78. doi: <https://doi.org/10.1080/08830185.2019.1588267>
102. Zakeri A, Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol*. 2018;9:1027. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01027>
103. Li Y, Deng SL, Lian ZX, et al. Roles of Toll-Like Receptors in Nitroxidative Stress in Mammals. *Cells*. 2019;8(6):576. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8060576>
104. Nkosi V, Rathogwa-Takalani F, Voyi K. The Frequency of Fast Food Consumption in Relation to Wheeze and Asthma among Adolescents in Gauteng and North West Provinces, South Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6). doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17061994>
105. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, et al. Molecular targets of fatty acid ethanalamides in asthma. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(4):87. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55040087>
106. Zhang D, Li S, Wang N, et al. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Front Microbiol*. 2020;11:301. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00301>
107. West CE, Dzidic M, Prescott SL, et al. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int*. 2017;66(4):529–538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.08.001>
108. Kim SW, Kim S, Son M, et al. Melatonin controls microbiota in colitis by goblet cell differentiation and antimicrobial peptide production through Toll-like receptor 4 signalling. *Sci Rep*. 2020;10(1):2232. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59314-7>

109. Verstege REM, Kostadinova AI, Merenciana Z, et al. Dietary Fibers: Effects, Underlying Mechanisms and Possible Role in Allergic Asthma Management. *Nutrients*. 2021;13(11):4153. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13114153>
110. Zou XL, Wu JJ, Ye HX, et al. Associations between Gut Microbiota and Asthma Endotypes: A Cross-Sectional Study in South China Based on Patients with Newly Diagnosed Asthma. *J Asthma Allergy*. 2021;14:981–992. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S320088>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кытикова Оксана Юрьевна, д.м.н. [*Oxana Yu. Kytikova*, MD, PhD]; адрес: 675000, Благовещенск, ул. Калинина, д. 22 [address: 22 Kalinina str., 675000, Blagoveshensk, Russia]; e-mail: kytikova@yandex.ru, SPIN-код: 3006-5614, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Денисенко Юлия Константиновна, д.б.н. [*Yulia K. Denisenko*, PhD in Biology]; e-mail: karaman@inbox.ru, SPIN-код: 4997-3432, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Новгородцева Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [*Tatiana P. Novgorodceva*, PhD in Biology, Professor]; e-mail: nauka@niivl.ru, SPIN-код: 5888-6099, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Антонюк Марина Владимировна, д.м.н., профессор [*Marina V. Antonyuk*, MD, PhD, Professor]; e-mail: antonyukm@mail.ru, SPIN-код: 3446-4852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Гвозденко Татьяна Александровна, д.м.н., профессор [*Tatyana A. Gvozdenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: vfdnz@mail.ru, SPIN-код: 7869-1692, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>

А.С. Панкратов^{1, 2}, И.С. Фадеева³, Ю.Б. Юрасова⁴,
В.М. Гринин¹, И.В. Черкесов¹, В.В. Коршунов¹

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

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

³ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
Пушино-на-Оке, Московская область, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова,
Москва, Российская Федерация

Остеоиндуктивный потенциал частично деминерализованного костного матрикса и возможности его использования в клинической практике

На сегодняшний день аутотрансплантаты считаются оптимальным материалом для костной пластики. Однако их забор и клиническое использование связаны с целым рядом серьезных недостатков, в связи с чем в реконструктивной хирургии ведется поиск альтернативных подходов к получению материалов. Пересадка кости от другого человека (аллоостеопластика) представляется самым естественным и логичным вариантом замены аутокости. С 1965 г. в клинической практике используются аллогенные имплантаты частично деминерализованного костного матрикса, сочетающие остеоиндуктивное и остеокондуктивное действие. Однако клинические результаты применения данного материала оказались неоднозначными, что связано прежде всего со значительной вариабельностью остеопластического потенциала различных его образцов. По этой причине в клинической практике предпочтение отдается порой образцам недеминерализованной аллокости, дольше сохраняющим свою структуру. В настоящей работе рассмотрены факторы, влияющие на остеоиндуктивную активность частично деминерализованного костного матрикса, связанные как с технологическими вопросами его получения, так и с клиническими условиями применения. Обсуждены проблемы возможного совершенствования данного материала в целях его дальнейшего использования в медицинской практике.

Ключевые слова: остеоиндукция, аллоостеопластика, костные морфогенетические протеины, эктопический остеогенез, деминерализованный костный матрикс

Для цитирования: Панкратов А.С., Фадеева И.С., Юрасова Ю.Б., Гринин В.М., Черкесов И.В., Коршунов В.В. Остеоиндуктивный потенциал частично деминерализованного костного матрикса и возможности его использования в клинической практике. Вестник РАМН. 2022;77(2):143–151. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1722>

143

A.S. Pankratov^{1, 2}, I.S. Fadeeva³, Yu.B. Yurasova⁴, V.M. Grinin¹, I.V. Cherkosov¹, V.V. Korshunov¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

³ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino-on-Oka, Moscow Region, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics Named after N.N. Priorov,
Moscow, Russian Federation

The Osteoinductive Potential of Partially Demineralized Bone Matrix and the Possibility of Its Use in Clinical Practice

Today autografts are considered to be an optimal material for bone grafting. However, the collection of material and its clinical use is associated with several serious drawbacks, and therefore, in reconstructive surgery, a search for alternative treatment approaches is being conducted. A bone transplant from another person (allo-osteoplasty) is the most natural and logical option for replacing an autobone. Since 1965, allogeneic implants of a partially demineralized bone matrix combining osteoinductive and osteoconductive action have been used in clinical practice. However, the clinical results of the use of this material turned out to be ambiguous, which is due, first of all, to the significant variability of the osteoplastic potential of its various samples. For this reason, in clinical practice, sometimes preference is given to samples of non-demineralized allobone, which retain its structure longer. In this paper, we consider factors affecting the osteoinductive activity of a partially demineralized bone matrix, related both to the technological issues of its preparation and to the clinical conditions of use. Issues of the possible improvement of this material were discussed with a view to its further use in medical practice.

Keywords: osteoinduction, allo-osteoplasty, bone morphogenetic proteins, ectopic osteogenesis, demineralized bone matrix

For citation: Pankratov AS, Fadeeva IS, Yurasova YuB, Grinin VM, Cherkosov IV, Korshunov VV. The Osteoinductive Potential of Partially Demineralized Bone Matrix and the Possibility of Its Use in Clinical Practice. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(2):143–151. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1722>

обработки стал исследоваться после открытия M.R. Urist, которое привело к созданию нового пластического материала, названного автором «поверхностно декальцинированный аллогенный костный имплантат». В настоящее время в англоязычной литературе распространен термин «demineralized freeze-dried bone allograft» (DFDBA). На наш взгляд, более правильно говорить о «частично деминерализованном аллогенном костном имплантате», в связи с тем что, во-первых, деминерализации подвергаются все слои аллокости (хотя и в различной степени), а не только поверхностные структуры, а, во-вторых, для клинических целей не используются образцы, полностью лишённые минеральной фазы. Основу остеоиндуктивного действия данного материала, по мнению M.R. Urist, обеспечивает некий неколлагеновый белок, который проявляет свою активность, будучи в значительной степени освобожденным от минеральной фазы. Для обозначения этого белка автором был предложен термин «костный морфогенетический протеин» (bone morphogenetic protein, BMP) [6]. Последующие исследования показали, что в действительности это целое семейство, состоящее из более 20 белков [7], проявляющих свою активность в синергизме друг с другом. Каждый тип этого белка состоит из 4–5 субъединиц. Морфогенетическими свойствами обладает только одна его часть, являющаяся гидрофобным гликопротеидом. Наиболее выраженное остеоиндуктивное действие оказывают молекулы BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-6, BMP-7 [8]. В то же время BMP-1, напротив, самостоятельным остеоиндуктивным действием не обладает, фактически являясь коллаген-С-протеиназой. Он проявляет свое действие, отщепляя карбоксильный пропептид от проколлагена, что необходимо для сборки зрелых мономеров коллагена в фибриллы, а также активируя другие фракции BMP путем протеолиза их комплексов со связывающими белками, такими как ноггин, хлордин, греmlin. Его генетически обусловленный дефицит приводит к развитию синдрома несовершенного остеогенеза [9]. Общей особенностью всех фракций костных морфогенетических протеинов является наличие «цистеинового узла», состоящего из шести остатков цистеина, а также гепарин-связывающего участка. Эти фрагменты взаимодействуют с эндогенными макромолекулами гепарина/гепаринсульфата, присутствующими на поверхности клеток и во внеклеточном матриксе, что, возможно, и позволяет управлять процессом костеобразования [10]. BMPs непосредственно воздействуют на расположенные на поверхности клеток серин/треониновые киназы типов 1 и 2, что запускает процесс фосфорилирования белков семейства R-Smads, которые, в свою очередь, ассоциируются с Co-Smad-4. Образующиеся комплексы транслоцируются в ядро, где целенаправленно воздействуют на гены, ответственные за морфогенез и регенерацию тканей [11].

Кроме того, частично деминерализованный костный матрикс содержит ряд неспецифических факторов роста, которые, взаимодействуя с костными морфогенетическими протеинами, активно воздействуют на процесс остеогенеза, хотя и не обладают самостоятельным остеоиндуктивным действием. Это суперсемейство трансформирующихся факторов роста β (к которым относятся в том числе и костные морфогенетические протеины), эпидермальный фактор роста, инсулиноподобные факторы роста типов I и II, кислый и основной факторы роста фибробластов [8].

Новый имплантат вызвал большой интерес, поскольку предполагал сочетание остеоиндуктивного и остеокон-

дуктивного воздействия на процесс костной регенерации, т.е. в наибольшей степени соответствовал определению идеального остеопластического материала [12]. Его волокнистая основа является естественным субстратом для организма, а структура губчатой деминерализованной кости имеет пористость 50% и выше со средним диаметром пор, наиболее приемлемым для заселения остеобластами [13]. Остеогенная потенция ДКМ может быть повышена за счет дополнительных перфораций. Материал может обладать определенной противовоспалительной устойчивостью за счет предварительной адсорбции растворов противомикробных средств [14]. По нашим данным, постепенное высвобождение антибактериального компонента в концентрации, достаточной для подавления роста тест-штаммов основных видов возбудителей, происходит на протяжении не менее 6 сут после имплантации [15]. Клинические исследования показали, что костный аутотрансплантат чаще подвергается инфицированию, чем ДКМ [16].

Однако в условиях массового клинического применения оказалось, что, несмотря на многочисленные публикации, свидетельствующие о клинической эффективности материала, остеопластический потенциал деминерализованной кости, заготовленной в условиях различных тканевых банков, существенно различается, создавая значительные сложности для прогнозирования клинических свойств аллогенных имплантатов [17]. Как отмечали O. Pieske et al. [18], остеоиндуктивная активность ДКМ может быть переменной и существенно уступает аутотрансплантации, в связи с чем его клиническое значение невелико. В заявлении комитета Американской академии периодонтологии отмечается, что, хотя ДКМ остается востребованным в клинике материалом, для его использования в будущем необходимо введение банками тканей строгих стандартов контроля индуктивных свойств каждой партии деминерализованных аллогенных имплантатов [19].

Вопросы стандартизации технологии получения частично деминерализованного костного матрикса

Принципиальная схема, иллюстрирующая последовательность технологических этапов процесса изготовления частично деминерализованного аллогенного костного имплантата, представлена на рис. 1. Остеоиндуктивный эффект любого биологического материала, предназначенного для клинического применения по соответствующим показаниям, должен быть подтвержден в стандартных экспериментальных моделях. Он определяется как *in vitro* по изменению пролиферативной активности клеточных культур (костного мозга, свода черепа, надкостницы, остеосаркомы и др.) [11], так и *in vivo* по модели воспроизведения эктопического остеогенеза, в котором исключается возможность «получевого замещения со стороны костного ложа» [20]. Последний вариант наиболее достоверен.

На остеоиндуктивный эффект частично деминерализованного костного матрикса оказывают влияние многие факторы.

Прежде всего это касается условий деминерализации аллогенной кости. По мнению В.И. Савельева и Н.В. Хлебович [21], в наибольшей степени остеоиндуктивная активность сохраняется при проведении деминерализации в ортофосфорной кислоте, далее идут

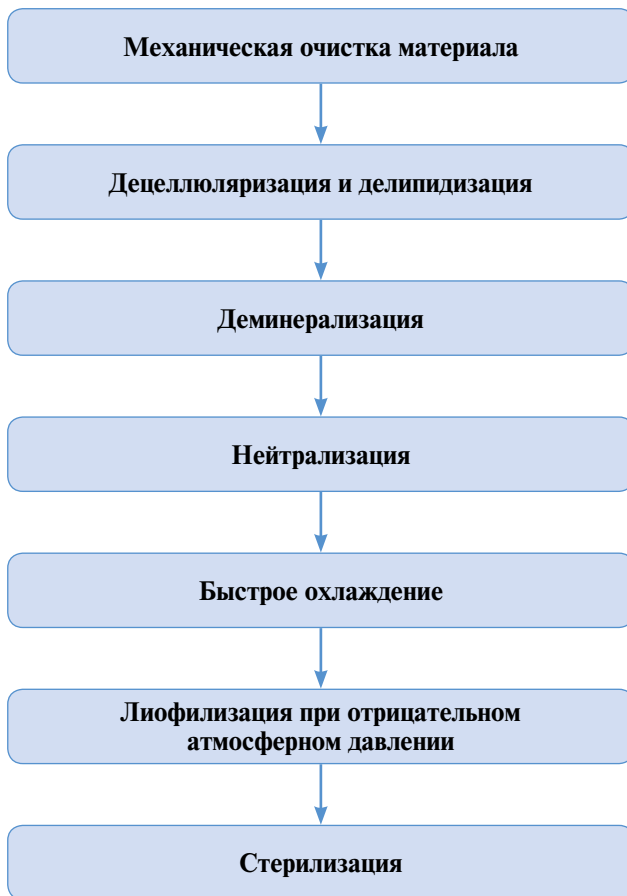


Рис. 1. Технологические этапы изготовления деминерализованного костного матрикса

хлористоводородная и соляная кислота. При обработке в растворах серной, азотной, азотистой, хромовой кислот остеоиндуктивный потенциал полностью уничтожается. В ходе последующих исследований большинство авторов пришло к выводу, что наиболее щадящее действие на остеоиндуктивную активность оказывает все же 0,6 N соляная кислота при соотношении массы кости и объема кислоты 1:10 [8].

По данным М.В. Лекишвили и соавторов [22], эффект эктопического остеогенеза становится достоверным, только если степень деминерализации достигает уровня 63% и более. При этом, однако, значительно снижаются биомеханические свойства костного матрикса, составляя 40–60% от интактной кости. Это ограничивает возможности его клинического применения, делая непригодным для самостоятельного использования в местах, требующих значительной нагрузки [23]. С другой стороны, при полной (или близкой к ней) степени деминерализации остеоиндуктивная активность подавляется [8], что свидетельствует о том, что для реализации эффекта воздействия на МСК необходимо присутствие определенного количества молекул гидроксиапатита. В связи с этим, как уже отмечено выше, полностью деминерализованный костный матрикс в клинической практике не используется.

Серьезной проблемой остаются вопросы стерилизации частично деминерализованных костных аллоимплантатов. В настоящее время в мировой практике для этого используется ионизирующая радиация (гамма-облучение, поток быстрых электронов), поскольку целесообразность других методов воздействия, таких как стерилизую-

щие растворы и газовая смесь (оксид этилена), ставится под сомнение в связи с высоким риском полного подавления остеоиндуктивной активности ДКМ [24]. Однако в результате облучения биомеханические свойства аллогенного имплантата существенно ухудшаются. Это происходит за счет образования свободных радикалов, разрушающих структуру костного коллагена, что подтверждается результатами фрактографического анализа поверхностей излома биоматериала [25]. Для нейтрализации данного эффекта рекомендуется предварительно обрабатывать имплантат 1,5 M раствором тиомочевины, обладающей способностью инактивировать свободные радикалы. Экспериментально показано, что прочностные показатели аллокости при этом возрастают в 3,3–4,7 раза, хотя все равно остаются ниже, чем у образцов, не подвергшихся облучению [26]. В связи с этим ведется поиск более эффективных радиопротекторов, в качестве которых называются манит, аскорбат, рибофлавин, рибоза и пр. [24].

Другим важным технологическим фактором, влияющим на остеоиндукцию ДКМ, является степень делипидизации и децеллюляризации. Недостаточное качество очистки матрикса от липидов и, как следствие, клеточного дебриса приводит либо к развитию воспалительного процесса с последующей инкапсуляцией материала, либо к его ускоренной резорбции без признаков физиологической минерализации [27]. В то же время применяемые методики очистки не должны изменять естественные свойства кости и не оставлять в ней следов веществ, используемых для очистки. С этой целью используются различные химические вещества, ультразвуковая кавитация, промывание струей жидкости под давлением, центрифугирование (центробежная сила), интенсивное перемешивание или встряхивание, магнитное поле и комбинации этих методов [24]. По мнению А. Rasch et al. [28], ультразвуковая кавитация обеспечивает лучшую степень децеллюляризации, чем химический протокол, однако при дальнейшем культивировании образцов с мезенхимальными стволовыми клетками в большинстве случаев их биосовместимость ухудшалась.

По мере накопления опыта пришло понимание того, что, помимо сугубо производственных вопросов, принципиальное значение имеет и качество самого донорского материала, так как концентрация костных морфогенетических протеинов у различных индивидуумов может существенно различаться [29]. Это вынуждает разрабатывать критерии отбора донорского материала. По данным М.В. Лекишвили и соавторов [30], для реализации остеоиндуктивного эффекта костного матрикса следует использовать доноров в возрасте 19–44 лет, имеющих среднюю величину объемной массы кости 1,8–1,9 г/см³, предел ее прочности на сжатие в условиях продольной нагрузки (вдоль оси остеона) — 165 ± 5 МПа, микротвердость — 380 ± 10 МПа, содержание минеральной и органической фаз — около 62 и 28% соответственно. При обработке биологических имплантатов с целью придания им необходимых для клинического применения размеров и формы предпочтительно использовать более щадящие по сравнению с механическими методами гидроструйные технологии.

Для реализации остеоиндуктивного действия определенное значение имеет также количество биоматериала. По данным N. Muthukumaran et al. [31], для этого необходимо не менее 10 мг деминерализованного костного матрикса, причем по мере увеличения дозы эффект эктопического остеогенеза усиливается.

Таблица 2. Сравнительная характеристика биологических эффектов наиболее распространенных костных материалов человеческого происхождения

	Аутотрансплантат	Недеминерализованный лиофилизированный аллогенный имплантат	Частично деминерализованный аллогенный имплантат
Остеоиндукция	+++	–	++
Остеокондукция	+++	++	+
Остеоинтеграция	+++	++	++
Механическая прочность	+++	++	+
Отсутствие риска осложнений в донорской зоне	–	+++	+++

Эффективность использования остеоиндуктивного потенциала частично деминерализованного костного матрикса в клинических условиях

Несмотря даже на достоверно полученный результат роста колоний клеток — предшественников остеобластов и формирования кости в мягкотканых структурах экспериментальных животных, клинический эффект ДКМ в условиях ортотопической пересадки (т.е. непосредственно в кость) может быть все равно поставлен под сомнение. Для этого выдвигались следующие основания:

1) в результате снижения биомеханических свойств аллокости в процессе деминерализации ухудшается и ее остеокондуктивный эффект (табл. 2). В клинических исследованиях недеминерализованные костные аллогенные имплантаты были в большей степени по сравнению с деминерализованными обсеменены жизнеспособными остеобластами, которые располагались и на большем удалении от участков материнской кости [32]. Недеминерализованные имплантаты дольше сохраняют костный контур, в то время как ДКМ сравнительно быстро подвергаются резорбции [33, 34];

2) биологические эффекты костных морфогенетических протеинов, высвобождаемых из ДКМ, действуют на протяжении сравнительно небольшого промежутка времени после пересадки. Период полураспада остеиндуктивного потенциала деминерализованного аллогенного имплантата составляет в среднем 5–7 дней [35], что недостаточно для заживления костного дефекта;

3) в результате операционной травмы в костной ране резко повышается концентрация протеаз, которые в значительной степени инактивируют костные морфогенетические протеины [35, 36].

Перечисленные аргументы, однако, не представляются бесспорными. В клинической практике наиболее

важно обеспечить оптимальные условия для костной регенерации именно на ранних сроках после оперативного вмешательства, т.е. когда имеется максимальная вероятность развития осложнений, способных вызвать извращение всего последующего процесса костеобразования. Соответственно, возможность управления процессом заживления костной раны на этом этапе, создаваемая благодаря использованию ВМР, высвобождаемых из ДКМ, имеет большое клиническое значение. Последующие исследования показали, что, хотя ДКМ и подвергается сравнительно быстрой резорбции, при оценке соотношения остаточного объема частиц имплантата и новообразованной кости удельный вес последней был достоверно выше при использовании частично деминерализованной аллокости [37, 38]. А. Patel et al. [39], оценивая конечные результаты восстановления альвеолярного гребня, констатировали, что ДКМ ничем не уступал костному аутотрансплантату ни по клиническим, ни по гистологическим данным. В то же время полноценная ревитализация/васкуляризация недеминерализованных костных имплантатов, как блоков, так и гранул, ставится под сомнение [40].

При инкубации частично деминерализованного костного имплантата в культуре мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (МСК) на 14-е сут наблюдалась его полная колонизация клетками [41], что свидетельствует об их высокой степени сродства с ДКМ.

М.А. Reynolds и G.M. Bowers указывали [42], что главными клиническими ошибками, обуславливающими отрицательные результаты при использовании деминерализованной аллокости, являются наличие воспалительного процесса в области имплантации и недостаточная фиксация биоматериала. Для того чтобы избежать последнего обстоятельства, рекомендуется, в частности, использовать ДКМ в виде пасты-«замазки» или гидрогелей (рис. 2), пористая структура которых обеспечивает по-

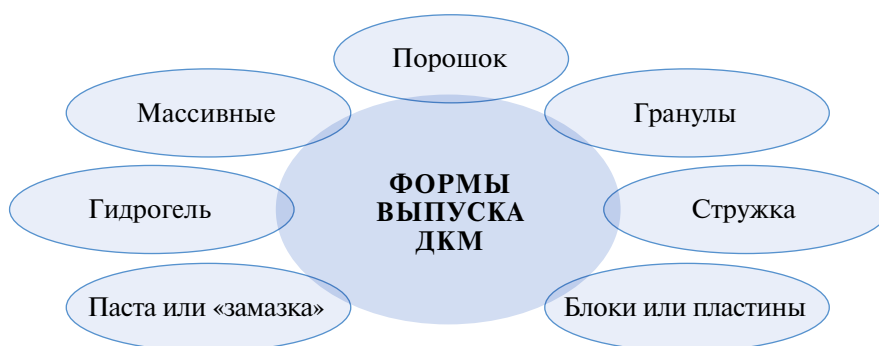


Рис. 2. Формы деминерализованного костного матрикса, применяемые в клинической практике

степенное контролируемое высвобождение инкапсулированных биоактивных материалов. В качестве связующего вещества предлагаются: коллаген, хитозан, гиалуроновая кислота, альгинат, карбоксиметилцеллюлоза, полуксамер 470 (сополимер гидрофобного полиоксипропилена и гидрофильного полиоксипропилена), глицерин, сульфат кальция, биоактивное стекло, поликонденсированный изобутиратэфир, полиэтиленгликоль-диакрилат [43–45]. В ряде случаев при этом удавалось создать эффект защиты костных морфогенетических протеинов от инактивирующего воздействия протеолитических ферментов [46]. Таким образом, пролонгировалось также высвобождение BMP, благодаря чему остеогенная дифференцировка мезенхимальных стволовых клеток в присутствии имплантата сохранялась до 21 дня, что способствовало оптимизации лечебного эффекта ДКМ [45]. В настоящее время данные композиции широко выпускаются под различными коммерческими названиями. Наиболее известные из них Grafton, Allomatrix, Osteofil, DBX, Accel Connexus и др.

Для предупреждения развития воспалительных осложнений, как указано выше, целесообразно использовать ДКМ в композиции с лекарственными антимикробными препаратами [15], в связи с чем необходимо продолжение исследовательских работ в данном направлении [47].

Остеоиндуктивный потенциал частично деминерализованного аллогенного имплантата может быть в значительной степени повышен благодаря адсорбции на его поверхности молекул биологически активных веществ. В настоящее время получены данные об успешном потенцировании лечебного эффекта ДКМ в композиции с альбумином [48], плазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста [49], амелогенинами (экстракт белков эмалевого матрицы) [50], производными пиримидина [51]. По данным E. V. Bae et al. [52], частично деминерализованный костный матрикс, смоделированный на основе 3D-печати, являлся лучшим скаффолдом для рекомбинантного BMP-2 по сравнению с трикальцийфосфатом и поликапролактоном. В клинических условиях эта композиция по данным компьютерной томографии не уступала костным аутографтам [53]. Как отмечают G. Tang et al. [23], в последние годы ДКМ стал одним из наиболее распространенных материалов для изготовления каркасов тканеинженерных конструкций. Предложено добавлять бисфосфонаты к образцам ДКМ, вводимым в ложе эндопротезов или иных металлоконструкций, для повышения их механической стабильности [54].

Тем не менее при замещении слишком больших по протяженности дефектов в центральных отделах аллогенных имплантатов (как и аутографтам) органотипичный регенерат может оставаться несформированным на протяжении ряда лет [55]. При радиоизотопном исследовании, выполненном через три года после краниопластики, радиофармпрепарат накапливался во всей области, занятой частично деминерализованным аллогенным имплантатом, свидетельствуя о жизнеспособности сформировавшегося регенерата, но уровень его накопления несколько отличался от окружающей кости, что все еще не позволяет говорить о его органотипичности [56]. Возможным путем решения данной проблемы является искусственная васкуляризация имплантата, что требует соответствующего хирургического обеспечения [57]. В этом случае процесс костеобразования идет значительно более высокими темпами, ДКМ быстро заселяется МСК [58]. Еще одним перспективным предложением для решения данной проблемы представляется создание

композиции частично деминерализованного костного матрикса с внеклеточными везикулами — мембранозными образованиями, высвобождающимися из МСК и обладающими мощным проангиогенным действием. Модифицированные таким образом имплантаты демонстрировали в экспериментальной модели эктопического остеогенеза лучшую васкуляризацию, в том числе в центральных участках, наиболее неблагоприятных в плане возможного развития тканевой гипоксии, и, соответственно, повышенное костеобразование [59].

Заключение

Заготовка аллогенной кости и сохранение ее остеоиндуктивных свойств связаны со значительными организационно-техническими сложностями, что неизбежно будет сказываться на конечной стоимости готовых имплантатов. По этому показателю в перерасчете на 1 см³ вещества у различных производителей ДКМ превосходит недеминерализованную аллогенную кость от 2 до 30 раз [3]. Сейчас доступно большое количество различных костнопластических материалов как биологического, так и синтетического происхождения различной ценовой категории. Тем не менее результаты метаанализов, посвященных решению конкретных сугубо клинических проблем, показывают, что для получения достоверных результатов лечения, связанного с реконструкцией кости, необходимо применение материалов, сочетающих остеокондуктивное и остеоиндуктивное действие [60]. Следовательно, несмотря на все имеющиеся проблемы, ДКМ остается востребованным материалом в медицинской практике и является адекватной альтернативой аутоостеопластике. В то же время для реализации его клинического эффекта в условиях массового применения необходимо введение жесткой стандартизации технологических процессов изготовления имплантатов и контроля их остеоиндуктивного потенциала в лабораториях консервации тканей, что должно стать задачей как административных органов здравоохранения, так и национальных ассоциаций тканевых банков. Это требование тем более актуально, что зарегистрировано несколько случаев грубых нарушений индустрией аллотрансплантации нормативных положений, обеспечивающих цепочку безопасности на этапах скрининга, заготовки, обработки и стерилизации биологического материала [3]. Дальнейшие перспективы использования частично деминерализованного аллогенного костного матрикса будут связаны, с одной стороны, с совершенствованием методов очистки, стерилизации образцов костной ткани, сохранения их остеоиндуктивной активности, а с другой — с развитием методов тканевой инженерии, микрохирургической техники и их сочетания.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. А.С. Панкратов — разработка идеи статьи и ее написание, поисково-аналитическая работа с литературными источниками; И.С. Фадеева — поиско-

во-аналитическая работа с литературными источниками, редактирование статьи; Ю.Б. Юрасова — поисково-аналитическая работа с литературными источниками, редактирование статьи; В.М. Гринин — поисково-аналитическая работа с литературными источниками, редактирование статьи; И.В. Черкесов — поисково-аналитическая работа

с литературными источниками, редактирование статьи; В.В. Коршунов — поисково-аналитическая работа с литературными источниками, редактирование статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Dreyer CH, Rasmussen M, Pedersen RH, et al. Comparisons of Efficacy between Autograft and Allograft on Defect Repair *In Vivo* in Normal and Osteoporotic Rats. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9358989. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9358989>
- Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG, et al. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;329:300–309. doi: <https://doi.org/10.1097/00003086-199608000-00037>
- Brink O. The choice between allograft or demineralized bone matrix is not unambiguous in trauma surgery. *Injury*. 2021;52(Suppl2):S2–S28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.11.013>
- Urist MR. Bone: Formation by Autoinduction // *Science*. 1965; 150(3698):893–899. doi: <https://doi.org/10.1126/science.150.3698.893>
- Majzoub J, Ravida A, Starch-Jensen T, et al. Del Amo F. The Influence of Different Grafting Materials on Alveolar Ridge Preservation: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2019;10(3):e6. doi: <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10306>
- Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J Dent Res*. 1971; 50(6):1392–1406. doi: <https://doi.org/10.1177/00220345710500060601>
- Ramly EP, Alfonso AR, Kantar RS, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) in Craniofacial Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(8):e2347. doi: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002347>
- Кириллова И.А. Деминерализованный костный трансплантат как стимулятор остеогенеза: Современные концепции // *Хирургия позвоночника*. — 2004. — № 3. — С. 105–110. [Kirillova IA. Demineralizovannyj kostnyj transplantat kak stimulyator osteogeneza: Sovremennye koncepcii. *Hirurgija pozvonochnika*. 2004;3:105–110. (In Russ.)]
- Zu Z, He L, Shang H, et al. Overexpression of Bone Morphogenetic Protein-1 Promotes Osteogenesis of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells In Vitro. *Med Sci Monit*. 2020;26:e920122-8 doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.920122>
- Gandhi NS, Mancera RL. Prediction of heparin binding sites in bone morphogenetic proteins (BMPs). *Biochim Biophys Acta*. 2012;1824(12):1374–1381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2012.07.002>
- Sampath TK, Vukicevic S. Biology of bone morphogenetic protein in bone repair and regeneration: A role for autologous blood coagulum as carrier. *Bone*. 2020;141:115602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115602>
- Nampo T, Watahiki J, Enomoto A, et al. A new method for alveolar bone repair using extracted teeth for the graft material. *J Periodontol*. 2010 ;81(9):1264–1272. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100016>
- Кириллова И.А., Николаев С.В., Подорожная В.Т., и др. Матрикс из кости человека как основа тканеинженерной конструкции // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии*: сб. науч. трудов. — Астрахань, 2017. — С. 47–50. [Kirillova IA, Nikolaev SV, Podorozhnaja VT, i dr. Matriks iz kosti cheloveka kak osnova tkaneinzhenernoj konstrukcii. *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii*. Sb. nauchnyh trudov. Astrahan'; 2017. S. 47–45. (In Russ.)]
- Masters LB, Melloning JT, Brunsvold MA, et al. A clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft in combination with tetracycline in the treatment of periodontal osseous defects. *J Periodontol*. 1996;67(8):770–781. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.8.770>
- Панкратов А.С., Древал А.А., Пылаев А.С., и др. Использование остеопластических материалов при лечении нагноившейся костной раны нижней челюсти в эксперименте // *Российский стоматологический журнал*. — 2000. — № 5. — С. 4–6. [Pankratov AS, Dreval' AA, Pylaev AS, i dr. Ispol'zovanie osteoplasticheskikh materialov pri lechenii nagnoivshejsja kostnoj rany nizhnej cheljusti v jeksperimente. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*. 2000;5:4–6. (In Russ.)]
- Francis CS, Mobin SS, Lypka MA, et al. rhBMP-2 with a demineralized bone matrix scaffold versus autologous iliac crest bone graft for alveolar cleft reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(5):1107–1115. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182865dfb>
- Han B., Tang B., Nimni M.E. Quantative and sensitive in vitro assay for osteoinductive activity of demineralized bone matrix. *J Orthop Res*. 2003;21(4):648–654. doi: [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(03\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(03)00005-6)
- Pieske O, Wittmann A, Zaspel J, et al. Autologous bone graft versus demineralized bone matrix in internal fixation of ununited long bones. *J Trauma Manag Outcomes*. 2009;3:11. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-2897-3-11>
- Committee on Research, Science and Therapy of the American Academy of Periodontology. Tissue banking of bone allografts used in periodontal regeneration. *J Periodontol*. 2001;72(6):834–838. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.6.834>
- Veronesi F, Maglio M, Brogini S, et al. *In vivo* studies on osteoinduction: A systematic review on animal models, implant site, and type and postimplantation investigation. *J Biomed Mater Res A*. 2020;108(9):1834–1866. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36949>
- Савельев В.И., Хлебович Н.В. Первый опыт оценки индуктивных свойств костных трансплантатов, деминерализованных ортофосфорной кислотой // *Деминерализованный костный трансплантат и его применение*: сб. научн. трудов НИИТО им. Вредена. — СПб., 1993. — С. 125–129. [Savel'ev VI, Hlebovich NV. Pervyj opyt ocenki induktivnyh svojstv kostnyh transplantatov, demineralizovannyh ortofosfornoj kislotoj. *Demineralizovannyj kostnyj transplantat i ego primenenie*. Sb. nauchn. trudov NIITO im. Vredena. Saint Petesburg; 1993. S.125–129. (In Russ.)]
- Лекишвили М.В. Современная российская технология изготовления деминерализованных костных аллоимплантатов, ее комплексная оценка // *Технологии живых систем*. — 2005. — Т. 121. — № 2. — С. 41–42. [Lekishvili MV. Sovremennaja rossijskaja tehнологija izgotovlenija demineralizovannyh kostnyh alloimplantatov, ee kompleksnaja ocenka. *Tehnologii zhivyh sistem*. 2005;121(2):41–42. (In Russ.)]
- Tang G., Liu Zh., Liu Yi, et al. Recent Trends in the Development of Bone Regenerative Biomaterials. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:665813. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665813>
- Воробьев К.А., Божкова С.А., Тихилов Р.М., и др. Современные способы обработки и стерилизации костных тканей // *Травматология и ортопедия России*. — 2017. — Т. 23. — № 3. — С. 134–147. [Vorob'ev KA, Bozhkova SA, Tihilov RM, et al. Sovremennye sposoby obrabotki i sterilizacii kostnyh tkanej. *Travmatologija i Ortopedija Rossii*. 2017;23(3):134–147. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-3-134-147>
- Burton B, Gaspar A, Josey D, et al. Bone embrittlement and collagen modifications due to high-dose gamma-irradiation sterilization. *Bone*. 2014;61:71–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.01.006>
- Akkus O, Belaney R.Y., Das P. Free radical scavenging alleviates the biomechanical impairment of gamma radiation ster-

- ilized bone tissue. *J Orthop Res.* 2005;23(4):838–845. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2005.01.007>
27. Сенотов А.С., Кирсанова П.О., Просвирин А.А., и др. Разработка методов повышения биосовместимости остеопластических биоматериалов для реконструктивной хирургии // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии*: сб. науч. трудов. — Астрахань, 2017. — С. 24–26. [Senotov AS, Kirsanova PO, Prosvirin AA, et al. Razrabotka metodov povysheniya biosovmestimosti osteoplasticheskikh biomaterialov dlja rekonstruktivnoj hirurgii. *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii*. Sb. nauchnyh trudov. Astrahan'; 2017. S. 24–26. (In Russ.)]
 28. Rasch A, Naujokat H, Wang F, et al. Evaluation of bone allograft processing methods: Impact on decellularization efficacy, biocompatibility and mesenchymal stem cell functionality. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218404. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218404>
 29. Денисов-Никольский Ю.И., Матвейчук И.В., Розанов В.В. Инновационные подходы к структурно-функциональному анализу костной ткани для решения фундаментальных и прикладных задач в биоимплантологии и биоматериаловедении // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. — 2012. — № 1. — С. 223–228. [Denisov-Nikol'skij JuI, Matvejchuk IV, Rozanov VV. Innovacionnye podhody k strukturno-funkcional'nomu analizu kostnoj tkani dlja reshenija fundamental'nyh i prikladnyh zadach v bioimplantologii i biomaterialovedenii. *Voprosy Biologicheskoi, Medicinskoj i Farmaceuticheskoi Himii*. 2012;1:223–228. (In Russ.)]
 30. Лекишвили М.В., Матвейчук И.В., Розанов В.В., и др. Научно-методические основы оптимизации технологии изготовления костных имплантатов // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии*: сб. науч. трудов. — Астрахань, 2017. — С. 5–7. [Lekishvili MV, Matvejchuk IV, Rozanov VV, i dr. Nauchno-metodicheskie osnovy optimizacii tehnologii izgotovlenija kostnyh implantatov *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii*. Sb. nauchnyh trudov. Astrahan'; 2017. S. 5–7. (In Russ.)]
 31. Muthukumar N, Ma S, Reddi AH. Dose-dependence of and threshold for optimal bone induction by collagenous bone matrix and osteogenin-enriched fraction. *Coll Relat Res.* 1988;8(5):433–441. doi: [https://doi.org/10.1016/S0174-173X\(88\)80016-5](https://doi.org/10.1016/S0174-173X(88)80016-5)
 32. Piattelli A, Scarano A, Corigliano M, et al. Comparison of bone regeneration with the use of mineralized and demineralized freeze-dried bone allografts: a histological and histochemical study in man. *Biomaterials.* 1996;17(11):1127–1231. doi: [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(96\)85915-1](https://doi.org/10.1016/0142-9612(96)85915-1)
 33. Lee DW, Koo KT, Seol YJ, et al. Bone regeneration effects of human allogeneous bone substitutes: a preliminary study. *J Periodontal Implant Sci.* 2010;40(3):132–138. doi: <https://doi.org/10.5051/jpis.2010.40.3.132>
 34. Yang S, Lan L, Miron RJ, et al. Variability in Particle Degradation of Four Commonly Employed Dental Bone Grafts. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17(5):996–1003. doi: <https://doi.org/10.1111/cid.12196>
 35. Landesman R, Reddi AH. In vivo analysis of the half-life of the osteoinductive potential of demineralized bone matrix using diffusion chambers. *Calcif Tissue Int.* 1989;45(6):348–353. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02556005>
 36. Thrailkill K, Cockrell G, Simpson P, et al. Physiological matrix metalloproteinase (MMP) concentrations: comparison of serum and plasma specimens. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(4):503–504. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.090>
 37. Wood RA, Mealey BL. Histologic comparison of healing after tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus demineralized freeze-dried bone allograft. *J Periodontol.* 2012;83(3):329–336. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110270>
 38. Stumbras A, Kuliesius P, Januzis G, et al. Alveolar Ridge Preservation after Tooth Extraction Using Different Bone Graft Materials and Autologous Platelet Concentrates: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2019;10(1):e2. doi: <https://doi.org/10.5037/jomr.2019.10102>
 39. Patel A, Greenwell H, Hill M, et al. Ridge Augmentation Comparing an Allograft Plus Autogenous Bone Chips to an Osteoinductive Demineralized Bone Matrix: A Clinical and Histologic Study in Humans. *Implant Dent.* 2019;28(6):613–620. doi: <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000925>
 40. Anavi Lev K, Chaushu L, Schwarz F, et al. Bone-implant-contact and new formation around implants placed in FDB blocks compared to placement at the adjunction of particulate FDB. *Clin Implant Dent Relat Res.* 202;22(1):21–28. doi: <https://doi.org/10.1111/cid.12856>
 41. Mattioli-Belmonte M, Montemurro F, Licini C, et al. Cell-Free Demineralized Bone Matrix for Mesenchymal Stem Cells Survival and Colonization. *Materials (Basel).* 2019;12(9):1360. doi: <https://doi.org/10.3390/ma12091360>
 42. Reynolds MA, Bowers GM. Fate of demineralized freeze-dried bone allografts in human intrabony defects. *J Periodontol.* 1996;67(2):150–157. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.1996.67.2.150>
 43. Zhang H, Yang L, Yang XG, et al. Demineralized Bone Matrix Carriers and their Clinical Applications: An Overview. *Orthop Surg.* 2019;11(5):725–737. doi: <https://doi.org/10.1111/os.12509>
 44. Cheng TL, Leblanc E, Kalinina A, et al. A Bioactive Coating Enhances Bone Allografts in Rat Models of Formation and Critical Defect Repair. *J Orthop Res.* 2019;37(11):2278–2286. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.24409>
 45. Obregon-Miano F, Fathi A, Rathsam C, et al. Injectable porcine bone demineralized and digested extracellular matrix-PEG-DA hydrogel blend for regeneration. *J Mater Sci Mater Med.* 2020;31(2):21. doi: <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6354-3>
 46. Kim S, Fan J, Lee CS, et al. Heparinized chitosan stabilizes the bioactivity of BMP-2 and potentiates the osteogenic efficacy of demineralized bone matrix. *J Biol Eng.* 2020;14:6. doi: <https://doi.org/10.1186/s13036-020-0231-y>
 47. Литвинов Ю.Ю. Получение костных имплантатов и имплантационных препаратов с антимикробными свойствами на основе стерильного деминерализованного костного матрикса // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. — 2019. — Т. 22. — № 3. — С. 21–30. [Litvinov YuYu. Poluchenie kostnyh implantatov i implantacionnyh preparatov s antimikrobnymi svojstvami na osnove steril'nogo demineralizovannogo kostnogo matriksa. *Voprosy Biologicheskoi, Medicinskoj i Farmaceuticheskoi Himii*. 2019;22(3):21–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-03-04>
 48. Simonffy L, Minya F, Trimmel B, et al. Albumin-Impregnated Allograft Filling of Surgical Extraction Sockets Achieves Better Bone Remodeling Than Filling with Either Blood Clot or Bovine Xenograft. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2020;35(2):297–304. doi: <https://doi.org/10.11607/jomi.7554>
 49. Sethi AK, Kar IB, Mohanty T, et al. Use of plasma-enriched demineralized freeze-dried bone matrix in postsurgical jaw defects. *Natl J Maxillofac Surg.* 2018;9(2):174–183. doi: https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_33_18
 50. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 2004;75(10):1309–1318. doi: <https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.10.1309>
 51. Рагинов И.С., Егоров В.И., Валиуллин Л.Р., и др. Влияние производных пиримидина на регенерацию костной ткани // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии*: сб. науч. трудов. — Астрахань, 2017. — С. 161–162. [Raginov IS, Egorov VI, Valiullin LR, i dr. Vlijanie proizvodnyh pirimidina na regeneraciju kostnoj tkani. *Aktual'nye voprosy tkanevoj i kletочноj transplantologii*. Sb. nauchnyh trudov. Astrahan', 2017. S. 161–162. (In Russ.)]
 52. Bae EB, Park KH, Shim JH, et al. Efficacy of rhBMP-2 Loaded PCL/β-TCP/bdECM Scaffold Fabricated by 3D Printing Tech-

- nology on Regeneration. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2876135. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2876135>
53. Liang F, Yen SL, Imahiyerobo T, et al. Three-Dimensional Cone Beam Computed Tomography Volumetric Outcomes of rhBMP-2/Demineralized Bone Matrix versus Iliac Crest Bone Graft for Alveolar Cleft Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140(4):767–774. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003686>
 54. Ryabov A, Likishvili M, Yurasova J, et al. Local Application of Bisphosphonates: A Literature Review. *Tissue Science & Engineering.* 2016;7:2. doi: <https://doi.org/10.4172/2157-7552.1000172>
 55. Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(3):454–464. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-200203000-00020>
 56. Лекишвили М.В., Рябов А.Ю., Панкратов А.С., и др. Использование частично деминерализованного аллогенного имплантата свода черепа для возмещения дефектов костей средней и верхней зон лица // *Голова и шея (Head & Neck)*. — 2018. — № 1. — С. 29–34. [Lekishvili MV, Rjabov AJu, Pankratov AS, i dr. Ispol'zovanie chastichno demineralizovannogo allogennogo implantata svoda cherepa dlja vozmeshhenija defektov kostej srednej i verhnjej zon lica. *Golova i sheja (Head & Neck)*. 2018;1:29–34. (In Russ.)]
 57. Cavallo M, Maglio M, Parrilli A, et al. Vascular Supply and BMC for the Improvement of Allograft in Bone Defects: A Comparative In Vivo Study. *J Surg Res.* 2020;252:1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.02.015>
 58. Li Q, Zhang W, Zhou G, et al. Demineralized bone matrix-based microcarrier scaffold favors vascularized large boneregeneration in vivo in a rat model. *J Biomater Appl.* 2018;33(2):182–195. doi: <https://doi.org/10.1177/088532821878437>
 59. Xie H, Wang Zh, Zhang L, et al. Extracellular Vesicle-functionalized Decalcified Bone Matrix Scaffolds with Enhanced Pro-angiogenic and Pro-bone Regeneration Activities. *Sci Rep.* 2017;7:45622 doi: <https://doi.org/10.1038/srep45622>
 60. Al-Moraissi EA, Alkhutari AS, Abotaleb B, et al. Do osteoconductive bone substitutes result in similar bone regeneration for maxillary sinus augmentation when compared to osteogenic and osteoinductive bone grafts? A systematic review and frequentist network meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(1):107–120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.05.004>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Панкратов Александр Сергеевич, д.м.н. доцент [*Alexander S. Pankratov*, MD, PhD, Assistant Professor];
адрес: 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2 [address: 8 bld. 2, Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia];
e-mail: stomat-2008@mail.ru, SPIN-код: 9785-2632, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9620-3547>

Фадеева Ирина Сергеевна, к.б.н. [*Irina S. Fadeeva*, PhD in Biology]; e-mail: fadeeva.iteb@gmail.com,
SPIN-код: 6475-1023, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1709-9970>

Юрасова Юлия Борисовна, д.м.н., доцент [*Yulia B. Yurasova*, MD, PhD, Assistant Professor];
e-mail: yurasova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8398-6829>

Гринин Василий Михайлович, д.м.н., профессор [*Vasily M. Grinin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: grynin@mail.ru,
SPIN-код: 9663-2378, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2280-8559>

Черкесов Игорь Владимирович, к.м.н. [*Igor V. Cherkesov*, MD, PhD]; e-mail: cherkesovi@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4336-4459>

Коршунов Василий Вадимович, врач [*Vasily V. Korshunov*, MD]; e-mail: korshunov140395@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6497-0637>

Е.С. Скворцова, Н.П. Лушкина

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

Сравнительная характеристика курения табака среди сельских подростков 15–17 лет в Российской Федерации в 2001–2002 и 2016–2017 гг.

Обоснование. Курение табака остается серьезным фактором риска здоровья как в мире, так и в России. Особое внимание при этом уделяется защите юных поколений от приобщения к курению и вредного воздействия табака. **Цель исследования** — на основе сравнительного анализа динамики табакокурения среди сельских подростков за 2001–2017 гг. дать оценку произошедшим изменениям и обосновать предложения по снижению курения среди несовершеннолетних. **Материалы и методы.** Выборочная совокупность подростков в каждом субъекте Российской Федерации (РФ) формировалась путем многоступенчатого отбора: типологического, случайного и сплошного обследования. В 2001–2002 гг. было опрошено 16 743 сельских подростка (7468 мальчиков и 9275 девочек), в 2016–2017 гг. — 18 222 подростка (8208 мальчиков и 10 014 девочек). Статистическая разработка материалов проводилась с помощью компьютерной программы «Факторы риска» (AnkProc). **Результаты.** За период с 2001–2002 по 2016–2017 гг. распространенность курения среди мальчиков снизилась в 2,7 раза, а среди девочек — в 3 раза. Число куривших мальчиков осталось выше числа куривших девочек (в 2 раза). Доля подростков, куривших по мотивам формирующейся зависимости («нравится», «по привычке», «не могу бросить»), выросла как среди мальчиков, так и среди девочек. За рассматриваемый период преобладающим мотивом первой пробы курения как у мальчиков, так и у девочек осталось «любопытство». Не изменился и возрастной интервал приобщения к табакокурению — от 10 до 17 лет включительно. Пик приобщения к курению и в 2001–2002, и в 2016–2017 гг. у мальчиков приходился до 10 лет включительно, а среди девочек — на 13–14 лет. В 2016–2017 гг. среди сельских подростков приобрело популярность курение кальяна. Показатели распространенности курения кальяна составили 13,5 на 100 мальчиков и 10,3 на 100 девочек. 55,7% мальчиков и 44,9% девочек курили кальян с табаком. К курению кальяна в первую очередь обращались не курившие подростки (62,0% мальчиков и 76,0% девочек). Среди куривших кальян ежедневно курили табачные изделия 34,3% мальчиков и 21,2% девочек. **Заключение.** Сравнительный анализ показал достоверное снижение распространенности курения среди сельских подростков-школьников в РФ.

Ключевые слова: Россия, подростки, табакокурение, распространенность, мотивы, динамика

Для цитирования: Скворцова Е.С., Лушкина Н.П. Сравнительная характеристика табакокурения среди сельских подростков 15–17 лет в Российской Федерации в 2001–2002 и 2016–2017 гг. *Вестник РАМН.* 2022;77(2):152–160. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1710>

Обоснование

Табакокурение остается серьезным фактором риска здоровья как в мире, так и в России. К снижению табакокурения призывает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [1]. Ряд государств — членов Европейского региона ВОЗ движутся к достижению цели — стать свободными от табака, т.е. снизить распространенность курения до 5% или менее [2]. Особое внимание при этом уделяется защите юных поколений от приобщения к курению и вредного воздействия табака [3].

Ключевым возрастом начала курения, как правило, является подростковый возраст в интервале от 10 до 18 лет. Очень важно в этот возрастной период контролировать ситуацию с курением табачных изделий среди данного контингента, выявлять факторы, способствующие развитию табакокурения, разрабатывать и осуществлять адекватные профилактические программы, направленные на снижение приобщения и распространения табакокурения среди подростков.

Многие страны (США, Канада, страны Европейского региона) уделяют пристальное внимание контролю за ситуацией с табакокурением среди подрастающего поколения [2, 4–7]. Так, по результатам опросного исследования

«Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья», в 2013–2014 гг. было выявлено, что 17% опрошенных детей в Европейском регионе (13% девочек, 22% мальчиков) к 13 годам начали курить [8]. Эти показатели варьировали между странами. Курение среди детей в возрасте 13 лет было наиболее распространено в Гренландии (53% девочек, 56% мальчиков) и в наименьшей степени — в Исландии (5% девочек, 7% мальчиков).

Результаты последних исследований поведения детей школьного возраста в отношении здоровья, проводимых ВОЗ, показали, что уровни распространенности курения сигарет в этой группе достигли высокого уровня, в особенности среди 15-летних. В этой возрастной группе 15% подростков курили хотя бы 1 раз за последние 30 дней, а почти каждый третий уже пробовал курить (27% девочек и 29% мальчиков) [9, 10].

В России мониторинг потребления табачных изделий среди подростков 15–17 лет осуществляется с 2000 г. [11, 12].

Цель исследования — на основе сравнительного анализа динамики табакокурения среди сельских подростков за 2001–2017 гг. дать оценку произошедшим изменениям и обосновать предложения по снижению курения среди несовершеннолетних.

Материалы и методы

В рамках общероссийского мониторинга изучение табакокурения среди сельских подростков-школьников 15–17 лет проводилось в 2001–2002 и 2016–2017 гг. Исследование осуществлялось Центром мониторинга вредных привычек среди детей и подростков ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Сбор первичного материала (анонимное анкетирование школьников) проводился группами мониторинга областных центров медицинской профилактики, участвовавших в исследовании.

Вопросы, касающиеся курения сигарет, методика формирования выборки, технология проведения опроса были идентичны в обоих исследованиях. Однако в 2016–2017 гг. в анкету, помимо вопросов о курении обычных сигарет, были добавлены вопросы, касающиеся курения кальяна.

При формировании выборки подростков использовался метод многоступенчатого отбора: типологический, случайный отбор и сплошного обследования.

Дизайн формирования выборки в обоих исследованиях включал следующие этапы.

Первый этап — выбор субъектов РФ по типологическим признакам (области с областными центрами, являющимися старыми культурными и административными центрами).

Второй этап — выбор сельских районов в отобранных субъектах с учетом их географической расположенности (север, юг, запад, восток) и степени удаленности от областного центра (близко расположенные и отдаленные). В каждом субъекте с помощью этой целенаправленной выборки отбиралось 8 сельских районов.

Третий этап — методом случайной выборки отбор общеобразовательных школ в отобранных сельских районах. Из каждого отобранного района методом случайной

выборки в зависимости от комплектности отбирались 2 или 3 средние общеобразовательные школы. Таким образом, в каждом субъекте обследовались старшеклассники 16–18 школ.

Четвертый этап — сплошное анонимное анкетирование школьников в отобранных школах.

Расчет необходимого числа наблюдений для получения репрезентативных данных в обоих исследованиях проводился по известной формуле с учетом 5% брака при заполнении анкет. Необходимое число обследованных подростков составило 1076 подростков 15–17 лет для каждой территории [13].

В 2001–2002 гг. в исследование вошли 14 областей из 6 федеральных округов (ФО): Центральный (ЦФО) — Московская, Тульская, Воронежская, Смоленская области; Северо-Западный (СЗФО) — Вологодская, Мурманская области; Южный (ЮФО) — Краснодарский край; Сибирский (СФО) — Красноярский край, Кемеровская область; Уральский (УФО) — Тюменская область; Приволжский (ПФО) — Республика Татарстан, Чувашская и Удмуртская республики, Пермская область.

Всего в 2001–2002 гг. было обследовано 16 743 сельских подростка, из них 7468 (44,6%) мальчиков и 9275 (55,4%) девочек.

В 2016–2017 гг. в исследование вошли 17 областей из 7 ФО: ЦФО — Воронежская, Калужская, Тульская области; СЗФО — Архангельская, Калининградская, Мурманская, Новгородская области; ЮФО — Краснодарский край и Волгоградская область; СФО — Красноярский край и Кемеровская область; УФО — Свердловская область; ПФО — Республика Татарстан, Удмуртская и Чувашская республики, Самарская область; ДФО — Забайкальский край. От общей численности сельских подростков 15–17 лет РФ в этих федеральных округах на 1 января 2016 г. проживало 79,3% [14].

E.S. Skvortsova, N.P. Lushkina

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

Comparative Characteristics of Tobacco Smoking among Rural Adolescents Aged 15–17 in the Russian Federation in 2001–2002 and 2016–2017

Rationale. Tobacco smoking remains a serious health risk factor both in the world and in Russia. Special attention is paid to the protection of young generations from exposure to smoking and the harmful effects of tobacco. **The purpose of the study** — based on a comparative analysis of the dynamics of tobacco smoking among rural adolescents in 2001–2017, to assess the changes that have occurred and justify proposals to reduce smoking among minors. **Materials and methods.** A sample of adolescents in each subject of the Russian Federation was formed by multi-stage selection: typological, random and continuous examination. In 2001–2002, 16 743 rural teenagers (7468 boys and 9275 girls) were interviewed, in 2016–2017 18 222 teenagers (8208 boys and 10 014 girls). Statistical development of materials was carried out using the computer program “Risk Factors” (AnkProc). **Results.** During the period from 2001–2002 to 2016–2017, the prevalence of smoking among boys decreased by 2.7 times, and among girls — by 3 times. The number of boys who smoked remained higher than the number of girls who smoked (by 2 times). The proportion of teenagers who smoked based on the emerging addiction (“like”, “out of habit”, “I can’t quit”) I grew up among both boys and girls. During the period under review, the predominant motive of the first smoking test, both boys and girls, remained “curiosity”. The age interval of initiation to tobacco smoking has not changed either (from 10 years to 17 years inclusive). The peak of initiation to smoking in 2001–2002, and in 2016–2001 boys accounted for up to 10 years inclusive, and among girls — for 13–14 years. In 2016–2017, hookah smoking became popular among rural teenagers. The prevalence rates of hookah smoking were 13.5 per 100 boys and 10.3 per 100 girls. 55.7% of boys and 44.9% of girls smoked hookah with tobacco. Hookah smoking was primarily addressed by teenagers who did not smoke (62.0% of boys and 76.0% of girls). Among hookah smokers, 34.3% of boys and 21.2% of girls smoked tobacco products weekly. **Conclusion.** A comparative analysis showed a significant decrease in the prevalence of smoking among rural adolescent schoolchildren in the Russian Federation.

Keywords: Russia, adolescents, tobacco smoking, prevalence, motives, dynamics

For citation: Skvortsova ES, Lushkina NP. Comparative Characteristics of Tobacco Smoking among Rural Adolescents Aged 15–17 in the Russian Federation in 2001–2002 and 2016–2017. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(2):152–160. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1710>

В выбранных из каждого ФО территориях доля сельских подростков 15–17 лет от общего числа сельских подростков, проживающих в данном ФО, составляла, %: в ЦФО — 20,2; СЗФО — 37,0; ЮФО — 59,6; СФО — 18,9; УФО — 26,3; ПФО — 31,2; ДФО — 26,2.

Всего в 2016–2017 гг. было обследовано 18 222 сельских подростка, из которых 8208 (45%) мальчиков и 10 014 (55%) девочек.

Критерием отнесения подростков к «курящим» являлось всякое (даже однократное) курение табачных изделий в течение года (независимо от количества, частоты и вида табачного изделия). К подросткам, «ежедневно курящим», относились подростки, выкуривавшие ежедневно хотя бы одну сигарету.

Свод материалов анкетирования, формирование баз данных и их статистическая разработка проводились с помощью компьютерной программы «Факторы риска» (AnkProc) [15]. Статистическая разработка баз данных включала: получение абсолютных и относительных по-

казателей и их 95%-х доверительных интервалов. Для расчета статистической значимости различий показателей использовался непараметрический критерий Пирсона χ^2 .

Результаты

В 2001–2002 гг. распространенность табакокурения среди сельских мальчиков 15–17 лет составляла 35,0 из 100 мальчиков соответствующего возраста, а среди девочек — 19,1 из 100 девочек соответствующего возраста (табл. 1), т.е. среди сельских мальчиков курил каждый 3-й, а среди девочек — каждая 5-я. Число куривших мальчиков в 1,8 раза превышало число куривших девочек ($\chi^2 = 538,357$; d.f.1, $p < 0,001$).

В 2016–2017 гг. распространенность курения среди мальчиков составляла 12,8 из 100 мальчиков соответствующего возраста, а среди девочек — 6,4 из 100 девочек соответствующего возраста, т.е. курил каждый 8-й

Таблица 1. Основные характеристики табакокурения среди сельских подростков 15–17 лет, Россия, 2001–2002 и 2016–2017 гг.

Показатель	Пол	2001–2002 гг.		2016–2017 гг.		Критерий χ^2	Уровень значимости (p)
		%	95%-й ДИ	%	95%-й ДИ		
<i>Распространенность, на 100 подростков соответствующего пола</i>							
Табакокурения	М	35,0	34,5–35,5	12,8	12,4–13,2	1079,770	<0,001
	Д	19,1	18,7–19,5	6,4	6,2–6,6	712,794	<0,001
Ежедневного табакокурения	М	31,5	31,0–32,0	11,8	11,5–12,1	911,806	<0,001
	Д	14,9	14,5–15,3	5,4	5,2–5,6	483,957	<0,001
<i>Основные мотивы курения</i>							
Формирующаяся зависимость («нравится», привычка», «втянулся, не могу бросить»)	М	65,5	64,6–66,4	72,1	70,8–73,4	15,147	<0,001
	Д	58,8	57,5–60,1	68,5	66,9–70,1	19,740	<0,001
«За компанию», «не хочется отставать от друзей»	М	23,8	23,1–24,6	16,9	15,8–18,0	21,577	<0,001
	Д	23,9	22,8–25,0	18,7	17,3–20,1	7,701	<0,01
<i>Возраст первой пробы курения, лет</i>							
17	М	0,2	0,1–0,3	0,5	0,4–0,6	7,972	<0,01
	Д	0,2	0,1–0,3	0,4	0,3–0,5	3,609	>0,05, =0,058
15–16	М	6,1	5,8–6,4	4,0	3,8–4,2	36,174	<0,001
	Д	7,8	7,5–8,1	4,1	3,9–4,3	118,546	<0,001
13–14	М	17,3	16,9–17,7	8,1	7,8–8,4	302,838	<0,001
	Д	19,8	19,4–20,2	7,3	7,1–7,5	647,889	<0,001
11–12	М	14,1	13,7–14,5	6,8	6,5–7,1	227,870	<0,001
	Д	8,8	8,5–9,1	4,0	3,8–4,2	184,412	<0,001
10 и ранее	М	26,1	25,6–26,6	12,1	11,8–12,4	503,254	<0,001
	Д	6,2	6,0–6,4	4,7	4,5–4,9	20,418	<0,001
<i>Мотивы первой пробы курения</i>							
«Любопытство»	М	73,3	72,4–74,2	73,2	72,4–74,0	0,372	>0,05, =0,542
	Д	82,0	81,0–83,0	80,4	79,6–81,2	1,385	>0,05, =0,240
«Не хотелось отставать от друзей»	М	13,8	13,1–14,5	10,4	9,8–11,0	13,512	<0,001
	Д	7,5	6,8–8,2	8,1	7,5–8,7	0,424	>0,05, =0,515
«Чтобы чувствовать себя взрослее»	М	5,4	5,0–5,8	10,3	9,7–10,9	39,798	<0,001
	Д	3,6	3,1–4,1	7,4	6,9–7,9	21,603	<0,001

мальчик и каждая 15-я девочка (см. табл. 1). Число куривших мальчиков по-прежнему существенно (в 2 раза) превышало число куривших девочек ($\chi^2 = 219,024$; d.f.1, $p < 0,001$).

Таким образом, за период с 2001–2002 по 2016–2017 гг. распространенность курения среди мальчиков сократилась в 2,7 раза, а среди девочек — в 3 раза.

Особенно опасно по своим последствиям ежедневное курение, которое оказывает негативное влияние на растущий организм подростка и способствует формированию зависимости от никотина. В 2001–2002 гг. распространенность ежедневного курения составляла среди мальчиков 31,5 из 100, а среди девочек — 14,9 из 100 подростков соответствующего возраста и пола. Доля ежедневно куривших среди всех куривших мальчиков составляла 90,0%, а среди девочек — 78,0%.

В 2016–2017 гг. ежедневное курение среди сельских подростков снизилось в 2,7 раза и составило среди мальчиков 11,8 из 100, а среди девочек — 5,4 из 100 подростков соответствующего возраста и пола. Однако доля ежедневно куривших среди всех куривших возросла у мальчиков до 92,0%, а у девочек — до 83,4%.

Основные мотивы курения на протяжении периода с 2001–2002 по 2016–2017 гг. остались прежними, но количественно достоверно изменились. Число подростков, куривших по мотивам формирующейся зависимости («нравится», «по привычке», «не могу бросить»), в 2016–2017 гг. стало больше среди мальчиков на 10%, среди девочек — на 16% (см. табл. 1). Напротив, число подростков, куривших «за компанию» («не хотелось отставать от друзей»), к 2016–2017 гг. сократилось среди мальчиков на 30%, среди девочек — на 22% (см. табл. 1).

Необходимо отметить, что в 2001–2002 гг. между мальчиками и девочками по мотивам «формирующейся зависимости» от табака были существенные статистически значимые различия ($\chi^2 = 16,727$; d.f.1, $p < 0,001$); в 2016–2017 гг. таких различий не было ($\chi^2 = 2,738$; d.f.1, $p > 0,05$).

Одной из важных характеристик табакокурения является возраст приобщения: чем раньше приобщение, тем выше риск развития зависимости и тем быстрее идет формирование зависимости. За рассматриваемый период не изменился и остался в прежних границах (от 10 до 17 лет включительно) возрастной интервал приобщения сельских подростков-школьников к табакокурению (см. табл. 1).

Не изменился и возраст наиболее интенсивного приобщения к табакокурению («пик» приобщения), который у мальчиков приходился на возраст до 10 лет включительно, а у девочек — на 13–14 лет. Но в целом интенсивность приобщения к табакокурению в 2016–2017 гг. существенно снизилась в возрастных интервалах от 10 до 16 лет включительно (см. табл. 1). В 2016–2017 гг. общее число подростков, пробовавших курить, снизилось среди мальчиков на 25%, а среди девочек существенных изменений не произошло.

К знакомству с курением детей и подростков толкает прежде всего любопытство. Именно оно являлось основным мотивом первой пробы курения среди сельских подростков-школьников и в 2001–2002, и в 2016–2017 гг. В связи с этим мотивом пробовали и пробуют курить около 70% мальчиков и 80% девочек (см. табл. 1). Но у сельских подростков в 2016–2017 гг. значимо возросло (почти в 2 раза) число пробовавших курить из-за желания «чувствовать себя взрослее» и среди мальчиков, и среди девочек.

На знакомство подростков с курением оказывает влияние их информированность о вреде курения, степень убежденности, что это действительно вредно. В 2001–2002 гг. ни информированность о вреде курения, ни источники информации об этом не изучались. Поэтому приводим данные по этим позициям только за 2016–2017 гг. Информированность сельских подростков-школьников о вреде курения формально очень высокая: 90,2% мальчиков и 93,4% девочек считали, что курение вредно. Только 5,5% мальчиков и 3,1% девочек утверждали обратное («табакокурение не вредно»), и 4,0% мальчиков и 3,3% девочек затруднились с ответом.

Одним из основных источников информации о вреде никотина как у мальчиков (26,6%), так и у девочек (33,7%) являлись «занятия в школе»; 23,8% мальчиков и 20,5% девочек узнали о вреде курения «от родственников и друзей». «Из Интернета» почерпнули свои знания 11,7% мальчиков и 10,0% девочек, а «из специальной литературы» — по 7,0% мальчиков и девочек.

Таким образом, научно обоснованные, систематизированные знания о вреде табакокурения получили только 33% мальчиков и 40% девочек. У остальных сельских подростков-школьников знания о вреде табакокурения отрывочные, несистематизированные и, как правило, получены из случайных источников.

В 2016–2017 гг. среди сельских подростков-школьников появился новый вид курения — курение кальяна.

Показатели распространенности курения кальяна (табл. 2) среди сельских подростков-школьников 15–17 лет составили в среднем по обследованным территориям России 13,5 на 100 мальчиков соответствующего возраста и 10,3 на 100 девочек соответствующего возраста, т.е. число куривших кальян было больше числа куривших обычные сигареты. Это обусловлено тем, что среди куривших кальян есть подростки, курившие не только исключительно кальян, но и, наряду с кальяном, обычные сигареты, так называемые двойные курильщики.

Важной характеристикой курения кальяна является его частота. Среди сельских подростков-школьников шкала частоты курения кальяна варьировала от нескольких раз в год («редко») до еженедельного («регулярно»). В среднем по территориям, вошедшим в исследование, среди мальчиков курили кальян «несколько раз в год» 8,3 из 100; «1–2 раза в месяц» — 3,8 из 100 и «еженедельно» — 1,5 из 100 мальчиков. Наиболее распространенным типом курения кальяна среди мальчиков являлось курение «редко» (60,9%); чуть больше четверти (28,1%) курили кальян «1–2 раза в месяц», а «еженедельно» — только каждый десятый (11,0%) (см. табл. 2). Среди девочек курили кальян «редко» 6,8 из 100; «1–2 раза в месяц» — 2,7 из 100 и «еженедельно» — 0,7 из 100 девочек. Распределение девочек по частоте курения кальяна несколько отличается от мальчиков.

Число девочек, куривших кальян «редко», статистически значимо больше числа мальчиков ($p < 0,001$). Однако девочки уступали мальчикам по числу куривших «регулярно» ($p < 0,001$). Число куривших кальян «1–2 раза в месяц» среди мальчиков и девочек примерно одинаково ($p > 0,05$).

Гендерные различия наглядно проявляются и при выборе состава курительных смесей для кальяна: 55,7% мальчиков и 44,9% девочек, куривших кальян, предпочитали курить его «с табаком» (различия статистически значимы, $\chi^2 = 27,656$; d.f.1, $p < 0,001$) и, наоборот, 44,3% мальчиков и 55,1% девочек курили кальян «без табака» (различия статистически значимы, $\chi^2 = 27,656$; d.f.1, $p < 0,001$).

Таблица 2. Основные характеристики курения кальяна среди сельских подростков-школьников 15–17 лет, Россия, 2016–2017 гг.

Показатель	Мальчики		Девочки		Критерий χ^2	Уровень значимости (<i>p</i>)
	%	95%-й ДИ	%	95%-й ДИ		
<i>Распространенность (на 100 подростков соответствующего пола)</i>						
Курение кальяна	13,5	13,1–13,9	10,3	10,2–10,4	45,648	<0,001
Еженедельное курение кальяна	1,5	1,4–1,6	0,7	0,6–0,8	23,680	<0,001
<i>Частота курения кальяна</i>						
Несколько раз в год (редко)	60,9	59,5–62,3	66,4	65,0–67,8	6,997	<0,001
1–2 раза в месяц (ежемесячно)	28,1	26,8–29,4	26,4	25,1–27,7	0,780	>0,05, =0,378
Каждую неделю (регулярно)	11,0	10,1–11,9	7,2	6,4–8,0	9,306	<0,001
<i>Основные мотивы курения кальяна (от числа куривших кальян)</i>						
Мотивы формирующейся традиции («втянулся, привычка», «нравятся ощущения»)	32,2	30,9–33,5	41,0	39,6–42,4	19,710	<0,001
«За компанию»	33,1	31,8–34,4	32,4	31,1–33,7	0,166	>0,05, =0,684
«Нравится обстановка»	11,0	10,1–11,9	7,9	7,1,5–8,7	6,623	<0,05, =0,011
«Желание расслабиться»	23,7	22,5–24,9	18,7	17,6–19,8	8,530	<0,01
<i>Мотивы первой пробы курения кальяна (от числа пробовавших курить кальян)</i>						
«Любозытство»	61,0	60,0–62,0	58,3	57,3–59,3	3,492	>0,05, =0,062
«Модно»	8,0	7,4–8,6	4,9	4,4–5,4	16,804	<0,001
«Друзья предложили»	30,7	29,8–31,6	36,4	35,4–37,4	15,762	<0,001
«Взрослые предложили»	0,3	0,2–0,4	0,4	0,3–0,5	0,794	>0,05, =0,373
<i>Частота курения табачных изделий среди куривших кальян</i>						
Не курят	62,0	60,6–63,4	76,0	74,7–77,3	55,030	<0,001
Эпизодическое курение	3,7	3,4–4,0	2,8	2,3–3,3	1,303	>0,05, =0,254
Ежедневное курение	34,3	32,9–35,7	21,2	20,0–22,4	45,896	<0,001
<i>Мнение о вреде курения кальяна</i>						
Вредно	60,4	59,9–60,9	59,8	59,3–60,3	0,678	>0,05, =0,411
Зависит от частоты курения кальяна	12,0	11,7–12,3	13,5	13,2–13,8	8,703	<0,01
Затруднились ответить	17,7	17,3–18,1	19,9	19,5–20,3	14,201	<0,001
Не вредно	9,6	9,3–9,9	6,6	6,4–6,8	19,589	<0,001

Мотивы курения кальяна сельскими подростками-школьниками довольно разнообразны — от «нравится обстановка» до «втянулся» и «привычка» (см. табл. 2). Мотивы «втянулся», «привычка» и «нравятся ощущения» были объединены в отдельную группу — «мотивы формирующейся традиции».

Девочки статистически значимо чаще мальчиков курили кальян в связи со сложившей традицией и одинаково часто с мальчиками «за компанию», но существенно реже, чем мальчики, обращались к курению кальяна «чтобы расслабиться» и не придавали такого значения «обстановке» курения кальяна, как мальчики (см. табл. 2).

Интерес к курению кальяна и вместе с ним первая проба курения кальяна начинает пробуждаться у сельских

подростков-школьников в 13–14 лет, достигая своего пика в 15–16 лет (рис. 1). Но, надо отметить, что встречались и единичные случаи первой пробы курения кальяна в период с 10 до 12 лет включительно. Еще одной особенностью по возрастной структуре приобщения к курению кальяну является то, что интенсивность приобщения в 15–16 лет и у мальчиков, и у девочек практически одинакова.

Основным мотивом первой пробы курения кальяна являлось «любозытство» (см. табл. 2). Почти 2/3 сельских мальчиков и девочек впервые попробовали курить кальян из желания узнать, что это такое. Около трети подростков (мальчиков и девочек) «предложили попробовать покурить кальян друзья». Крайне редко (0,3–0,4%), но все же случалось, что «предлагали закурить кальян взрослые».

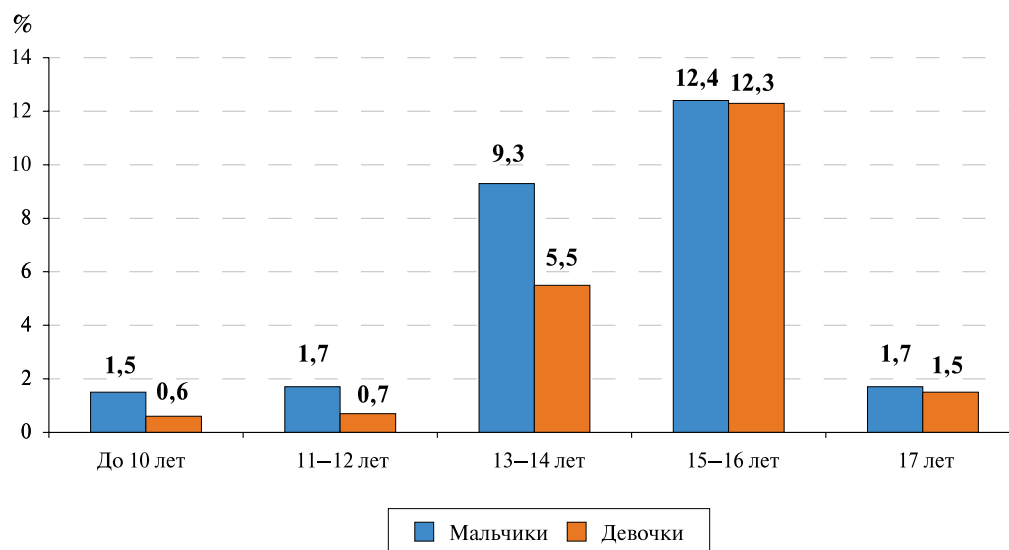


Рис. 1. Возраст первой пробы курения кальяна среди сельских подростков-школьников 15–17 лет, Россия, 2016–2017 гг., % от числа опрошенных

Удивительно, но мальчики чаще, чем девочки, пробовали курить кальян из-за «моды».

Представляет интерес статус куривших кальян подростков по отношению к курению обычных сигарет. Анализ данных исследования показал, что к курению кальяна в первую очередь обращались не курившие сигареты подростки (62,0% мальчиков и 76,0% девочек). Среди куривших кальян еженедельно курили табачные изделия 34,3% мальчиков и 21,2% девочек ($p < 0,001$) (см. табл. 2).

Информированность подростков о влиянии курения кальяна на здоровье неоднозначна. Только около 60% сельских подростков-школьников, как мальчиков, так и девочек, считали курение кальяна вредным (см. табл. 2). Остальные 40% сельских подростков-школьников не имели четкого представления о воздействии курения кальяна на организм человека.

Обобщая характеристику курения кальяна среди сельских подростков-школьников, необходимо отметить, что это явление — не мимолетное модное увлечение, а устойчивый атрибут жизни части подростков. Уровень распространенности курения кальяна выше уровня распространенности курения обычных сигарет, так как к курению кальяна в 60% случаев обращались некурившие подростки, считавшие его менее вредным или вообще безвредным. Но в 50% случаев подростки курили кальян с табаком, что неизбежно приведет к развитию зависимости от никотина. Поэтому курение кальяна — это путь рекрутизации новых жертв табакокурения.

Обсуждение

Сравнение наших данных с данными Глобального исследования ВОЗ по табакокурению среди несовершеннолетних [10] показало, что показатели распространенности табакокурения нашего исследования очень далеки от показателей стран Западной части Тихого океана — Японии, Камбоджи, Лаоса, Республики Корея: от 0,7% мальчики и 0,5% девочки (Япония) до 10,7% мальчики и 2,1% девочки (Лаос).

Более корректно сравнивать российские показатели табакокурения среди подростков с европейскими странами, хотя и там показатели распространенности табако-

курения среди подростков варьируют: от 4,3% мальчики и 2,3% девочки (Хорватия) и 5,0% мальчики и 8,0% девочки (Англия) до 16,0% мальчики (Италия, Венгрия) и 23,6% девочки (Италия) и 20,0% (Венгрия). Кроме того, в отличие от России, в большинстве стран Европейского континента число курящих девочек существенно выше числа курящих мальчиков.

По уровню распространенности табакокурения среди подростков 15–17 лет российские показатели (12,8% мальчики, 6,4% девочки) ближе всего к показателям распространенности табакокурения среди подростков 13–15 лет в следующих европейских странах: Чехия (мальчики 14,0%), Грузия (мальчики 12,3%, девочки 4,4%), Молдова (мальчики 12,7%) [10].

В США показатели распространенности табакокурения существенно выше, в особенности среди мальчиков. Так, исследование 2019 г. показало, что употребляли табак последние 30 дней 31,2% старшеклассников, а пробовали курить — 53,3% [6].

Отечественные исследования потребления табачных изделий подростками выявили более высокие показатели распространенности табакокурения [16, 17]. Так, в Нижегородской области среди сельских подростков курил каждый четвертый, а в Ижевске среди городских подростков число курящих составило 31,5%. Однако данные по этим территориям нельзя экстраполировать на Россию в целом и судить о ситуации с табакокурением среди подростков в стране.

Необходимо отметить, что курение кальяна среди российских школьников было выявлено еще в 2013 г. при изучении табакокурения среди старшеклассников Калининградской области. В нашем исследовании (2016–2017 гг.) было установлено, что курение кальяна приобрело среди российских школьников широкое распространение; курят кальян каждый седьмой мальчик и каждая десятая девочка-подросток [18].

Практически все исследования указывают, что началом курения, как правило, является подростковый возраст с наибольшей интенсивностью приобщения в 13–14 лет, что полностью совпадает с данными нашего исследования [7, 16, 18, 19].

Сравнительные глобальные исследования ВОЗ динамики потребления табачных изделий в 2004 и 2015 гг.

(GYTS) [20] выявили общую тенденцию к снижению табакокурения среди несовершеннолетних, что нашло подтверждение и в нашем исследовании. Сокращение распространенности табакокурения среди сельских подростков не только обусловит снижение в зрелом возрасте риска развития тяжелых заболеваний (онкологических, аутоиммунных и др.), но и уже в настоящее время приводит к реальному сокращению (примерно в 1,5 раза) частоты острых респираторных вирусных инфекций и заболеваемости хроническим бронхитом [21, 22].

В России снижению распространенности потребления табачных изделий среди несовершеннолетних способствовали законодательные меры, которые существенно сократили доступность сигарет и других табачных изделий для данного контингента [23–25]. Но, как показывает практика, одних законодательных мер недостаточно. Ведь приобретают же подростки тем или иным способом сигареты, несмотря на законодательный запрет продажи табачных изделий несовершеннолетним. Поэтому, помимо законодательных мер, подростки должны останавливать от попытки закурить знание и убежденность в пагубном воздействии курения табачных изделий. В связи с этим необходимо всесторонне развивать, расширять и грамотно строить информационную профилактическую работу. В первую очередь она должна быть сосредоточена в школах и детских поликлиниках. Именно там можно обеспечить 100%-й охват детского и подросткового контингента и гарантировать получение научно выверенной, достоверной информации. Кроме детей и подростков этой профилактической работой должны быть охвачены и родители (на родительских собраниях, при посещении врача), так как в 20–25% случаев они являются главными источниками информации для своих детей. Начинать эту работу в школе надо уже в младших классах, чтобы к возрасту 13–14 лет (пику приобщения) у подростков были знания и сформировалось убеждение о «ненужности» и вредности этой привычки. Обязательным элементом комплексной профилактической работы должен быть мониторинг ситуации с табакокурением среди подростков, который позволит своевременно оценивать эффективность и корректировать проблемы проводимой профилактики.

Заключение

Сравнительный анализ основных параметров табакокурения среди сельских подростков-школьников 15–17 лет в РФ в 2001–2002 и 2016–2017 гг. показал следующие существенные изменения:

- снизились:
 - распространенность табакокурения к 2016–2017 гг. среди мальчиков в 2,7 раза и среди девочек в 3,0 раза с сохранением превалирования куривших мальчиков над девочками;
 - распространенность ежедневного курения как среди мальчиков, так и среди девочек в 2,7 раза;
 - интенсивность приобщения к табакокурению подростков обоего пола в период от 10 до 16 лет включительно;
- увеличилась доля ежедневно куривших подростков по отношению к общему числу куривших;
- появилась среди сельских подростков-школьников РФ, наряду с курением обычных сигарет, новая разновидность курения — курение кальяна.

Наименьшим изменениям за рассматриваемый период подверглась мотивация табакокурения и первой пробы табакокурения:

- доминирующим мотивом приобщения к табакокурению является «любопытство», а мотивами продолжения курения (ежедневного курения) — мотивы формирующейся зависимости от табака. Однако необходимо отметить, что достоверно уменьшилось число приобщавшихся к табакокурению «за компанию», но увеличилось число пробовавших курить из-за желания «казаться взрослее»;
- пик приобщения к курению мальчиков и девочек в 2016–2017 гг. остался в прежних возрастных интервалах — до 10 лет включительно у мальчиков и в 13–14 лет у девочек.

Таким образом, среди подростков в РФ отмечается положительная динамика — снижение почти в 3 раза распространенности табакокурения и одновременно появление нового вида курения — курения кальяна, которое по распространенности больше, чем курение обычных сигарет.

Снижение табакокурения (курения обычных сигарет) в первую очередь связано с законодательными мерами, ограничившими доступность табачных изделий для несовершеннолетних. В отношении курения кальяна в 2016–2017 гг. таких законодательных мер еще не было (они были приняты в качестве поправок к Федеральному закону от 23.02.2013 № 15 в 2020 г.) [24].

Задача ближайшего будущего — превентивная работа по дальнейшему снижению распространенности табакокурения среди детей и подростков до уровня 5%. Добиться этого можно, всесторонне развивая и расширяя, грамотно строя информационную профилактическую работу, которая должна быть сосредоточена в первую очередь в школах и детских поликлиниках. Это позволит охватить этой работой не только практически всех детей и подростков, но и их родителей. Для контроля за ситуацией и своевременной коррекцией проводимой профилактической работы необходим регулярный мониторинг не только на федеральном, но и на региональном уровне.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. Е.С. Скворцова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование; Н.П. Лущкина — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи, редактирование. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

Выражение признательности. Выражаем благодарность сотрудникам групп мониторинга центров медицинской профилактики, принимавшим участие в организации проведения опросов сельских школьников 15–17 лет Краснодарского, Красноярского, Забайкальского краев, Республики Татарстан, Удмуртской и Чувашской республик, Архангельской, Волгоградской, Вологодской, Воронежской, Калининградской, Калужской, Кемеровской, Московской, Мурманской, Новгородской, Самарской, Смоленской, Свердловской, Тульской и Тюменской областей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рамочная Конвенция ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ). Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9789244591017_rus.pdf (accessed: 26.06.2021).
2. Доклад о ситуации в Европе по борьбе против табака, 2014 г. — Копенгаген: ЕРБ ВОЗ; 2014. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/248421/European-Tobacco-Control-Status-Report-2014-Rus.pdf (accessed: 06.06.2021).
3. Joffer J, Burrell G, Bergström E, et al. Predictors of smoking Swedish adolescents. *BMC Public Health*. 2014;14:1296. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/1296>
4. Профилактика употребления табака среди молодежи и молодых взрослых / Министерство здравоохранения и социальных служб США, Центры по контролю заболеваний и укреплению здоровья, Управление по вопросам курения и здоровья. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22876391/> (accessed: 26.06.2021).
5. Minary L, Agrinier N, Dugas EN, et al. The Natural Course of Cigarette Smoking among Adolescent Daily Smokers in France and Quebec. *Tob Use Insights*. 2020;13:1179173X20943549. doi: <https://doi.org/10.1177/1179173X20943549>
6. Wang TW, Gentzke AS, Creamer MR, et al. Tobacco Product Use and Associated Factors Among Middle and High School Students — United States, 2019. *MMWR Surveill Summ*. 2019;68(12):1–22. doi: <http://doi.org/10.15585/mmwr.ss6812a1>
7. Anic GM, Sawdey MD, Jamal A, Trivers KF. Frequency of Use Among Middle and High School Student Tobacco Product Users — United States, 2015–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(49):1353–1357. doi: <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6749a1>
8. Неравенство во взрослой жизни: гендерные и социально-экономические различия в состоянии здоровья и благополучия детей и подростков. Исследование «Здоровое поведение детей школьного возраста» (HSBC): Международный исследовательский отчет 2013–2014 гг. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2016. [Inequalities in adulthood: gender and socio-economic differences in the health and well-being of children and adolescents. Study “School-age Children’s Health Behaviors” (HSBC): International Research Report 2013–2014. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016.] Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332091/9789289055000-eng.pdf> (accessed: 16.04.2021).
9. Внимание к здоровью и благополучию подростков: результаты исследования «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HSBC) 2017/2018 гг. в Европе и Канаде. Международный отчет. — Копенгаген; 2020. [International Report 2017/2018. Spotlight on adolescent health and well-being: Findings from the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020.] Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332100/9789289055024-rus.pdf> (accessed: 26.02.2021).
10. WHO report the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use / World Health Organization 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516204> (accessed: 26.06.2021).
11. Скворцова Е.С., Шелонина О.А., Ботнева И.Л. Положение с потреблением психоактивных веществ среди сельских подростков-школьников в России (данные мониторинга 2001–2002 гг.). — М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2003. — 24 с. [Skvortsova ES, Shelonina OA, Botneva IL. *Polozhenie s potrebleniem psihoaktivnykh veshchestv sredi sel'skih podrostkov-shkol'nikov v Rossii (dannye monitoringa 2001–2002 gg.)*. Moscow: RIO CNIIOIZ; 2003. 24 p. (In Russ.)]
12. Скворцова Е.С., Постникова Л.К., Лушкина Н.П., и др. Положение с потреблением психоактивных веществ среди сельских подростков-школьников 15–17 лет в Российской Федерации (данные мониторинга 2016–2017 гг.): информационно-аналитические материалы. — М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. — 40 с. [Skvortsova ES, Postnikova LK, Lushkina NP, i dr. *Polozhenie s potrebleniem psihoaktivnykh veshchestv sredi sel'skih podrostkov-shkol'nikov 15–17 let v Rossijskoj Federacii (dannye monitoringa 2016–2017 gg.)*: informacionno-analiticheskie materialy. Moscow: RIO CNIIOIZ; 2018. 40 s. (In Russ.)]
13. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 512 с. [Lisitsyn YuP. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdrazvoohranenie*: uchebnik. 2-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 210 s. (In Russ.)]
14. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2016 г.: стат. бюл. — М., 2016. — 341 с. [*Population of the Russian Federation by sex and age as of January 1, 2016: Statistical Bulletin*. Moscow; 2016. 341 p. (In Russ.)] Available from: http://gks.ru/bgd/regl/B16_111/Main.htm
15. Скворцова Е.С., Коновалов Д.Н. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013619820 AnkProc. Дата гос. регистрации в Реестре программ для ЭВМ 17 октября 2013 г. [Skvortsova ES, Konovalov DN. *Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlja JeVM № 2013619820 AnkProc*. Data gos. registracii v Reestre programm dlja JeVM 17 oktjabrja 2013 g. (In Russ.)]
16. Позднякова М.А., Спиридонова Е.Б., Семисынов С.О., и др. К вопросу об образе жизни подростков, проживающих в сельской местности // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2016. — Т. 24. — № 3. — С. 152–155. [Pozdniakova MA, Spiridonova EB, Semisynov SO, et al. On the issue of life-style of adolescents residing in rural locality. *Problems of Social Hygiene, Healthcare and History of Medicine*. 2016;24(3):152–155. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1016/0869-866X2016-24-3-152-155>
17. Капустина Р.Н., Матвеева Л.П. Курение в образе жизни детей и подростков // *Вятский медицинский вестник*. — 2019. — № 1. — С. 66–70. [Kapushtina NR, Matveeva LP. Smoking in children’s and teenagers’ lifestyle. *Vyatskii Meditsinskii Vestnik*. 2019;1:66–70. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10064>
18. Михайлова Ю.В., Лисицына М.М., Шикина И.Б., и др. Распространенность потребления табака среди школьников России и стран Европы // *Социальные аспекты здоровья населения: Электронный журнал*. 02.11.2017. [Mikhaylova YuV, Lisitsyna MM, Shikina IB, et al. Prevalence of tobacco consumption among school children in Russia and Europe. *Social Aspects of Public Health. Electronic scientific Journal*. 02.11.2017. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.21045/2071-5021-2017-57-5-7>
19. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Передельская М.Ю., и др. Динамика распространенности потребления табака под воздействием государственной антитабачной политики в Российской Федерации // *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. — 2019. — № 2. — С. 35–44. [Antonov NS, Sakharova GM, Peredelskaya MYu, et al. The Dynamics of the Prevalence of Tobacco consumption under the Influence of the State anti-tobacco Policy in the Russian Federation. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis (CTRI Bulletin)*. 2019;2:35–44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S2587667819020043>
20. Ma C, Xi B, Li Z, et al. Prevalence and trends in tobacco use among adolescents aged 13–15 years in 143 countries, 1999–2018: findings from Global Youth Tobacco Surveys. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(4):245–255. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30390-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30390-4)

21. Наумова Н.А., Васильева Т.П., Олендарь Н.В., и др. Научное обоснование направлений совершенствования профилактики табакокурения среди подростков // *Электронный научно-образовательный Вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. — 2018. — Т. 20. — № 7. — С. 84–89. [Naumova NA, Vasil'eva TP, Olendar' NV, et al. Scientific substantiation of the directions of improvement of tobacco smoking prevention among adolescents. *Electronic scientific and educational Bulletin "Health and education in the XXI century"*. 2018;20(7):84–89. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-74q17-2018-20-7-84-89>
22. Передельская М.Ю. Динамика популяционного риска развития хронического бронхита на фоне снижения распространенности употребления табака в Российской Федерации // *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. — 2021. — № S1. — С. 38–40. [Peredelskaya MYu. Dynamics of the population risk of developing chronic bronchitis against the background of a decrease in the prevalence of tobacco use in the Russian Federation. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis (CTRI Bulletin)*. 2021;S1:38–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S2587667821050150>
23. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Результаты государственной политики по борьбе против табака в Российской Федерации. // *Панорама общественного здравоохранения*. — 2018. — Т. 4. — № 3. — С. 271–490. [Salagai OO, Sakharova GM, Antonov NS. Results of the state policy on tobacco control in the Russian Federation. *Panorama of Public health*. 2018;4(3):271–490. (In Russ.)] Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/380337/php-4-3-or1-rus.pdf
24. Сахарова Г.М., Антонов И.С., Салагай О.О., и др. Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций в 2004 и 2015 гг. // *Пульмонология*. — 2017. — Т. 27. — № 2. — С. 179–186. [Sakharova G, Antonov N, Salagay O, et al. Global survey on tobacco consumption by young subjects 13 to 15 years of age in Russian Federation (2004-2015). *Pulmonology*. 2017;27(2):179–186. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-179-186>
25. Федеральный закон от 23.02.2013 № 15-ФЗ (ред. от 30.07.2020) «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции» (ст. 10). [Federal Law No. 15-FZ of 23.02.2013 (as amended on 30.07.2020) «On the protection of citizens' health from exposure to ambient tobacco smoke, the consequences of tobacco consumption or consumption of nicotine-containing products» (Article 10). (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Скворцова Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник [*Elena S. Skvortsova*, MD, PhD, Professor, Chief Researcher,]; **адрес:** 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11 [**address:** 11 Dobrolubov str., 127254, Moscow, Russia]; **e-mail:** skvortsova@mednet.ru, **SPIN-код:** 6504-0193, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2723-4029>

Лушкина Нина Петровна, к.э.н., ведущий научный сотрудник [*Nina P. Lushkina*, PhD in Economics, Leading Researcher]; **e-mail:** lushkina@mednet.ru, **SPIN-код:** 6243-1380, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4861-2773>