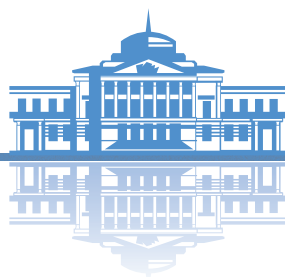


ISSN 0869-6047 (Print)  
ISSN 2414-3545 (Online)

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



3

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

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

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

**Учредители:**

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

**РИНЦ:**

- Impact Factor (5 лет) — 0,985
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 4

**SCOPUS:**

- CiteScore 2021 — 0,6 (Q3)
- SJR 2021 — 0,12 (Q4)

**Главный редактор:** В.И. Стародубов

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

**Научные редакторы:** А.А. Кубанов, И.В. Маев, Л.С. Коков

**Ответственный секретарь:** И.А. Склиник

**Редакционная коллегия:**

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Купев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, И.В. Решетов, В.И. Сергиенко, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

**Редакционный совет:**

А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, А.М. Егоров, А.В. Караулов, А.А. Кубатиев, С.А. Лукьянов, А.И. Мартынов, Е.Л. Насонов, Г.Т. Сухих, О.О. Янушевич

**Зарубежные члены редакционной коллегии:**

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

**Выпускающий редактор:** Н.И. Ткачёва; **Верстка:** Ф.А. Игнащенко; **Корректор:** Т.Г. Паркани

## 2023/ТОМ 78/№3

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. 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](mailto: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](http://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 2021 — 0,6 (Q3)
- SJR 2021 — 0,12 (Q4)

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

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

**Scientific editors:** A.A. Kubanov, I.V. Maev, L.S. Kokov

**Editorial secretary:** I.A. Sklyanik

**Editorial board:**

V.G. Akimkin, S.A. Boytsov, N.I. Briko, O.M. Drapkina, A.M. Dygai, V.L. Feigin, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, S.I. Kolesnikov, O.P. Kovtun, R.S. Kozlov, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, I.V. Reshetov, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, R. Valenta, D. Widera, V.V. Zverev, K.A. Zykov

**Editorial council:**

A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, A.M. Egorov, A.V. Karaulov, A.A. Kubatiev, S.A. Lukyanov, A.I. Martynov, E.L. Nasonov, G.T. Sukhikh, O.O. Yanushevich

**Publishing editor:** Tkacheva N.I.; **Designer:** Ignashchenko F.A.; **Proof-reader:** Parkani T.G.

---

## 2023 / 78 (3)

---

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

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

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

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Ural-Press Okrug — 71488. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov str., Moscow, 127254

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

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

Printed at LLC United Printing Complex

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ  
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ****CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR  
SURGERY: CURRENT ISSUES**

*С.В. Горбачевский, И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк,  
А.А. Шмальц*

Хирургическое лечение врожденных пороков сердца с легочной гипертензией у взрослых

165

*S.V. Gorbachevsky, I.E. Chazova, T.V. Martynyuk,  
A.A. Shmalts*

Surgical Treatment of Congenital Heart Diseases Associated with Pulmonary Hypertension in Adults

*Е.З. Голухова, М.А. Керен, Т.В. Завалихина,  
Н.И. Булаева, Д.И. Маратов, И.Ю. Сигаев,  
В.Ю. Мерзляков, М.Д. Алишбая, И.В. Волковская,  
К.Б. Яхяева, Н.А. Шейкина*

Прогнозирование неблагоприятных госпитальных исходов после изолированного коронарного шунтирования: результаты одноцентрового когортного исследования

176

*E.Z. Golukhova, M.A. Keren, T.V. Zavalikhina,  
N.I. Bulaeva, D.I. Marapov, I.Yu. Sigaev, V.Yu. Merzlyakov,  
M.D. Alshibaya, I.V. Volkovskaya, K.B. Yahyaeva,  
N.A. Sheikina*

Prognosis of Early Outcomes after Isolated Coronary Bypass Surgery: Results of a Single-Center Cohort Study

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ****HEALTHCARE ORGANIZATIONS:  
CURRENT ISSUES**

163

*Л.Д. Чаргазия, Д.А. Шелегова, В.С. Высокочков,  
Д.С. Тюфилин, И.П. Шибалков, И.А. Деев, О.С. Кобыкова*

Разработка и валидация однофакторного опросника «Удовлетворенность пациентов медицинской помощью»

185

*L.D. Chargazia, D.A. Shelegova, V.S. Vyskochkov,  
D.S. Tyufilin, I.P. Shibalkov, I.A. Deev, O.S. Kobyakova*

Development and Validation of the One-Factor Questionnaire “Patient Satisfaction with Medical Care”

*А.Л. Хохлов, А.В. Андреенкова, Е.В. Дмитриева,  
М.В. Ильин, Е.Г. Лилеева, П.А. Чижов, А.Е. Мирошников,  
Н.О. Поздняков*

Социальные и психологические аспекты внедрения мобильных технологий в клинические исследования

194

*A.L. Khokhlov, A.V. Andreenkova, E.V. Dmitrieva,  
M.V. Ilyin, E.G. Lileeva, P.A. Chizhov, A.E. Miroshnikov,  
N.O. Pozdnyakov*

Socio-Psychological Aspects of Introducing Mobile Technologies into Clinical Trials

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОФТАЛЬМОЛОГИИ****OPHTHALMOLOGY:  
CURRENT ISSUES**

*Л.К. Мошетова, Л.Б. Егорян, О.Ю. Виноградова,  
К.И. Туркина, Д.И. Шихбабаева*

Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелолипролиферативных новообразований

208

*L.K. Moshetova, L.B. Egoryan, O.J. Vinogradova,  
K.I. Turkina, D.I. Shikhbabaeva*

Contemporary Interpretations of Ophthalmological Manifestations of Chronic Myeloproliferative Neoplasms

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
СТОМАТОЛОГИИ****STOMATOLOGY:  
CURRENT ISSUES**

*Л.А. Казеко, В.А. Захарова, Ю.Д. Бенеш, Е.Д. Черствый*

Роль экспрессии тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в патогенезе и дифференциальной диагностике патологии пародонта

213

*L.A. Kazeko, V.A. Zakharava, J.D. Benesh, E.D. Cherstvoy*

Significance of Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases Expression in Pathogenesis and Differential Diagnosis of Periodontal Pathology

*А.С. Панкратов, З.П. Гоциридзе, С.И. Куришина,  
А.В. Каралкин, В.М. Гринин, Л.У. Валиева*  
Опыт использования стандартизованного  
алгоритма оперативного лечения пациентов  
с переломами нижней челюсти

*A.S. Pankratov, Z.P. Gotsiridze, S.I. Kurshina,  
A.V. Karalkin, V.M. Grinin, L.U. Valieva*  
Experience in a Standardized Algorithm  
for Surgical Treatment of Patients  
with Mandibular Fractures

227

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ

*А.М. Пятигорский, Г.Э. Бркич, В.В. Береговых,  
Н.В. Пятигорская*  
Комплексная оценка технологической готовности  
инновационного проекта при разработке  
фармацевтического продукта

*A.M. Pyatigorsky, G.E. Brkich, V.V. Beregovykh,  
N.V. Pyatigorskaya*  
Comprehensive Assessment of Technological  
Readiness of an Innovative Project during the  
Development of a Pharmaceutical Product

234

### PHARMACOLOGY AND PHARMACY: CURRENT ISSUES

### АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФИЗИОЛОГИИ

*О.Ю. Кытикова, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко*  
Биохимическая и сигнальная функции  
плазмалогенов в норме и при различных  
заболеваниях

*O.Y. Kytikova, T.P. Novgorodtseva, Y.K. Denisenko*  
Biochemical and Signaling Functions  
of Plasmalogens in the Norm  
and in Various Diseases

242

### PHYSIOLOGY: CURRENT ISSUES

### ЮБИЛЕИ

*И.В. Решетов, Н.В. Сергеева, А.А. Сериков*  
К 75-летию академика РАН  
Юрия Константиновича Янова

*I.V. Reshetov, N.V. Sergeeva, A.A. Serikov*  
To the 75th anniversary Academician of the Russian  
Academy of Sciences of Yuri Konstantinovich Yanov

256

*А.М. Дыгай*  
К 80-летию академика РАН  
Алексея Михайловича Егорова

*A.M. Dygai*  
To the 80th Anniversary of Academician of the Russian  
Academy of Sciences Alexey Mikhailovich Egorov

258

К 95-летию академика РАН  
Леонида Андреевича Ильина

To the 95th Anniversary of Academician of the  
Russian Academy of Sciences Leonid Andreevich Ilyin

260

### ANNIVERSARIES

С.В. Горбачевский<sup>1, 2</sup>, И.Е. Чазова<sup>3</sup>,  
Т.В. Мартынюк<sup>3</sup>, А.А. Шмальц<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Российская Федерация

## Хирургическое лечение врожденных пороков сердца с легочной гипертензией у взрослых

Исход лечения взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) и легочной гипертензией (ЛГ) зависит от адекватности диагностики с тщательной оценкой гемодинамики и правильности выбранной тактики. Достигнуты колоссальные успехи, созданы и широко используются различные классификации и алгоритмы ведения детей и взрослых пациентов с этой нозологией. Благодаря созданию и широкому внедрению в клиническую практику различного рода лекарственных препаратов результаты хирургического лечения ВПС с ЛГ существенно улучшились. Появилась возможность выполнения паллиативных операций на фоне необратимой ЛГ, приводящих к значительному улучшению качества и увеличению продолжительности жизни. Вместе с тем и по сей день далеко не всегда удается каждый конкретный случай оценить с полной уверенностью возможности выполнения хирургического лечения. Современные достижения в кардиохирургии ВПС существенно расширили показания к коррекции пороков с высокой ЛГ у взрослых. Основными дискуссионными вопросами до сих пор служат операбельность (подразумевающая нормализацию давления в легочной артерии) и показания к паллиативным операциям (без регресса ЛГ, но с улучшением качества и увеличением продолжительности жизни пациентов).

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, врожденный порок сердца, легочно-сосудистая болезнь

**Для цитирования:** Горбачевский С.В., Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца с легочной гипертензией у взрослых. *Вестник РАМН.* 2023;78(3):165–175. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8360>

165

### Общие представления о проблеме легочной гипертензии при врожденных пороках сердца

Легочная гипертензия (ЛГ), ассоциированная с врожденными пороками сердца (ВПС), — тяжелое осложнение при естественном течении пороков у взрослых пациентов, которая требует от клиницистов особого подхода. В ре-

зультате комплексной клинической и гемодинамической оценки следует определить операбельность пациентов и выбрать рациональную тактику лечения.

На VI Всемирном симпозиуме по ЛГ (Ницца, Франция, 2018 г.) предложено изменить диагностический критерий данного состояния и снизить пороговую величину среднего давления в легочной артерии (срДЛА) в покое при прямом измерении до  $\geq 20$  мм рт. ст. [3]. Гемоди-

S.V. Gorbachevsky<sup>1, 2</sup>, I.E. Chazova<sup>3</sup>, T.V. Martynyuk<sup>3</sup>, A.A. Shmalts<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian State Medical Postgraduate Academy, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

## Surgical Treatment of Congenital Heart Diseases Associated with Pulmonary Hypertension in Adults

The outcome of treatment of adult patients with congenital heart disease (CHD) and pulmonary hypertension (PH) depends on the adequacy of diagnosis with a thorough assessment of hemodynamics and the correctness of the chosen tactics. Enormous success has been achieved, various classifications and algorithms for managing children and adults with this nosology have been created and are widely used. Thanks to the creation and widespread introduction into clinical practice of various types of drugs, the results of surgical treatment of CHD with PH have improved significantly. A new cluster of patients has emerged who can undergo palliative surgery against the background of irreversible pulmonary hypertension, leading to a significant improvement in the quality and life expectancy. At the same time, to this day, it is far from always possible to evaluate each specific case with full confidence in the possibility of performing surgical treatment. Modern advances in CHD cardiac surgery have significantly expanded the indications for the correction of defects with high PH in adults. Operability (implying normalization of pulmonary artery pressure) and indications for palliative surgery (without regression of PH, but with an improvement in the quality and life expectancy of patients) are still the main debatable issues.

**Keywords:** pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, pulmonary vascular disease

**For citation:** Gorbachevsky SV, Chazova IE, Martynyuk TV, Shmalts AA. Surgical Treatment of Congenital Heart Diseases Associated with Pulmonary Hypertension in Adults. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(3):165–175. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8360>

намическая классификация ЛГ в рекомендациях ESC по ведению ВПС 2020 г. построена с учетом нового диагностического критерия. В Российской Федерации в 2019 г. ведущими центрами корпоративно разработаны, утверждены и широко используются в повседневной практике Евразийские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, ассоциированной с ВПС у взрослых, [1] и российские рекомендации «Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия», утвержденные в 2020 г. [9]. В этих рекомендациях сохранен прежний диагностический критерий срдДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., принятый ESC и Европейским респираторным обществом (ERS) в 2015 г. [4]. Это связано с тем, что практически нигде не проводились клинические исследования, оценивающие эффективность специфических препаратов, используемых в мире именно у пациентов с более низким срдДЛА, и доказательная база в пользу эффективности лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) не получена, поскольку в рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) включались пациенты с прекапиллярной легочной гипертензией I группы с уровнем срдДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст.

Распространенность ЛАГ при ВПС у взрослых в имеющихся публикациях весьма вариабильна. В странах Европы она занимает третье место по распространенности после идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) и ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), и второе место после ИЛГ в странах Азии и России [4–6].

У взрослых пациентов наиболее часто встречаются довольно простые пороки, такие как дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки, значительно реже — открытый артериальный проток. При отсутствии своевременной хирургической коррекции простые ВПС могут осложняться развитием ЛАГ в любом возрасте, оказывая влияние на физическую активность и качество жизни, заболеваемость и смертность пациентов [7].

### Определение и классификации

**Легочная гипертензия** — это гемодинамическое состояние, определяемое повышением срдДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца в покое [1, 2, 9]. Установлено, что нормальные значения срдДЛА в покое при прямом измерении составляют  $\leq 15$  мм рт. ст. [10]. Акцент на важность инвазивной оценки гемодинамики при диагностике ЛГ при ВПС и выбора тактики лечения ставится практически во всех рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (ESC/ERS) 2015 г. [10].

В обновленной классификации различных групп ЛГ, утвержденной на VI Всемирном симпозиуме (Ницца, 2018 г.) [3, 12–14], ЛГ как осложнение ВПС может быть отнесена к четырем из пяти групп ЛГ (табл. 1). ЛАГ, ассоциированная с ВПС, относится преимущественно к 1-й группе, хотя значимое место пороки занимают и во 2-й и 5-й группах. ЛГ при патологии левых отделов сердца носит название посткапиллярной и характеризуется повышением давления наполнения левого желудочка (ЛЖ)  $> 15$  мм рт. ст. за счет пассивной передачи давления наполнения ЛЖ (табл. 2). Это необходимо учитывать ввиду возможности развития осложнений, в частности отека легких, при назначении ЛАГ-специфических препаратов в случае посткапиллярной ЛГ [12, 15]. Прекапиллярная ЛГ у пациентов с ВПС и бивентрикулярной гемодинамикой определяется при повышении срдДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., легочного сосудистого сопротивления (ЛСС)  $\geq 3$  единиц

(ед.) Вуда и давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст. [4, 5, 12, 16, 17]. Посткапиллярная ЛГ при ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой — состояние, при котором срдДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. и ДЗЛА  $> 15$  мм рт. ст. [9–13].

Помимо групповой классификации существует и клиническая классификация ЛАГ-ВПС, в которой выделяются четыре группы: 1) синдром Эйзенменгера; 2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочными шунтами, т.е. с сохраняющимся артериовенозным сбросом крови; 3) ЛАГ при малых септальных дефектах; 4) ЛАГ после хирургической коррекции пороков (см. табл. 1). Эта классификация чрезвычайно важна в силу того, что выделяет группу больных, перенесших коррекцию ВПС, но не приведшую к регрессу ЛГ. Выживаемость у таких пациентов существенно ниже даже по сравнению с пациентами с синдромом Эйзенменгера [15–17].

К 5-й группе относятся сложные ВПС, при которых ЛГ может развиваться в одном или нескольких сегментах легочного сосудистого русла (сегментарная ЛГ), что наиболее часто отмечается при атрезии легочной артерии (ЛА) в сочетании с дефектами межжелудочковой перегородки. После операции Фонтена у пациентов может формироваться легочно-сосудистая болезнь с повышением ЛСС [18]. Повышение ДЛА у этих пациентов может быть обусловлено как пре-, так и посткапиллярной ЛГ, что обычно вызвано увеличением давления наполнения желудочков и/или стенозом или недостаточностью атриовентрикулярных клапанов.

**Легочно-сосудистая болезнь** — клинико-гемодинамическое состояние, обусловленное патологическим ремоделированием сосудов малого круга кровообращения с уменьшением общего суммарного просвета [19, 22, 23]. При ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой критериями легочно-сосудистой болезни являются повышение срдДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. и ЛСС  $\geq 3$  ед. Вуда при наличии морфологических изменений легочных сосудов; при ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой — повышение срдДЛА  $> 15$  мм рт. ст., ЛСС  $\geq 3$  ед. Вуда и среднего транспульмонального градиента (ТПГ)  $> 6$  мм рт. ст. при наличии морфологических изменений легочных сосудов. Различают изолированную посткапиллярную и комбинированную пост-/прекапиллярную ЛГ в зависимости от того, является ли она следствием передачи повышенного давления из левых отделов сердца или имеет собственный морфологический субстрат в легочных сосудах. При ВПС с бивентрикулярной гемодинамикой изолированная посткапиллярная ЛГ характеризуется ЛСС  $< 3$  ед. Вуда, комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ — ЛСС  $\geq 3$  ед. Вуда [1–4]. Исходя из этого можно утверждать, что легочно-сосудистая болезнь имеется у пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и отсутствует при изолированной посткапиллярной ЛГ.

### Эпидемиология и прогноз

Распространенность ВПС в мире составляет около 9 на 1000 новорожденных со значительными вариациями в зависимости от региона [24–26]. В развитых странах, несмотря на широкий охват кардиохирургической помощью, число пациентов с ВПС увеличивается [2, 26]. Распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВПС, варьирует от 4,2% по данным регистра ВПС до 28% по данным когортных исследований специализированных центров. Появления ЛАГ у больных с открытым артериальным протоком можно ожидать у 30% пациентов, при дефектах межпредсердной перегородки — в 10–17%, при дефек-

**Таблица 1.** Классификация легочной гипертензии, ассоциированной с врожденным пороком сердца [12]

| Клинические группы ЛГ  | Формы ЛГ, ассоциированной в ВПС  |
|--|--|
| I. Легочная артериальная гипертензия:<br>1.1. Идиопатическая (ИЛГ)<br>1.2. Наследуемая (мутации BMPR2 и др.)<br>1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов<br>1.4. Ассоциированная:<br>1.4.1. с врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)<br>1.4.2. с системными заболеваниями соединительной ткани<br>1.4.3. с портальной гипертензией<br>1.4.4. с ВИЧ-инфекцией<br>1.4.5. с шистосомозом<br>1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь / легочный капиллярный гемангиоматоз | 1. Синдром Эйзенменгера<br>2. ЛАГ, ассоциированная с преобладающими системно-легочными шунтами (оперательные, неоперательные)<br>3. ЛАГ с малыми/сопутствующими дефектами<br>4. ЛАГ после коррекции порока |
| II. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца:<br>2.1. Систолическая дисфункция<br>2.2. Диастолическая дисфункция<br>2.3. Клапанные пороки<br>2.4. Врожденное/приобретенное ССЗ с посткапиллярной ЛГ  | 1. Стенозы легочных вен<br>2. Трехпредсердное сердце<br>3. ТАДЛВ с обструкцией оттока<br>4. Митральный/аортальный стеноз<br>5. Коарктация аорты  |
| III. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии:<br>3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких<br>3.2. Интерстициальные заболевания легких<br>3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями<br>3.4. Нарушения дыхания во время сна<br>3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции<br>3.6. Высокогорная ЛГ<br>3.7. Аномалии развития легких   |  |
| IV. ЛГ вследствие обструкции легочных артерий:<br>4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ<br>4.2. Другие обструкции легочной артерии  | Врожденные стенозы ЛА  |
| V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза:<br>5.1. Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)<br>5.2. Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты)<br>5.3. Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше, дисфункция щитовидной железы)<br>5.4. Другие  | 1. Сегментарная ЛГ (отхождение ЛА от открытого артериального протока, отсутствие ЛА, единственный желудочек, гемитрункс)<br>2. Синдром Ятагана   |

167

*Примечание.* BMPR2 — рецептор костного морфогенетического белка II типа; ЛА — легочная артерия; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛГ — легочная гипертензия; ТАДЛВ — тотальный аномальный дренаж легочных вен; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

**Таблица 2.** Гемодинамические варианты легочной гипертензии при бивентрикулярной гемодинамике [19]

| Определение                               | Характеристика   | Клинические группы ЛГ  |
|---|--|--|
| ЛГ  | Среднее ДЛА $\geq 25$ мм рт. ст.   | Все группы   |
| Прекапиллярная ЛГ                         | Среднее ДЛА $\geq 25$ мм рт. ст.<br>ДЗЛА $\leq 15$ мм рт. ст.<br>ЛСС $\geq 3$ ед. Вуда | 1. ЛАГ<br>3. ЛГ вследствие патологии легких<br>4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ<br>5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами |
| Посткапиллярная ЛГ                        | Среднее ДЛА $\geq 25$ мм рт. ст.<br>ДЗЛА $> 15$ мм рт. ст.                             | 1. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца<br>2. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами                                       |
| Изолированная посткапиллярная ЛГ          | ЛСС $< 3$ ед. Вуда   |  |
| Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ | ЛС $\geq 3$ ед. Вуда   |  |

*Примечание.* ДЛА — давление в легочной артерии; ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛГ — легочная гипертензия; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.



тах межжелудочковой перегородки — у 50% больных, при полной форме атриовентрикулярного канала — в 90% случаев и у всех больных с общим артериальным стволом [7]. Синдром Эйзенменгера как вариант ЛАГ встречается в 0,001% общей популяции населения и у 1,1–12,3% пациентов с ВПС. Более 74% пациентов с синдромом Эйзенменгера могут достичь возраста старше 50 лет [11].

Считается, что развитие синдрома Эйзенменгера определяется размером системно-легочного шунта, величиной артериовенозного сброса и, как следствие, объемом легочного кровотока. При дефектах больших размеров имеется и более высокий риск развития ЛАГ. Среди различных форм ВПС существуют большие различия в отношении времени появления ЛГ. Так, у пациентов с открытым артериальным протоком или дефектами межжелудочковой перегородки синдром Эйзенменгера возникает раньше, чем у пациентов с дефектами межпредсердной перегородки. При более сложных пороках, таких как полная форма атриовентрикулярного канала или общий артериальный ствол, ЛАГ часто развивается в раннем детстве [27]. Для пациентов с синдромом Эйзенменгера, наряду со снижением толерантности к физическим нагрузкам, характерны цианоз, компенсаторный вторичный эритроцитоз, тромбоэмболия или тромбообразование в легочной артерии и легочные кровотечения. Также возможны такие осложнения, как инфекционный эндокардит, цереброваскулярные осложнения, обусловленные парадоксальной эмболией артериальных сосудов головного мозга. На поздних стадиях заболевания развиваются полиорганные нарушения. Тем не менее трехлетняя выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера существенно выше (85%), чем у пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС или ИЛГ (68%), что обусловлено хорошей сократительной способностью гипертрофированного правого желудочка (ПЖ) и наличием право-левого шунта «безопасности», обеспечивающего его разгрузку и поддержание адекватного сердечного выброса (СВ) [9]. За последнее время отмечается увеличение доли пациентов, наблюдаемых в экспертных центрах. В регистре Euro Heart Survey, включавшем взрослых больных с ВПС, из 1877 больных с дефектами межпредсердной или межжелудочковой перегородки 28% имели ЛГ, 12% — синдромом Эйзенменгера [8]. Большие дефекты межжелудочковой перегородки, не склонные к спонтанному закрытию и сопровождающиеся выраженными нарушениями гемодинамики, приводят к низкой выживаемости больных с медианой 5–15 лет [30, 31].

По данным Британского регистра распространенность ЛАГ при ВПС составила 30,2% всех случаев ЛАГ, что практически не отличается от количества пациентов с ИЛГ (33,6%) и значительно выше, чем в других работах. Вероятнее всего, пациенты с ЛАГ-ВПС стали чаще направляться для динамического наблюдения в центры по проблеме ЛГ [7]. В результате ранней диагностики и коррекции ВПС распространенность синдрома Эйзенменгера снизилась, в то время как доля взрослых пациентов с резидуальной ЛАГ увеличилась, что явно свидетельствует о превышении показаний у ранее оперированных пациентов [32]. В целом при ЛАГ-ВПС отмечается более медленное прогрессирование заболевания, пациенты имеют лучшую продолжительность жизни по сравнению с другими формами ЛАГ [6, 29].

Выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению со здоровыми людьми снижена, хотя индивидуальное клиническое течение может быть весьма изменчивым и некоторые пациенты доживают до 60 лет

и старше [29, 33]. Сердце пациента с синдромом Эйзенменгера отличается наличием гипертрофии и способности разгружать ПЖ, поддерживая СВ путем шунтирования крови через дефект [34]. В крупных исследованиях показано, что прогноз и выживаемость пациентов с ЛАГ-ВПС различаются при разделении пациентов согласно клинической классификации [35, 36]. Худший прогноз имеют пациенты с малыми дефектами и пациенты с ЛАГ после коррекции порока с сохранением резидуальной ЛГ [29]. Пациенты с посттрикуспидальными дефектами, такими как дефекты межжелудочковой перегородки, характеризуются лучшей выживаемостью по сравнению с пациентами с претрикуспидальными (дефектами межпредсердной перегородки) или сложными дефектами [33].

### Хирургическое лечение врожденных пороков сердца

#### *Показания к радикальной (хирургической/эндоваскулярной) и гемодинамической коррекции врожденных пороков сердца с легочной гипертензией*

Оценка операбельности взрослых пациентов с ВПС и ЛГ крайне непростая, поэтому она должна проводиться мультидисциплинарным консилиумом экспертного центра ЛГ и базироваться на целом комплексе факторов, среди которых не только показатели гемодинамики с результатами теста на вазореактивность, но и возраст и конституция пациента, наличие и выраженность сопутствующих заболеваний, а также, что не менее важно, и на опыте хирургической команды. Решение о коррекции порока должно основываться на тщательном анализе медицинских данных и может не зависеть исключительно от параметров гемодинамики [11]. Важно учитывать возможное сочетание пре- и посткапиллярной ЛГ у пациентов с ВПС, особенно старше 40 лет. Цель хирургической коррекции ВПС с ЛГ — устранение или коррекция анатомических особенностей порока с целью оптимизации нарушений гемодинамики в виде снижения или стабилизации показателей ЛГ [1, 4, 9]. Нередко коррекция ВПС у взрослых с длительным анамнезом ЛГ существенно улучшает клиническое состояние и прогноз заболевания, но не позволяет добиться полной нормализации ДЛА.

Согласно рекомендациям ESC/ERS по ЛГ 2015 г. [4], Евразийским рекомендациям 2019 г. [1], Российским рекомендациям 2020 г. [9], материалам VI Всемирного симпозиума по ЛГ 2018 г. [11], радикальная хирургическая коррекция ВПС с ЛАГ показана при ЛСС < 4 ед. Вуда/м<sup>2</sup>, противопоказана при ЛСС > 8 ед. Вуда/м<sup>2</sup> и может быть выполнена после индивидуальной оценки при ЛСС 4–8 ед. Вуда/м<sup>2</sup> (табл. 3).

У пациентов с риском сохранения резидуальной ЛГ во время радикальной хирургической коррекции целесообразно создать или сохранить рестриктивное (4–6 мм) межпредсердное сообщение с целью профилактики развития легочно-гипертензионного криза в раннем послеоперационном периоде, а при его возникновении — иметь возможность благодаря наличию этого шунта безопасности эффективно купировать криз [1, 4, 9, 20, 21].

Отдельные сообщения о благоприятном течении ближайшего и отдаленного послеоперационного периода после коррекции ВПС у взрослых больных с исходным ЛСС > 8 ед. Вуда/м<sup>2</sup> [2, 19, 28] в настоящее время не могут служить основой к расширению показаний к операции в этой когорте больных [1, 4, 9, 19]. Хирургическая кор-

**Таблица 3.** Радикальная (хирургическая/эндоваскулярная) и гемодинамическая коррекция врожденных пороков сердца с легочной артериальной гипертензией у взрослых [1]

| Рекомендации  | Класс рекомендации / уровень доказательности |
|---|--|
| 1. Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС с ЛАГ рекомендована в случае нормализации давления в легочной артерии после коррекции [2, 11, 17, 19]  | I-C  |
| 2. Радикальную хирургическую/эндоваскулярную коррекцию ВПС с ЛАГ следует рассмотреть в случае достижения значимого (< 50% от системного давления) снижения степени ЛАГ после коррекции [2, 11, 17, 19]                              | IIa-C  |
| 3. Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС с ЛАГ рекомендована при ЛСС < 4 ед. Вуда/м <sup>2</sup> [2, 4, 9, 19]  | I-C  |
| 4. Радикальную хирургическую/эндоваскулярную коррекцию ВПС с ЛАГ и ЛСС 4–8 ед. Вуда/м <sup>2</sup> следует рассмотреть индивидуально в зависимости от других клинических и гемодинамических показателей (см. табл. 4) [2, 4, 9, 19] | IIa-C  |
| 5. При радикальной хирургической коррекции ВПС у пациентов с ЛСС 4–8 ед. Вуда/м <sup>2</sup> может быть рассмотрена возможность сохранения/создания фенестрации межпредсердной перегородки [2, 4, 9, 17, 19]                        | IIb-C  |
| 6. У взрослых пациентов с ВПС и ЛСС > 8 ед. Вуда/м <sup>2</sup> может быть рассмотрен короткий (около 6 мес) курс ЛАГ-специфической терапии с последующей повторной оценкой операбельности [2, 17]                                  | IIb-C  |
| 7. Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС с ЛАГ при ЛСС > 8 ед. Вуда/м <sup>2</sup> противопоказана [2, 4, 9, 19]  | III-C  |
| 8. Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция ВПС при синдроме Эйзенменгера противопоказана [2, 4, 9, 19]  | III-C  |
| 9. Радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция малых/сопутствующих дефектов с ЛАГ противопоказана [2, 4, 9, 19]   | III-C  |
| 10. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца (операция Фонтена и двунаправленный кавопупмональный анастомоз) больным с ЛАГ противопоказана [2, 4, 9, 19]   | III-C  |

*Примечание.* ВПС — врожденный порок сердца; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

рекция малых/сопутствующих дефектов с ЛАГ или ВПС с синдромом Эйзенменгера противопоказана [2, 19, 38].

В табл. 4 приведены гемодинамические критерии операбельности пациентов с ЛСС > 4 ед. Вуда/м<sup>2</sup> согласно Российским рекомендациям по ЛАГ при ВПС у взрослых 2017 г. [19], Европейским (ESC) рекомендациям по ВПС у взрослых 2020 г. [2] и Американским кардиохирургическим и кардиологическим (АНА/АСС) рекомендациям по ВПС у взрослых 2018 г. [17].

Дополнительно на возможность выполнения успешного хирургического вмешательства у взрослых могут указывать специфические клинические, эхокардиографические и ангиографические признаки сохраняющегося значимого артериовенозного сброса крови и интенсивный систолический шум на дефекте, дилатация левых отделов сердца с объемной перегрузкой [1, 4, 9, 12, 19, 37].

К настоящему времени накапливаются сведения, в том числе и у взрослых пациентов, об успешной радикальной коррекции ранее считавшихся неоперабельными ВПС после проведения курса ЛАГ-специфической терапии [1, 2, 4, 11, 16–19]. Однако отношение к такой тактике должно быть достаточно критичным в силу отсутствия доказательной базы.

В НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева также разработан алгоритм показаний к хирургической коррекции ВПС у взрослых, осложненных ЛГ (рис. 1). Исходя из этого алгоритма существует возможность выполнения операции и у пациентов с ЛСС свыше 4 ед. Вуда/м<sup>2</sup> как при пре-, так и посттрикуспидальных дефектах, но с обязательным проведением теста на вазореактивность.

### Эндоваскулярное лечение

Эндоваскулярное закрытие септальных дефектов может быть альтернативой хирургической коррекции, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Чрескожные устройства одобрены для коррекции вторичных дефектов межпредсердной перегородки [2, 19, 39, 40].

Первичные дефекты межпредсердной перегородки, характерные для атриовентрикулярного канала, и дефекты sinus venosus должны закрываться исключительно хирургически [2, 19, 41, 42]. Эндоваскулярно могут быть закрыты вторичные дефекты межпредсердной перегородки, мышечные и некоторые перимембранозные дефекты межжелудочковой перегородки и открытый артериальный проток [43, 44].

### Паллиативные хирургические вмешательства при некоторых врожденных пороках сердца с легочной гипертензией

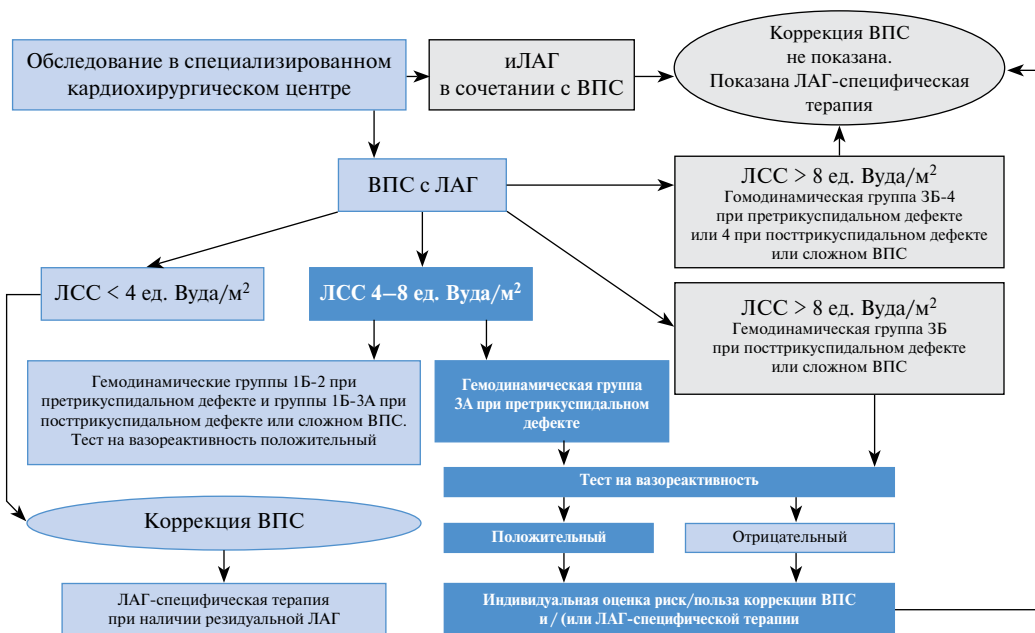
Есть целый ряд сложных ВПС, таких как транспозиция магистральных артерий (ТМС), которые в настоящее время могут быть успешно устранены путем артериального переключения в периоде новорожденности. Однако в клинической практике до сих пор встречаются пациенты, которым операция своевременно не была выполнена. У взрослых больных с ТМС в сочетании с дефектами межжелудочковой перегородки и необратимой легочно-сосудистой болезнью может быть рассмотрено паллиативное хирургическое вмешательство в виде предсердного переключения кровотока, при котором гипоксемия значительно уменьшается, а дефект межжелудочковой перегородки сохраняется открытым

**Таблица 4.** Критерии операбельности взрослых с врожденным пороком сердца, артериовенозным сбросом и легочным сосудистым сопротивлением > 4 ед. Вуда [1]

| Показатель                                     | Российские рекомендации по ЛАГ при ВПС у взрослых, 2017 г. [9]*                          | Европейские (ESC) рекомендации по ВПС у взрослых, 2020 г. [4]*  | Американские (АНА/ACC) рекомендации по ВПС у взрослых, 2018 г. [17]*  |
|--|--|---|---|
| Отношение систолическое ДЛА / систолическое АД | Посттрикуспидальные дефекты: < 100% (IIa-C)<br>Претрикуспидальные дефекты: < 70% (IIa-C) | —   | Гемодинамика при дефектах межпредсердной перегородки, дефектах межжелудочковой перегородки или открытом артериальном протоке:<br>< 1/2 (I)<br>1/2–2/3 (IIb) |
| Отношение $Q_p/Q_s$                            | —  | > 1,5   | > 1,5   |
| Артериовенозный сброс                          | Пре- и посттрикуспидальные дефекты: > 40% (IIa-C)  | —   | —   |
| ЛСС, ед. Вуда/м <sup>2</sup>                   | —  | 3–5 — для дефектов межпредсердной перегородки, дефектов межжелудочковой перегородки и открытого артериального протока (IIa-C);<br>исходно ≥ 5:<br>для дефектов межпредсердной перегородки — снижение < 5 после курса ЛАГ-специфической терапии (IIb-C, закрытие с фенестрацией);<br>для дефектов межжелудочковой перегородки и открытого артериального протока — индивидуальная оценка в экспертных центрах (IIb-C) | —   |
| Отношение ЛСС/ПСС                              | Пре- и посттрикуспидальные дефекты: < 60% (IIa-C)  | —   | Гемодинамика при дефектах межпредсердной перегородки, дефектах межжелудочковой перегородки или открытом артериальном протоке:<br>< 1/3 (I)<br>1/3–2/3 (IIb) |

170

*Примечание.* Курсивом приведены класс рекомендации и уровень доказательности; \* — пациент считается операбельным только при соблюдении всех указанных критериев рекомендации;  $Q_p/Q_s$  — соотношение легочного к системному кровотоку; АД — артериальное давление; ВПС — врожденный порок сердца; ДЛА — давление в легочной артерии; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛСС/ПСС — соотношение легочного к системному сопротивлению.



**Рис. 1.** Алгоритм хирургического лечения взрослых с врожденным пороком сердца и легочной артериальной гипертензией, НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2016 г. [37]

**Таблица 5.** Паллиативные хирургические и эндоваскулярные вмешательства у взрослых с врожденным пороком сердца с легочной гипертензией [1]

| Рекомендации   | Класс рекомендации / уровень доказательности |
|--|--|
| <i>Паллиативные хирургические вмешательства при некоторых ВПС с ЛГ</i>   |  |
| У взрослых пациентов с транспозицией магистральных сосудов, дефектами межжелудочковой перегородки и необратимой легочно-сосудистой болезнью может быть рассмотрено паллиативное предсердное переключение без закрытия дефектов межжелудочковой перегородки [2, 17, 19, 45]   | IIb-C  |
| У взрослых пациентов с ВПС, необратимой легочной-сосудистой болезнью и клапанной патологией может быть рассмотрена коррекция клапанной патологии (пластика/протезирование) без закрытия дефектов межжелудочковой перегородки [2, 17, 19]   | IIb-C  |
| <i>Паллиативные эндоваскулярные вмешательства при осложнениях ЛГ у пациентов с ВПС</i>   |  |
| У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически значимым кровохарканьем следует рассмотреть эндоваскулярную эмболизацию системно-легочных коллатеральных артерий [2, 17, 19]   | IIa-C  |
| У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клинически и гемодинамически значимым стенозом левой коронарной артерии вследствие ее экстравазальной компрессии дилатированной ЛА может быть рассмотрено эндоваскулярное стентирование левой коронарной артерии [4, 17, 19, 46]  | IIb-C  |
| У взрослых пациентов после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС, имеющих ЛГ III–IV ФК, частые синкопе и/или тяжелую правожелудочковую недостаточность, рефрактерную к максимальной ЛАГ-специфической терапии, а также при недоступности ЛАГ-специфической терапии следует рассмотреть предсердную септостомию [1, 2, 17, 19, 47, 48] | IIa-C  |

*Примечание.* ВПС — врожденный порок сердца; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛГ — легочная гипертензия; ФК — функциональный класс.

для обеспечения перекрестного или веноартериального сброса крови (табл. 5) [1, 2, 19, 45]. Создаваемая при этом гемодинамика идентична синдрому Эйзенменгера при изолированном дефекте межжелудочковой перегородки.

У взрослых пациентов с неоперабельными ВПС и клапанной патологией может быть рассмотрена коррекция клапанной патологии (пластика/протезирование) без закрытия дефектов межжелудочковой перегородки, что приводит к компенсации сердечной недостаточности и устранению посткапиллярного компонента ЛГ, обусловленного именно клапанной патологией, чаще всего стенозом митрального клапана [1, 2, 11, 45].

#### **Паллиативные эндоваскулярные вмешательства при осложнениях ЛГ у пациентов с врожденным пороком сердца**

У взрослых пациентов с ВПС и высокой ЛГ, особенно при синдроме Эйзенменгера, возможно развитие и проявление клинически значимых приступов кровохарканья. Таким пациентам целесообразно проведение катетеризации полостей сердца с аортографией, а при выявлении системно-легочных коллатеральных артерий — их эндоваскулярная эмболизация [1, 4, 9, 19].

У взрослых пациентов с ВПС, ЛГ и клиническими признаками ишемии миокарда также целесообразна катетеризация полостей сердца с селективной коронарографией, а при выявлении гемодинамически значимой компрессии ствола левой коронарной артерии дилатированным легочным стволом может быть рассмотрено эндоваскулярное стентирование этого сосуда [2, 4, 5, 19, 46]. На рис. 2 представлена коронарография у пациента с компрессией ствола левой коронарной артерии до и после стентирования.

Еще одним паллиативным эндоваскулярным вмешательством является создание дефектов межпредсердной перегородки, выполняемого с помощью предсердной атриосептостомии. Это вмешательство следует рассмо-

треть у пациентов после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС, имеющих ЛГ III–IV ФК, частые синкопе и/или тяжелую правожелудочковую сердечную недостаточность, рефрактерную к максимально возможной ЛАГ-специфической терапии или при недоступности последней (см. табл. 5) [1, 2, 7, 9, 19, 47, 48]. Общий принцип атриосептостомии заключается в создании и длительном сохранении межпредсердного сообщения с такой величиной веноартериального шунта, которая бы обеспечивала декомпрессию правых отделов сердца и одновременно увеличивала преднагрузку левых камер без выраженной гипоксемии [1, 19, 47, 48]. Процедура противопоказана при давлении в правом предсердии (ПП) выше 20 мм рт. ст. и SatO<sub>2</sub> в покое менее 85% [1, 19].

#### **Алгоритм ведения пациентов с ЛАГ-ВПС**

При малейшем проявлении симптомов, характерных для ЛГ, рекомендуется направлять больных в экспертный центр для дообследования и решения вопроса об определении показаний к операции [1, 4, 11, 19]. В группу скрининга также должны входить и все пациенты после хирургической коррекции ВПС в анамнезе. Больным в случае выявления клинических признаков и симптомов ЛГ рекомендуется проведение Эхо-кардиографии (Эхо-КГ). При средней/высокой вероятности наличия ЛГ по данным Эхо-КГ следует провести комплексное обследование для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения [3–5, 19, 49].

Поскольку алгоритм лечения ЛАГ в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. неспецифичный для ВПС, эксперты адаптировали алгоритм Кельнского консенсуса, который учитывает особенности данной группы пациентов и включает хирургические подходы, общие меры, поддерживающую и специфическую терапию ЛАГ (рис. 3) [11]. Для определения лечебной тактики необходимо всем больным проводить инвазивное исследование — катетеризацию правых отделов сердца, которая и по сей день

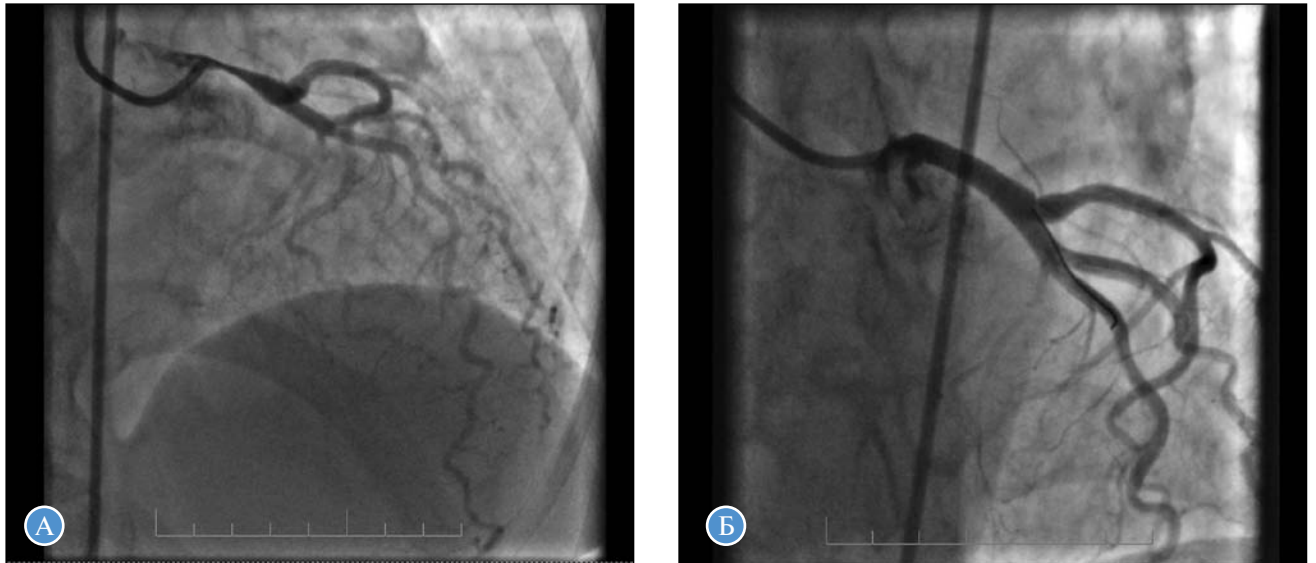


Рис. 2. Стентирование ствола левой коронарной артерии при его компрессии стволом легочной артерии [46]: А — выраженная компрессия ствола левой коронарной артерии; Б — эффективное стентирование ствола левой коронарной артерии

172

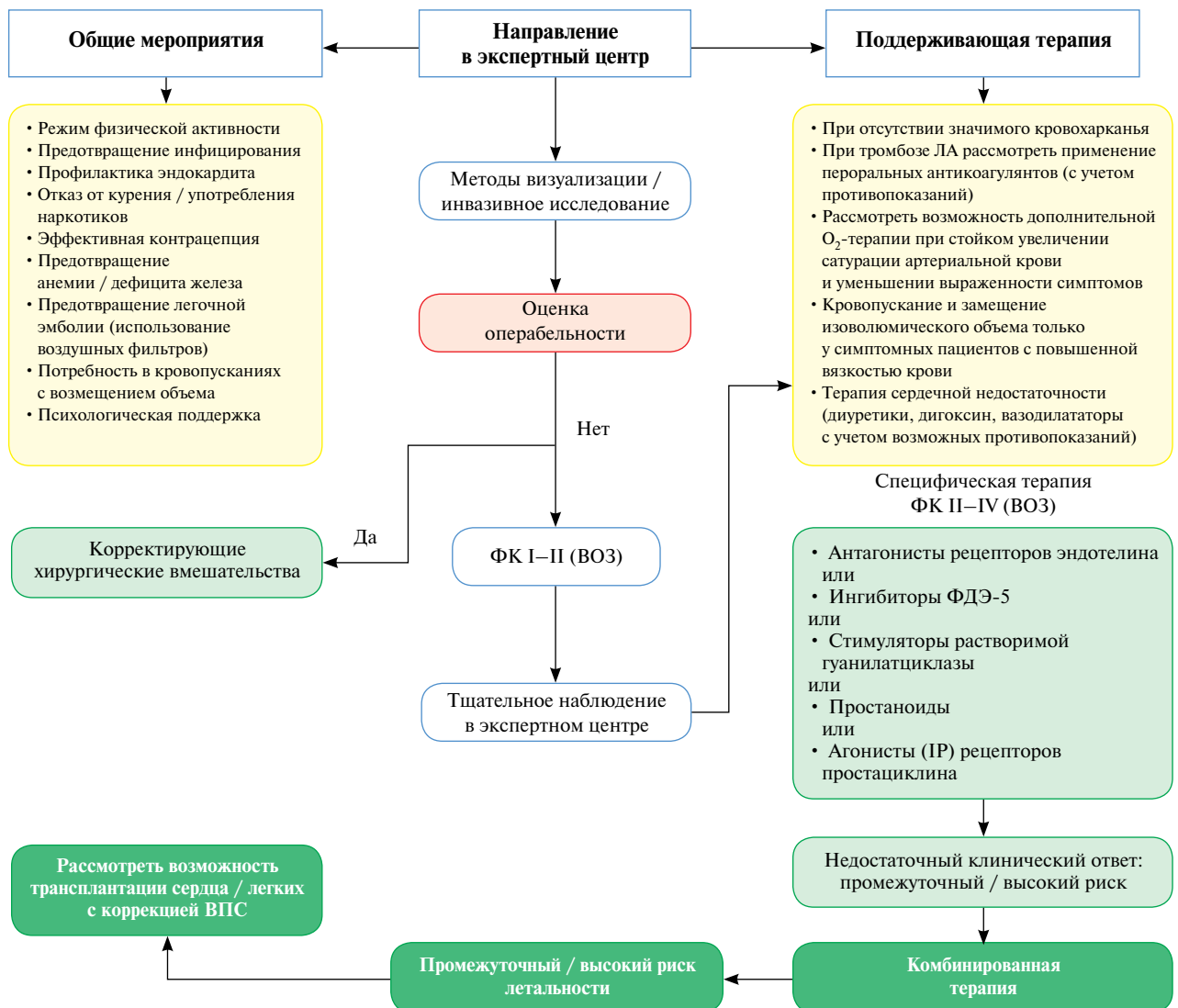


Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения врожденного порока сердца с легочной артериальной гипертензией [1]

Примечание. ФК — функциональный класс; ФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5; O<sub>2</sub> — кислород.

является «золотым стандартом» диагностики и оценки ЛГ, при подозрении на наличие комбинированной формы ЛГ необходима катетеризация левых отделов сердца [1–5, 9, 19].

### Заключение

На протяжении длительного времени сердечно-сосудистая хирургия и кардиология решают крайне тяжелую проблему ЛГ. Достигнуты колоссальные успехи, созданы и широко используются различные классификации и алгоритмы ведения детей и взрослых пациентов с этой нозологией. Благодаря созданию и широкому внедрению в клиническую практику различного рода лекарственных препаратов результаты хирургического лечения ВПС с ЛГ существенно улучшились. Появился новый кластер пациентов, которым возможно выполнение паллиативных операций на фоне необратимой ЛГ, приводящих к значительному улучшению качества и увеличению продолжительности жизни. Вместе с тем и по сей день далеко не всегда удается в каждом конкретном случае с полной уверенностью оценить возможности выполнения хирургического лечения. Именно в силу этого крайне необходимо ведение и лечение пациентов с различными формами ЛГ в специализированных центрах, обладающих не только необходимым оснащением аппаратурой и медикаментами, но и высококлассными специалистами различных профессий, формирующими команду и принимающими оптимальное, а лучше единственно правильное решение.

Помимо ВПС, протекающих изначально с артериовенозным сбросом крови и приводящих без своевремен-

но выполненного хирургического вмешательства к развитию прекапиллярной ЛГ, существует ряд врожденных и приобретенных пороков сердца, естественное течение которых приводит к развитию посткапиллярной, а при длительном течении — и к комбинированной ЛГ. Оценка операбельности у таких пациентов именно в аспекте регресса ЛГ в настоящий момент крайне затруднительна и требует дальнейших клинических исследований. И в этом смысле можно с уверенностью сказать, что далеко не все проблемы в этом направлении решены и, возможно, потребуется много лет, прежде чем результаты будут достигнуты.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена на бюджетные средства организаций по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** С.В. Горбачевский — поисково-аналитическая работа, написание статьи, подготовка рукописи к публикации; И.Е. Чазова — аналитическая работа, прочтение и одобрение рукописи; Т.В. Мартынюк — аналитическая работа, прочтение и одобрение рукописи; А.А. Шмальц — аналитическая работа, подготовка рукописи к публикации, прочтение и одобрение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2020. — № 1. — С. 78–122. [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Clinical Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:78–122. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
2. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Naraya SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563–645. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
3. Frost A, Badesch D, Simon JRG, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801904. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
4. Galié N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903–975. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
5. Мартынюк Т.В. *Легочная гипертензия: диагностика и лечение*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2018. — 304 с. [Martynyuk TV. *Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment*. Moscow: Medical Information Agency; 2018. 304 p. (In Russ.)]
6. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — № 1. — С. 24–32. [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(1):24–32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>
7. Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: A call for action. *Eur Heart J*. 2014;35(11):691–700. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu437>
8. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu R, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population: impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):538–546. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.033>
9. *Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия*. Российские клинические рекомендации, 2020. [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical Guidelines, 2020 (In Russ.)] Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/137>
10. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888–894. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
11. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:79–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.078>
12. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное

- обследование пациентов // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 5. — С. 28–37. [Gorbachevsky SV, Shmalts AA. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 1. Definition, classification and initial examination of patients. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2021;66(5):28–37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/10274065-2021-66-5-28-37>
13. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801916. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>
  14. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25Suppl):D34–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
  15. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;84(6):677–681. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00415-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00415-4)
  16. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493–2537. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297>
  17. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e698–e800. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>
  18. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А., и др. Гемодинамическая коррекция функционально единственного желудочка сердца после ранее выполненного суживания легочной артерии // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2008. — № 5. — С. 27–34. [Bockeria LA, Gorbachevsky SV, Shmalts AA, et al. Hemodynamic correction of the single functional ventricle after prior pulmonary arterial banding. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;5:27–34 (In Russ.)]
  19. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация) // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2017. — Т. 59. — № 2. — С. 135–147. [Bockeria LA, Gorbachevsky SV, Shmalts AA. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults (clinical guidelines). *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery)*. 2017;59(2):135–147. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2017-59-2-135-147>
  20. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации, 2017. [*Pulmonary hypertension in children*. Russian Clinical Guidelines, 2017. (In Russ.)] Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/901>
  21. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца, у детей. Российские клинические рекомендации, 2018. [*Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart disease in children*. Russian Clinical Guidelines, 2018. (In Russ.)] Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/356>
  22. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1(2):286–298. doi: <https://doi.org/10.4103/2045-8932.83456>
  23. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. *Легочная гипертензия*. — М.: Практика, 2015. — 928 с. [Chazova IE, Martynuk TV. *Pulmonary hypertension*. Moscow: Practice; 2015. 928 p. (In Russ.)]
  24. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–2247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
  25. Liu Y, Chen S, Zuhlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019;48(2):455–463. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyz009>
  26. Lytzen R, Vejlsstrup N, Bjerre J, et al. Live-born major congenital heart disease in Denmark: incidence, detection rate, and termination of pregnancy rate from 1996 to 2013. *JAMA Cardiol*. 2018;3(9):829–837. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2009>
  27. Van de Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. The Belgian Eisenmenger syndrome registry: Implications for treatment strategies? *Acta Cardiol*. 2009;64(4):447–453. doi: <https://doi.org/10.2143/AC.64.4.2041608>
  28. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24(11):1035–1084. doi: [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00131-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00131-3)
  29. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35(11):716–724. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu072>
  30. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1Suppl):78S–92S. doi: [https://doi.org/10.1378/chest.126.1\\_suppl.78S](https://doi.org/10.1378/chest.126.1_suppl.78S)
  31. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, et al. Congenital heart disease in the general population: Changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163–172. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224>
  32. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007;120(2):198–204. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.09.017>
  33. Ramjng S, Hussain N, Hurdman J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Comparison of clinical and anatomic-pathophysiologic classification. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(5):610–618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.016>
  34. Diller GP, Dimopoulos K, Kafka H, et al. Model of chronic adaptation: Right ventricular function in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J Suppl*. 2007;9:H54–H60. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sum019>
  35. Alonso-Gonzalez R, Lopez-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol*. 2015;184:717–723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.031>
  36. Kempny A, Hjortshøj CS, Gu H, et al. Predictors of Death in Contemporary Adult Patients with Eisenmenger Syndrome: A Multicenter Study. *Circulation*. 2017;135(15):1432–1440. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>
  37. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. *Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых*: метод. пособие. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2016. [Bockeria LA, Gorbachevsky SV, Shmalts AA. *Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in adults*. Methodological manual. Moscow: SCCS RAMS; 2016. 28 p. (In Russ.)]
  38. Chessa M. *Cardiac Catheterization* // Dimopoulos K, Diller GP. (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017.
  39. Oster M, Bhatt A, Zaragoza-Macias E, et al. Interventional therapy versus medical therapy for secundum atrial septal defect: a systemat-

- ic review (part 2) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e814–e830. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000605>
40. Shah D, Azhar M, Oakley CM, et al. Natural history of secundum atrial septal defect in adults after medical or surgical treatment: a historical prospective study. *Br Heart J*. 1994;71(3):224–227. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.71.3.224>.
  41. Cho YH, Jun T-G, Yang J-H, et al. Surgical strategy in patients with atrial septal defect and severe pulmonary hypertension. *Heart Surg Forum*. 2012;15(2):E111–E115. doi: <https://doi.org/10.1532/HSF98.20111085>
  42. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Kirklin JW. Surgical implications of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Adv Cardiol*. 1978;22:225–231. doi: <https://doi.org/10.1159/000401033>
  43. Yan C, Zhao S, Jiang S, et al. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus with severe pulmonary arterial hypertension in adults. *Heart*. 2007;93(4):514–518. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.091215>
  44. Chessa M, Butera G, Negura D, et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects in adult: mid-term results and complications. *Int J Cardiol*. 2009;133(1):70–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.11.098>
  45. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Паллиативное предсердное и артериальное переключение при транспозиции магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки и тяжелой легочно-сосудистой болезнью // *Детские болезни сердца и сосудов*. — 2019. — Т. 16. — № 2. — С. 86–94. [Gorbachevsky SV, Shmalts AA. Palliative atrial and arterial switching in transposition of the main arteries with ventricular septal defect and severe pulmonary vascular disease. *Children's diseases of the heart and blood vessels*. 2019;16(2):86–94. (In Russ.)]
  46. Петросян К.В., Горбачевский С.В., Дадабаев Г.М., и др. Стентирование ствола левой коронарной артерии у пациентки с легочной гипертензией // *Евразийский кардиологический журнал*. — 2017. — № 3. — С. 86–87. [Petrosyan KV, Gorbachevsky SV, Dadabaev GM, et al. Stenting of the trunk of the left coronary artery in a patient with pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal*. 2017;3:86–87. (In Russ.)]
  47. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Dadabaev GM, et al. Outcomes of Atrioseptostomy with Stenting in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension from a Large Single-Institution Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):725. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090725>
  48. Шмальц А.А., Нишонов Н.А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2015. — Т. 57. — № 5. — С. 18–25. [Shmalts AA, Nishonov NA Atrioseptostomy in patients with pulmonary hypertension. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;57(5):18–25. (In Russ.)]
  49. Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C, et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Clin Pract Suppl*. 2011;172:6–14. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02711.x>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Горбачевский Сергей Валерьевич**, д.м.н., профессор [*Sergey V. Gorbachevsky*, MD, PhD, Professor];  
адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135 [address: 135, Rublyevskoe Shosse, 121552, Moscow, Russia];  
e-mail: svgorby59@yandex.ru, SPIN-код: 5681-2811, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-3320>

**Чазова Ирина Евгеньевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Irina E. Chazova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: chazova@hotmail.com, SPIN-код: 6175-6138, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

**Мартынюк Тамила Витальевна**, д.м.н. [*Tamila V. Martyniuk*, MD, PhD]; e-mail: trukhiniv@mail.ru,  
SPIN-код: 5665-3903, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

**Шмальц Антон Алексеевич**, д.м.н. [*Anton A. Shmalts*, MD, PhD]; e-mail: shmaltzanton@inbox.ru, SPIN-код: 1054-2150,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-1796>



Е.З. Голухова<sup>1</sup>, М.А. Керен<sup>1</sup>, Т.В. Завалихина<sup>1</sup>,  
Н.И. Булаева<sup>1</sup>, Д.И. Марапов<sup>2</sup>, И.Ю. Сигаев<sup>1</sup>,  
В.Ю. Мерзляков<sup>1</sup>, М.Д. Алшибая<sup>1</sup>, И.В. Волковская<sup>1</sup>,  
К.Б. Яхяева<sup>1</sup>, Н.А. Шейкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия, Казань, Российская Федерация

# Прогнозирование неблагоприятных госпитальных исходов после изолированного коронарного шунтирования: результаты одноцентрового когортного исследования

**Обоснование.** Важность предикторов развития неблагоприятных исходов после коронарного шунтирования (КШ) нуждается в регулярном пересмотре с учетом меняющихся стандартов практики. Возможность прогнозирования неблагоприятных исходов позволит снизить текущую смертность и заболеваемость среди пациентов, направляемых на КШ. **Цель исследования** — поиск независимых предикторов и прогнозирование госпитального смертельного исхода при операции КШ на основании результатов дооперационного обследования. **Методы.** В ретроспективном когортном одноцентровом исследовании проанализированы послеоперационные исходы у 2239 пациентов, перенесших плановое изолированное КШ за период с сентября 2018 по август 2021 г. Конечная точка — госпитальная смерть в результате КШ. Дополнительно оценивали частоту: нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, острой сердечной недостаточности, послеоперационных нарушений ритма и проводимости, острой почечной недостаточности, полиорганной недостаточности, инфекционных осложнений. Поиск независимых предикторов и построение прогностической модели оценки риска смерти после КШ проводили с помощью логистической регрессии. **Результаты.** Госпитальная летальность в когорте исследуемых больных составила 1,34% ( $n = 30$ ). Независимыми предикторами летального исхода после КШ стали: общая фракция выброса левого желудочка (ОШ — 0,91; 95%-й ДИ: 0,88–0,93;  $p < 0,001$ ), индекс массы тела (ОШ — 0,90; 95%-й ДИ: 0,82–0,99;  $p = 0,035$ ), скорость клубочковой фильтрации (ОШ — 0,97; 95%-й ДИ: 0,96–0,99;  $p = 0,005$ ), повторное выполнение КШ (ОШ — 9,3; 95%-й ДИ 2,74–31,24;  $p < 0,001$ ), критическое поражение магистральных артерий нижних конечностей (ОШ — 4,5; 95%-й ДИ: 1,933–10,268;  $p < 0,001$ ). Полученная логистическая модель для прогнозирования вероятности наступления летального исхода после КШ обладала высокими метриками качества: ROC-AUC — 0,838 (95%-й ДИ: 0,747–0,929;  $p < 0,001$ ), чувствительность — 72,4%, специфичность — 84%. Пороговое значение логистической функции  $P$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,015. Исход прогнозировался при значении логистической функции  $P$  выше данной величины или равном ей. **Заключение.** Нами разработана высокоточная модель прогнозирования смерти после КШ, реализованная на определенных в исследовании независимых линейных предикторах: общей фракции выброса левого желудочка, индексе массы тела, скорости клубочковой фильтрации, повторном выполнении КШ, критическом поражении магистральных артерий нижних конечностей.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, смерть после коронарного шунтирования, прогноз

**Для цитирования:** Голухова Е.З., Керен М.А., Завалихина Т.В., Булаева Н.И., Марапов Д.И., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Алшибая М.Д., Волковская И.В., Яхяева К.Б., Шейкина Н.А. Прогнозирование неблагоприятных госпитальных исходов после изолированного коронарного шунтирования: результаты одноцентрового когортного исследования. *Вестник РАМН.* 2023;78(3):176–184. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8086>

## Обоснование

По данным Росстата, за последние годы в Российской Федерации наблюдается неуклонный рост смерти от болезней кровообращения (в 2021 г. — 661 на 100 тыс. населения), при этом 50%-й вклад в структуру смертности вносят осложнения ишемической болезни сердца (ИБС). Вполне ожидаемо, что распространенность ИБС будет продолжать увеличиваться из-за старения населения, а также роста заболеваемости сахарным диабетом, метаболическим синдромом и ожирением. Несмотря на то что оптимальный подход к лечению ИБС остается предметом дискуссии, основными стратегиями вмешательства по-прежнему выступают медикаментозная терапия и реваскуляризация миокарда.

На сегодняшний день в России выполняется порядка 30 тыс. операции коронарного шунтирования (КШ) в год, что значительно меньше необходимого с учетом неуклон-

ного роста заболеваемости от болезней системы кровообращения [1]. Известно, что риск госпитальной смерти после операции КШ составляет около 2%, но сильно зависит от исходного уровня дооперационного риска [2, 3]. Эволюция хирургических подходов к проведению открытой реваскуляризации миокарда позволила значительно снизить летальность и заболеваемость после вмешательства. Однако известно, что около 14% пациентов, перенесших КШ, обращаются в отделение неотложной помощи в течение 30 дней после выписки с послеоперационными осложнениями [4]. С учетом меняющихся технологии, стандартов практики и медикаментозного сопровождения важность предикторов развития неблагоприятных исходов после КШ нуждается в регулярном пересмотре. Возможность прогнозирования неблагоприятных исходов позволит снизить текущую смертность и заболеваемость среди пациентов, направляемых на открытую реваскуляризацию миокарда.

**Цель исследования** — поиск независимых предикторов и прогнозирование госпитального смертельного исхода при операции КШ на основании результатов дооперационного обследования.

## Методы

### Дизайн исследования

Для оценки госпитальных результатов КШ использовались данные датасета, содержащего размеченные и обезличенные медицинские данные пациентов со стабильной ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда (КШ и коронарное стентирование) [5]. Датасет был составлен на основании данных, извлеченных из электронных медицинских карт. Техническое формирование датасета проходило с сентября по ноябрь 2021 г. в рамках одноцентрового, ретроспективного, нерандомизированного когортного исследования.

Для достижения цели исследования из датасета были извлечены данные 2239 пациентов, перенесших изолированное КШ. Разметка включала в себя демографические и антропометрические данные, данные жалоб и анамнеза, результаты инструментального обследования пациентов до операции, описание операции и наличие послеоперационных осложнений (табл. 1).

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** плановое КШ, перенесенное в результате госпитализации.

**Критерии не включения:** больные с острым коронарным синдромом / инфарктом миокарда, направленные на реваскуляризацию миокарда; больные, направленные на сочетанную с КШ операцию реваскуляризации других со-

судистых бассейнов, хирургическую коррекцию клапанов сердца, резекцию аневризмы левого желудочка (ЛЖ) и др.

**Критерии исключения:** неполные данные (более 10%).

### Условия проведения

В исследование были включены результаты операции у больных ИБС, перенесших КШ в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева за период с сентября 2018 по август 2021 г.

### Продолжительность исследования

Продолжительность наблюдения за больными осуществлялась с момента поступления в отделение до момента выписки.

### Описание медицинского вмешательства

Операция КШ выполнялась с использованием искусственного кровообращения или на работающем сердце доступом через срединную стернотомию. Решение о тактике выполнения операции принималось оперирующим хирургом. При проведении операции стремились к шунтированию критически суженной передней межжелудочковой артерии с помощью левой внутренней грудной артерии (при технической возможности), а также к выполнению полной реваскуляризации. Для шунтирования других критически суженных коронарных артерий преимущественно использовались аутовенозные кондуиты.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Конечная точка — смерть вследствие КШ, наступившая за период госпитализации.

**Дополнительные исходы исследования.** Оценивали частоту развития других послеоперационных осложнений: нефатального инфаркта миокарда и нефатального

E.Z. Golukhova<sup>1</sup>, M.A. Keren<sup>1</sup>, T.V. Zavalikhina<sup>1</sup>, N.I. Bulaeva<sup>1</sup>, D.I. Marapov<sup>2</sup>, I.Yu. Sigaev<sup>1</sup>, V.Yu. Merzlyakov<sup>1</sup>, M.D. Alshibaya<sup>1</sup>, I.V. Volkovskaya<sup>1</sup>, K.B. Yahyaeva<sup>1</sup>, N.A. Sheikina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

## Prognosis of Early Outcomes after Isolated Coronary Bypass Surgery: Results of a Single-Center Cohort Study

**Background.** The importance of predictors of adverse outcomes after coronary bypass surgery needs to be regularly review in view of changing standards of practice. Predicting complications will help reduce current mortality and morbidity among patients who have undergone coronary bypass surgery (CABG). **Aims** — prediction and determination of independent predictors of in-hospital mortality after CABG based on the results of preoperative examination. **Methods.** In a retrospective cohort single-center study, we analyzed the results of 2239 patients who underwent isolated CABG for the period from September 2018 to August 2021. The primary endpoint of the study was hospital death after CABG. Also, the frequency of: non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, acute heart failure, postoperative rhythm and conduction disorders, acute renal failure, multiple organ failure, infectious complications was analyzed. Next, we searched for independent predictors and built a prognostic model for assessing the risk of death after CABG. **Results.** Results. Hospital mortality among patients was 1.34% (n = 30). Independent predictors of death after CABG were: ejection fraction (OR — 0.91; 95% CI: 0.88–0.93; p < 0.001), body mass index (OR — 0.90; 95% CI: 0.82–0.99; p = 0.035), glomerular filtration rate (OR — 0.97; 95% CI: 0.96–0.99; p = 0.005), repeated CABG (OR — 9.3; 95% CI: 2.74–31.24; p < 0.001), critical atherosclerotic lesion of the arteries of the lower extremities (OR — 4.5; 95% CI: 1.933–10.268; p < 0.001). The model for predicting the probability of death after CABG had high quality metrics: ROC-AUC — 0.838 (95% CI: 0.747–0.929; p < 0.001), sensitivity — 72.4%, specificity — 84%. The threshold value of the logistic function P at the cut-off point, which corresponded to the highest value of the Yuden index, was 0.015. The outcome was predicted when the value of the logistic function P was higher than or equal to this value. **Conclusion.** We have developed a model for predicting in-hospital mortality after CABG based on independent linear predictors: left ventricular ejection fraction, body mass index, glomerular filtration rate, repeated CABG, critical atherosclerotic lesion of the main arteries of the lower extremities.

**Keywords:** coronary artery bypass surgery, in-hospital mortality, prognosis

**For citation:** Golukhova EZ, Keren MA, Zavalikhina TV, Bulaeva NI, Marapov DI, Sigaev IYu, Merzlyakov VYu, Alshibaya MD, Volkovskaya IV, Yahyaeva KB, Sheikina NA. Prognosis of Early Outcomes after Isolated Coronary Bypass Surgery: Results of a Single-Center Cohort Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(3):176–184. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8086>

Таблица 1. Анализируемые данные

|  |  |
|--|--|
| Исходные данные пациента                         | Пол (мужской/женский), возраст (лет), стенокардия (1/2/3/4 ФК), курение (да/нет), артериальная гипертензия (да/нет), СД 2 типа (да/нет), инсулинозависимый СД 2 типа (да/нет), индекс массы тела ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), ожирение (да/нет), общий холестерин (ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации ( $\text{мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$ ), чрескожное КШ со стентированием в анамнезе (да/нет), КШ в анамнезе (да/нет), мультифокальный атеросклероз (да/нет), постинфарктный кардиосклероз (да/нет), ритм по ЭКГ (синусовый/несинусовый), общая фракция выброса левого желудочка (%), критический стеноз внутренней сонной артерии > 70% (да/нет), критический стеноз магистральных артерий нижних конечностей > 70% (да/нет), поражение ствола левой коронарной артерии > 50% (да/нет), критическое поражение ПМЖВ (да/нет), поражение одной МАК (да/нет), поражение двух МАК (да/нет), поражение трех МАК (да/нет), уровень риска по шкалам EuroSCORE I (%) или EuroSCORE II (%) |
| Характеристики вмешательства                     | КШ с ИК (да/нет), КШ без ИК (да/нет), использование внутриаортальной баллонной контрпульсации (да/нет), шунтирование ПМЖВ (да/нет), шунтирование ПМЖВ с помощью внутренней грудной артерии (да/нет), время ИК (мин), количество сформированных шунтов ( $n$ )  |
| Послеоперационные осложнения госпитального этапа | Смертельный исход (да/нет), острое нарушение мозгового кровообращения (да/нет), инфаркт миокарда 5-го типа (да/нет), острая сердечная недостаточность (да/нет), жизнеугрожающее нарушение ритма и проводимости (да/нет), полиорганная недостаточность (да/нет), острая почечная недостаточность (да/нет), любые инфекционные осложнения (да/нет), другие осложнения (да/нет)   |

Примечание. КШ — коронарное шунтирование; СД — сахарный диабет; МАК — магистральная коронарная артерия; ИК — искусственное кровообращение; ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь.

острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острой сердечной недостаточности, применение внутриаортальной баллонной контрпульсации, частоту послеоперационных нарушений ритма и проводимости, острой почечной недостаточности, полиорганной недостаточности, инфекционных осложнений (пневмонии, раневых осложнений и пр.).

**Анализ в подгруппах**

На основании достижения конечной точки были сформированы две группы: группа выживших и группа умерших (см. табл. 1).

**Этическая экспертиза**

Исследование не нуждалось в одобрении этического комитета, так как данные датасета, использованные для анализа, были исходно обезличены.

**Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Построение прогностической модели вероятности смерти после КШ выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка. Для оценки диагностической

значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

**Результаты**

**Объекты (участники) исследования**

Госпитальная летальность в общей группе ( $n = 2239$ ) составила 1,34% ( $n = 30$ ). Пациенты, умершие в результате вмешательства, исходно имели более низкую сократительную способность ЛЖ, чаще страдали критическим поражением артерий нижних конечностей и мультифокальным атеросклерозом, имели более низкую массу тела и реже страдали ожирением, имели более высокий креатинин крови и более низкую скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и чаще подвергались повторному КШ (табл. 2). Средний риск смерти после КШ в группе умерших больных был статистически значимо выше по шкале EuroScore II ( $p < 0,001$ ) и не отличался по данным шкалы EuroScore I ( $p = 0,438$ ). Сравнение интраоперационных характеристик операции, выполненных в группе выживших и умерших пациентов, представлено в табл. 3.

**Основные результаты исследования**

В табл. 4 представлена частота послеоперационных осложнений госпитального периода. Умершие пациенты ожидаемо чаще страдали от жизнеугрожающих осложнений: развитие таких осложнений, как острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, полиорганная недостаточность, острая почечная недостаточность и развитие жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, значительно чаще приводило к смертельному исходу (см. табл. 4).

Методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель для определения вероятности летального исхода во время госпитализации в зависимости от показателей, имевших статистическую значимость при проведении многофакторной регрессии. Для данной модели были получены независимые факторы риска госпитальной смерти (табл. 5). Такие предикто-

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца, направленных на операцию коронарного шунтирования

| Показатель   | Больные после КШ<br>(n = 2239) | Выжившие<br>(n = 2209)  | Умершие<br>(n = 30)      | p-value  |
|--|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------|
| Возраст, годы  | 63,67<br>(57,86–68,5)          | 63,64<br>(57,84–68,6)   | 64,73<br>(60,87–69,0)    | 0,227    |
| Женский пол, n (%)   | 451 (20,1)                     | 446 (20,2)              | 5 (16,7)                 | 0,633    |
| Мужской пол, n (%)   | 1788 (79,9)                    | 1763 (79,8)             | 25 (83,3)                |          |
| Постинфарктный кардиосклероз, n (%)  | 1305 (58,3)                    | 1283 (58,1)             | 22 (73,3)                | 0,092    |
| Стенокардия ФК (CSS), n (%):   |                                |                         |                          | 0,652    |
| • 1 ФК   | 8 (0,4)                        | 8 (0,4)                 | 0                        |          |
| • 2 ФК   | 429 (19,2)                     | 425 (19,2)              | 4 (13,3)                 |          |
| • 3 ФК   | 1557 (69,5)                    | 1533 (69,4)             | 24 (80,0)                |          |
| • 4 ФК   | 245 (10,9)                     | 243 (11,0)              | 2 (6,7)                  |          |
| Артериальная гипертензия, n (%)  | 2116 (94,5)                    | 2087 (94,5)             | 29 (96,7)                | 0,601    |
| Курильщики, n (%)  | 769 (34,3)                     | 758 (34,3)              | 11 (36,7)                | 0,788    |
| СД 2 типа, n (%)   | 550 (24,6)                     | 542 (24,5)              | 8 (26,7)                 | 0,788    |
| СД 2 типа инсулинозависимый, n (%)   | 59 (2,6)                       | 57 (2,6)                | 2 (6,7)                  | 0,378    |
| Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   | 28,84<br>(26,09–32,04)         | 28,93<br>(26,12–32,04)  | 27,31<br>(24,46–29,48)   | 0,038*   |
| ИМТ ≥ 30, кг/м <sup>2</sup>  | 902 (40,3)                     | 896 (40,6)              | 6 (20,0)                 | 0,023*   |
| ФВЛЖ, %  | 56,0<br>(52,0–59,0)            | 56,00<br>(52,00–59,00)  | 48,05<br>(37,00–50,00)   | < 0,001* |
| Мультифокальный атеросклероз, n (%)  | 786 (35,1)                     | 770 (34,8)              | 16 (53,3)                | 0,035*   |
| Критический стеноз каротидных артерий (> 70%), n (%)                       | 252 (11,3)                     | 246 (11,1)              | 6 (20,0)                 | 0,127    |
| Критический стеноз магистральных артерий нижних конечностей (> 70%), n (%) | 294 (13,1)                     | 283 (12,8)              | 11 (36,7)                | < 0,001* |
| ЧКВ в анамнезе, n (%)  | 663 (29,6)                     | 652 (29,5)              | 11 (36,7)                | 0,394    |
| КШ в анамнезе, n (%)   | 53 (2,4)                       | 49 (2,2)                | 4 (13,3)                 | < 0,001* |
| ОХС, ммоль/л   | 4,16<br>(3,50–5,09)            | 4,16<br>(3,50–5,10)     | 3,86<br>(3,59–4,29)      | 0,273    |
| ЛПНП, ммоль/л  | 2,33<br>(1,80–3,10)            | 2,33<br>(1,80–3,11)     | 2,29<br>(1,81–2,70)      | 0,796    |
| Креатинин, мкмоль/л  | 79,00<br>(70,0–93,6)           | 79,00<br>(70,00–93,17)  | 108,10<br>(71,05–164,57) | 0,005*   |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | 85,9<br>(70,29–100,48)         | 86,08<br>(70,76–100,49) | 63,19<br>(31,89–97,47)   | < 0,003* |
| Поражение ствола ЛКА > 50%, n (%)  | 670 (29,9)                     | 659 (29,8)              | 11 (36,7)                | 0,417    |
| Критический стеноз ПМЖВ (>70%), n (%)                                      | 2068 (92,3)                    | 2039 (92,3)             | 29 (96,6)                | 0,372    |
| Однососудистое поражение МАК*, n (%)                                       | 200 (8,9)                      | 199 (9,0)               | 1 (3,3)                  | 0,279    |
| Двухсосудистое поражение МАК, n (%)  | 726 (32,4)                     | 721 (32,6)              | 5 (16,7)                 | 0,063    |
| Трехсосудистое поражение МАК, n (%)  | 1310 (58,5)                    | 1287 (58,3)             | 23 (76,7)                | 0,042*   |
| EuroSCORE I (n = 764)  | 2,09 (1,51–3,11)               | 2,09 (1,51–3,13)        | 1,97 (1,51–2,09)         | 0,438    |
| EuroSCORE II (n = 1475)  | 1,44 (0,89–2,48)               | 1,44 (0,89–2,43)        | 2,96 (1,55–6,22)         | < 0,001* |

Примечание. ФК — функциональный класс; ИМТ — индекс массы тела; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КШ — коронарное шунтирование; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; СД — сахарный диабет; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛКА — левая коронарная артерия; ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь; МАК — магистральная коронарная артерия.

**Таблица 3.** Технические характеристики выполненных вмешательств среди исследуемых больных

| Показатель                              | Больные после КШ<br>(n = 2239) | Выжившие<br>(n = 2209) | Умершие<br>(n = 30)  | p-value  |
|---|--------------------------------|------------------------|----------------------|----------|
| КШ с ИК, n (%)                          | 1393 (62)                      | 1373 (62,2)            | 20 (66,7)            | 0,613    |
| КШ без ИК, n (%)                        | 846 (38)                       | 836 (37,8)             | 10 (33,3)            |          |
| Шунтирование ПМЖВ, n (%)                | 2110                           | 2082 (98,7)            | 28 (93,3)            | 0,830    |
| Шунтирование ПМЖВ с помощью ЛВГА, n (%) | 1766 (79)                      | 1742 (78,9)            | 24 (80,0)            | 0,879    |
| Время ИК, мин                           | 76,0 59,0–101,0                | 76,0<br>(59,0–101,0)   | 91,0<br>(80,0–190,0) | < 0,001* |
| Число сформированных шунтов             | 3,002,00–3,00                  | 3,00<br>(2,00–3,00)    | 3,00<br>(2,00–3,00)  | 0,763    |
| ВАБК, n (%)                             | 13 (0,6)                       | 7 (0,3)                | 6 (20)               | < 0,001* |

*Примечание.* КШ — коронарное шунтирование; ИК — искусственное кровообращение; ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь; ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия; ВАБК — внутриорбитальная баллонная контрпульсация.

**Таблица 4.** Фатальные и нефатальные осложнения после коронарного шунтирования, n (%)

| Осложнение                                     | Все больные<br>после КШ<br>(n = 2239) | Выжившие<br>(n = 2209) | Умершие<br>(n = 30) | p-value  |
|--|---------------------------------------|------------------------|---------------------|----------|
| Инфаркт миокарда                               | 10 (0,4)                              | 4 (0,2)                | 6 (20,0)            | < 0,001* |
| Острые нарушения мозгового кровообращения      | 26 (1,2)                              | 24 (1,1)               | 2 (6,7)             | 0,005*   |
| Острая сердечная недостаточность               | 61 (2,7)                              | 34 (1,5)               | 27 (90,0)           | < 0,001* |
| Острая почечная недостаточность                | 14 (0,6)                              | 9 (0,4)                | 5 (16,7)            | < 0,001* |
| Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости | 88 (3,9)                              | 82 (3,7)               | 6 (20,0)            | < 0,001* |
| Полиорганная недостаточность                   | 23 (1,03)                             | 5 (0,2)                | 18 (60,0)           | < 0,001* |
| Инфекционные осложнения                        | 63 (2,8)                              | 59 (2,7)               | 4 (13,3)            | < 0,001* |
| Другие осложнения                              | 249 (11,1)                            | 233 (10,5)             | 16 (53)             | < 0,001* |

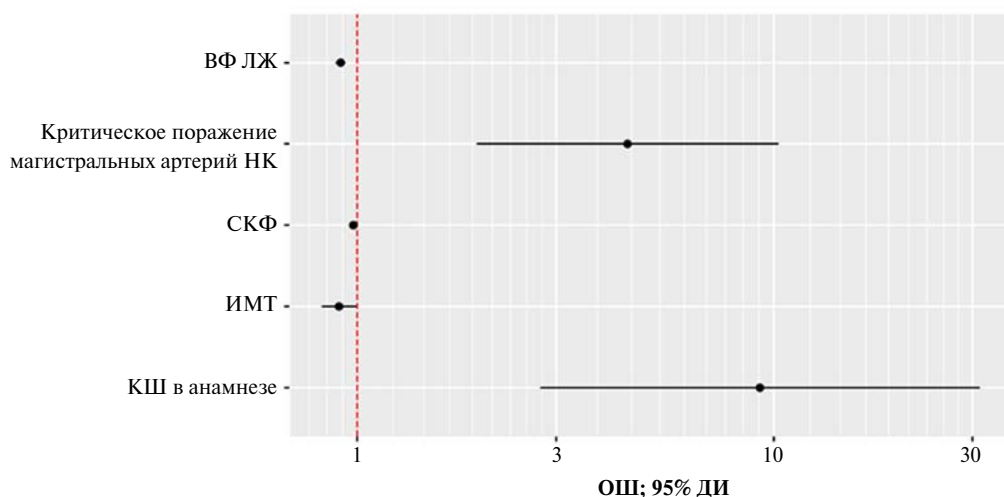
**Таблица 5.** Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления летального исхода во время госпитализации

| Предиктор  | Unadjusted              |         | Adjusted                |         |
|--|-------------------------|---------|-------------------------|---------|
|  | COR (95%-й ДИ)          | p       | AOR (95%-й ДИ)          | p       |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                                   | 0,927<br>(0,851–1,008)  | 0,077   | 0,903<br>(0,822–0,993)  | 0,035*  |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>            | 0,974<br>(0,958–0,990)  | 0,001*  | 0,978<br>(0,963–0,993)  | 0,005*  |
| Фракция выброса левого желудочка, %                                    | 0,917<br>(0,896–0,940)  | <0,001* | 0,912<br>(0,888–0,937)  | <0,001* |
| Критическое поражение (> 70%) магистральных артерий нижних конечностей | 4,160<br>(1,944–8,900)  | <0,001* | 4,455<br>(1,933–10,268) | <0,001* |
| Повторное коронарное шунтирование                                      | 7,100<br>(2,380–21,200) | <0,001* | 9,264<br>(2,748–31,249) | <0,001* |

ры, как индекс массы тела (ИМТ), СКФ и общая фракция выброса ЛЖ, имели обратную связь с вероятностью летального исхода. Наличие критического поражения магистральных артерий нижних конечностей и повторное выполнение КШ сопровождалось увеличением вероятности летального исхода. Таким образом, для исследуемой когорты пациентов повторное выполнение КШ сопровождалось увеличением отношения шансов (ОШ) развития госпитальной смерти в 9,3 раза (95%-й ДИ: 2,748–31,249;  $p < 0,001$ ), наличие критического поражения магистральных артерий нижних конечностей увеличивало ОШ в 4,5 раза (95%-й ДИ: 1,933–10,268;  $p < 0,001$ ). Также к независимым факторам риска были отнесены

снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ (ОШ — 0,912; 95%-й ДИ: 0,888–0,937;  $p < 0,001$ ), ИМТ (ОШ — 0,903; 95%-й ДИ: 0,822–0,993;  $p = 0,035$ ), СКФ (ОШ — 0,978; 95%-й ДИ: 0,96–0,993;  $p = 0,005$ ) (см. табл. 5).

Для количественных показателей было определено пороговое значение (cut-off), которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена: смертельный исход прогнозировался при значении ниже данной величины. Для ФВ ЛЖ пороговое значение составило 50,100% (чувствительность — 76,7%; специфичность — 80,3%); для ИМТ — 28,630 кг/м<sup>2</sup> (чувствительность — 72,4%; специфичность — 53,1%); для СКФ — 71,267 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (чувствительность — 63,3%; специфичность — 74,5%).



**Рис. 1.** Оценка отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом для изучаемых предикторов летального исхода после коронарного шунтирования

*Примечание.* ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; НК — нижние конечности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; КШ — коронарное шунтирование; ОШ — отношение шансов.

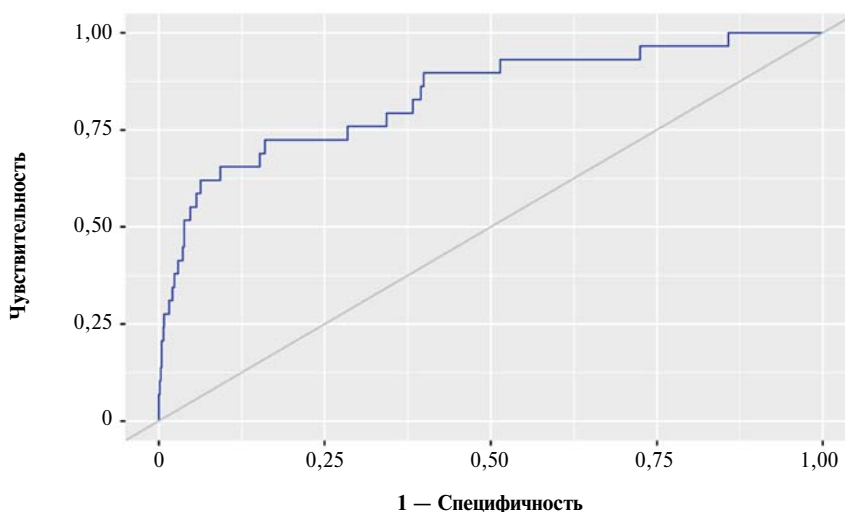
На рис. 1 изображены значения скорректированного ОШ с 95%-м ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель. При оценке зависимости вероятности наступления летального исхода от значения логистической функции  $P$  с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила  $0,838 \pm 0,046$  с 95%-м ДИ:  $0,747-0,929$ . Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Пороговое значение логистической функции  $P$  в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило  $0,015$ . Повышение риска прогнозировалось при значении логистической функции  $P$  выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 72,4 и 84,0% соответственно.

### Обсуждение

Наблюдаемый рост числа эндоваскулярных коронарных вмешательств неизбежно привел к изменению клинического портрета пациента, направляемого на откры-

тую реваскуляризацию миокарда. На практике мы видим, что больные ИБС, рассматриваемые в качестве кандидатов на проведение КШ, как правило, все чаще имеют более высокий операционный риск, обусловленный исходным соматическим состоянием и полиморбидностью (низкая сократительная способность миокарда, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, мультифокальный атеросклероз, перенесенные ранее сердечно-сосудистые вмешательства и др.), а также возрастом и особенностями поражения коронарного русла (поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), диффузное атеросклеротическое поражение и пр.). Пристальное внимание к факторам риска, потенциально влияющим на исход КШ, поможет определить методы дальнейшего снижения риска аортокоронарного шунтирования. Однако на практике потенциальные риски планируемого вмешательства не всегда точно прогнозируемы, что в сочетании с индивидуальными соматическими особенностями пациента может негативно сказываться на результате операции.

На сегодняшний день для практического применения валидированы две шкалы оценки послеопера-



**Рис. 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода после коронарного шунтирования от значения логистической функции  $P$

ционного риска при кардиохирургических вмешательствах: EuroScore II и STS [6]. Реализация прогноза у данных шкал достигнута с помощью логистической регрессии [7], что позволяет решать задачи, в которых вероятность развития клинического исхода линейно сопряжена с независимыми факторами риска. В то же время на практике шкалы EuroScore II и STS имеют определенные ограничения, обусловленные сложностью учета всех клинических признаков, потенциально или опосредованно влияющих на исход вмешательства, отсутствием региональной адаптации шкал и устареванием клинических баз. По-видимому, эти и другие недостатки методологии играют значительную роль в недостаточной прогностической точности данных шкал, в первую очередь у пациентов высокого риска [8] и пациентов, направляемых на сочетанные с КШ сердечные вмешательства [9,10].

В нашем исследовании мы оценили зависимость вероятности наступления летального исхода от уровня риска по шкалам EuroScore I и EuroScore II. Для EuroScore II площадь под ROC-кривой составила 0,735 (95%-й ДИ: 0,619–0,850;  $p < 0,001$ ); чувствительность — 70,8%; специфичность — 66,7%. Аналогичные показатели, рассчитанные для EuroScore I, показали недостаточную эффективность модели: ROC-AUC — 0,562; 95%-й ДИ: 0,412–0,713;  $p = 0,438$ . В свою очередь, полученная нами модель послеоперационного риска имела более высокие метрики качества в сравнении с обеими шкалами: ROC-AUC — 0,838; 95%-й ДИ: 0,747–0,929;  $p < 0,001$ ; чувствительность — 72,4%; специфичность — 84%. Полученная модель была запатентована [11] и рекомендована к применению в НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

Таким образом, предоперационная оценка риска по EuroScore II была эффективна, однако уступала эффективности полученной нами прогностической модели, что можно объяснить прямой зависимостью между эффективностью модели и ее внешней валидацией. Гипотеза о зависимости прогностической точности шкал риска от места набора исходных данных подтверждается результатами, полученными во многих подобных исследованиях [12–14].

В нашем исследовании независимыми предикторами госпитальной летальности стали низкая фракция выброса ЛЖ, сниженная СКФ, сниженный ИМТ, наличие критического поражения артерии нижних конечностей и повторное КШ. В другом крупном исследовании было показано, что независимыми предикторами неблагоприятных событий после КШ стали сердечная недостаточность в анамнезе (но не ОФВ), возраст, наличие системного атеросклероза, отказ от приема аспирина перед КШ [15]. При этом важно учитывать, что авторы не включали в наблюдение пациентов с высоким уровнем креатинина из-за специфики методологии исследования. Данная работа еще раз подтверждает, что ключевые предикторы, линейно связанные с исходом, и/или их уровень прогностической важности зачастую имеют локальную специфичность.

В других исследованиях были получены доказательства значимости других факторов послеоперационного риска, таких как: длительное время искусственного кровообращения [16], послеоперационная анемия [16], женский пол [17], сахарный диабет [18] и др.

Отдельный интерес вызывает обратная зависимость между ИМТ и риском смерти после КШ. В ряде других исследований также были получены доказательства «парадокса» ожирения у пациентов после реваскуляризации

миокарда [19, 20]. В нашем случае объяснение «парадокса» требует дополнительного анализа данных.

### Ограничения исследования

Необходимо учитывать, что проведенное нами исследование отражает операционные риски, рассчитанные на основании практической деятельности одного кардиохирургического центра, а следовательно, можно предположить, что внешняя валидация полученной модели приведет к изменению ее метрик качества.

К недостаткам проведенного исследования мы относим: ограниченность доступных для анализа данных (отчасти обусловленную сложностью автоматизированной выгрузки качественных переменных и необходимостью задействования ручного труда), что потенциально может приводить к упущению важных факторов риска, влияющих на исход (наличие хронической обструктивной болезни легких, гепатитов, онкологических заболеваний и др.); лимитированное число исследуемой выборки и выраженный дисбаланс исследуемых групп (выжившие/умершие); «неприспособленность» традиционных статистических методов анализа, в том числе логистической регрессии, для выявления нелинейных взаимосвязей между признаками и исходом. В свою очередь, для преодоления этих факторов в медицине широко используются методы машинного обучения [21, 22], позволяющие персонализировать прогноз пациента. Логистическая регрессия также относится к базовым методам машинного обучения, но, вероятно, уступает в возможностях более сложным ансамблевым методам математического анализа. Однако единого мнения на счет целесообразности внедрения в практику методов машинного обучения не достигнуто [23, 24], что делает необходимым продолжение исследований в этом направлении.

### Заключение

Нами разработана логистическая регрессионная модель для прогнозирования вероятности летального исхода после операции изолированного КШ (ROC-AUC — 0,838; 95%-й ДИ: 0,747–0,929;  $p < 0,001$ ); чувствительность — 72,4%; специфичность — 84%. Независимыми факторам риска прогностической модели являются: ИМТ, кг/м<sup>2</sup> (ОШ — 0,903; 95%-й ДИ: 0,822–0,993;  $p = 0,035$ ); скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ — 0,978; 95%-й ДИ: 0,963–0,993;  $p = 0,005$ ); фракция выброса ЛЖ, % (ОШ — 0,912; 95%-й ДИ: 0,888–0,937;  $p < 0,001$ ); критическое поражение магистральных артерий нижних конечностей (ОШ — 4,455; 95%-й ДИ: 1,933–10,268;  $p < 0,001$ ); повторное КШ (ОШ — 9,264; 95%-й ДИ: 2,748–31,249;  $p < 0,001$ ).

### Дополнительная информация

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

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

**Участие авторов.** Е.З. Голухова — идея исследования, дизайн исследования, прочла и одобрила направление рукописи на публикацию (разделила ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); М.А. Ке-

рен — дизайн исследования, анализ и систематизация полученных данных, написание статьи (разделила ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); Т.В. Завалихина — дизайн исследования, анализ и экспертиза полученных данных, организация формирования базы данных, прочла и одобрила направление рукописи на публикацию (разделила ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); Н.И. Булаева — дизайн исследования, анализ и экспертиза полученных данных, организация сбора данных, прочла и одобрила направление рукописи на публикацию (разделила ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); Д.И. Марапов — дизайн исследования, статистический анализ данных, формирование иллюстративного материала, прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); И.Ю. Сигаев — участие в формировании концепции исследования, прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил

ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); В.Ю. Мерзляков — участие в формировании концепции исследования, прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); М.Д. Алшибая — участие в формировании концепции исследования, прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); И.В. Волковская — организация сбора и разметки данных, прочла и одобрила направление рукописи на публикацию (разделила ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); К.Б. Яхьяева — формирование и подготовка базы данных к работе, проведение статистического анализа, помощь в оформлении результатов; Н.А. Шейкина — формирование и подготовка базы данных к работе, проведение статистического анализа. Все авторы внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., и др. *Сердечно-сосудистая хирургия — 2021. Болезни и врожденные anomalies системы кровообращения.* — М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2021. — 294 с. [Bokeriya LA, Milievskaya EB, Pryanishnikov VV, i dr. *Serdechno-sosudistaya hirurgiya — 2021. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya.* Moscow: NMIC SSKH im. A.N. Bakuleva; 2021. 294 s. (In Russ.)]
2. Likosky DS, Strobel RJ, Wu X, et al. Interhospital failure to rescue after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;165(1):134–143.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.01.064>
3. Marzban M, Benharash P. Pragmatic Tips for Improving the Modern Outcomes of Coronary Artery Bypass Operations. *J Tehran Heart Cent.* 2022;17(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.18502/jthc.v17i1.9318>
4. Montrieff T, Koymfan A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2018;36(12):2289–2297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.014>
5. Голухова Е.З., Керен М.А., Сигаев И.Ю., и др. *Датасет размеченных данных пациентов со стабильной ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда (коронарное шунтирование и коронарное стентирование), предназначенный для обучения нейронной сети.* Свидетельство о регистрации базы данных 2022620223, 25.01.2022. Заявка № 2021622974 от 10.12.2021. [Goluhova EZ, Keren MA, Sigaev IYu, i dr. *Dataset razmechennyh dannyh pacientov so stabil'noj IBS, perenesshih revaskulyarizaciyu miokarda (koronarnoe shuntirovanie i koronarnoe stentirovanie), prednaznachennyj dlya obucheniya nejronnoj seti.* Svidetel'stvo o registracii bazy dannyh 2022620223, 25.01.2022. Zayavka No. 2021622974 ot 10.12.2021. (In Russ.)]
6. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 // *Российский кардиологический журнал.* — 2019. — Т. 24. — № 8. — С. 151–226. [2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(8):151–226. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>
7. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734–744. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
8. Provenchère S, Chevalier A, Ghodbane W, et al. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? *PLoS One.* 2017;12(11):e0187056. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187056>
9. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(3):400–408; discussion 408. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu033>
10. Mejia OAV, Borgomoni GB, Zubelli JP, et al. REPLICCAR Study Group. Validation and quality measurements for STS, EuroSCORE II and a regional risk model in Brazilian patients. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238737. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238737>
11. Голухова Е.З., Керен М.А., Булаева Н.И., и др. *Способ определения вероятности летального исхода на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования.* Патент на изобретение 2788285 C1, 17.01.2023. Заявка № 2022117158 от 24.06.2022. [Goluhova EZ, Keren MA, Bulaeva NI, i dr. *Sposob opredeleniya veroyatnosti letal'nogo iskhoda na gospi'tal'nom etape posle operacii koronarnogo shuntirovaniya.* Patent na izobretenie 2788285 C1, 17.01.2023. Zayavka No. 2022117158 ot 24.06.2022. (In Russ.)]
12. Kunt AG, Kurtcepe M, Hidiroglu M, et al. Comparison of original EuroSCORE, EuroSCORE II and STS risk models in a Turkish cardiac surgical cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16(5):625–629. doi: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt022>
13. Singh N, Gimpel D, Manikavasagar V, et al. Performance of the AusSCORE II and STS Score for Coronary Artery Bypass Grafting in a New Zealand Population. *Heart Lung Circ.* 2021;30(4):600–604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.08.021>
14. Weisel RD, Nussmeier N, Newman MF, et al. Predictors of contemporary coronary artery bypass grafting outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2720–6.e1–2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.08.018>
15. Algarni KD, Elhenawy AM, Maganti M, et al. Decreasing prevalence but increasing importance of left ventricular dysfunction and reoperative surgery in prediction of mortality in coronary artery bypass surgery: trends over 18 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(2):340–346.346.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.06.043>
16. Engoren M, Schwann TA, Habib RH, et al. The independent effects of anemia and transfusion on mortality after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(2):514–520. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.019>
17. Gunnarsdottir ELT, Gunnarsdottir SLX, Heimisdottir AA, et al. Incidence and predictors of prolonged intensive care unit stay after coronary artery bypass in Iceland. *Laeknabladid.* 2020;106(3):123–129. doi: <https://doi.org/10.17992/ibl.2020.03.471>



18. Сигаев И.Ю., Керен М.А., Ярбеков Р.Р. и др. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце у больных сахарным диабетом: ближайшие и отдаленные результаты // *Анналы хирургии*. — 2016. — Т. 21. — № 1–2. — С. 99–105. [Sigaev IYu, Keren MA, Yarbekov RR, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery in patients with diabetes: early and long-term results. *Annaly khirurgii (Annals of Surgery, Russian Journal)*. 2016;21(1–2):99–105. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2016-21-1-99-105>
19. Li C, Han D, Xu F, et al. Obesity Paradox of All-Cause Mortality in 4,133 Patients Treated with Coronary Revascularization. *J Interv Cardiol*. 2021;2021:3867735. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/3867735>
20. Ma W-Q, Sun X-J, Wang Y, et al. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*. 2018;19(9):1236–1247. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12713>
21. Yu Y, Peng C, Zhang Z, et al. Machine Learning Methods for Predicting Long-Term Mortality in Patients after Cardiac Surgery. *Front Cardiovasc Med*. 2022;3;9:831390. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.831390>
22. Fan Y, Dong J, Wu Y, et al. Development of machine learning models for mortality risk prediction after cardiac surgery. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022;12(1):12–23. doi: <https://doi.org/10.21037/cdt-21-648>
23. Benedetto U, Dimagli A, Sinha S, et al. Machine learning improves mortality risk prediction after cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(6):2075–2087.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.07.105>
24. Khalaji A, Behnoush AH, Jameie M, et al. Machine learning algorithms for predicting mortality after coronary artery bypass grafting. *Front Cardiovasc Med*. 2022;4;9:977747. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.977747>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Керен Милена Абрековна**, д.м.н. [*Milena A. Keren*, MD, PhD]; **адрес:** 119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7 [address: 8, bldn. 7, Leninsky Prospekt, 119049, Moscow, Russia]; **e-mail:** milenamailru@mail.ru, **SPIN-код:** 3881-9170, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2428-1559>

**Голухова Елена Зеликовна**, д.м.н., академик РАН [*Elena Z. Golukhova*, MD, PhD, Academician of the RAS]; **e-mail:** egolukhova@bakulev.ru, **SPIN-код:** 9334-5672, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6252-0322>

**Завалихина Татьяна Владимировна**, к.м.н. [*Tatiana V. Zavalikhina*, MD, PhD]; **e-mail:** tvzavalikhina@bakulev.ru, **SPIN-код:** 1418-8075

**Булаева Наида Ибадулаевна**, к.б.н. [*Naida I. Bulaeva*, PhD in Biology]; **e-mail:** nibulaeva@bakulev.ru, **SPIN-код:** 8979-7098, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5091-0518>

**Маратов Дамир Ильдарович**, к.м.н. [*Damir I. Mararov*, MD, PhD]; **e-mail:** damirov@list.ru, **SPIN-код:** 5926-0451, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2583-0599>

**Сигаев Игорь Юрьевич**, д.м.н., профессор [*Igor Y. Sigaev*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** sigae1958@mail.ru, **SPIN-код:** 2651-1530, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1323-8072>

**Мерзляков Вадим Юрьевич**, д.м.н. [*Vadim Yu. Merzlyakov*, MD, PhD]; **e-mail:** vymerzlyakov@bakulev.ru, **SPIN-код:** 8326-7106, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5638-3723>

**Алишбая Михаил Дурмишханович**, к.м.н., профессор [*Mikhail D. Alsibaya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** mdalshibaya@bakulev.ru, **SPIN-код:** 6249-5124, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8003-5523>

**Волковская Ирина Васильевна**, к.м.н. [*Irina V. Volkovskaya*, MD, PhD]; **e-mail:** ivvolkovskaya@bakulev.ru, **SPIN-код:** 3163-5874, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9533-5556>

**Яхяева Кумушджан Батырджановна**, врач, младший научный сотрудник [*Kumushdzhana B. Iakhiaeva*, MD, Junior Research Assistant]; **e-mail:** kbyakhyaeva@bakulev.ru, **SPIN-код:** 5557-4736, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7928-2247>

**Шейкина Нина Александровна**, врач, аспирант [*Nina A. Sheikina*, MD, PhD Student]; **e-mail:** n9623951466@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0202-5116>

Л.Д. Чаргазия, Д.А. Шелегова,  
В.С. Выскочков, Д.С. Тюфилин, И.П. Шибалков,  
И.А. Деев, О.С. Кобякова

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

# Разработка и валидация однофакторного опросника «Удовлетворенность пациентов медицинской помощью»

**Обоснование.** Одним из наиболее актуальных принципов в развитии современного здравоохранения является пациент-ориентированность, т.е. оказание медицинской помощи с учетом ожиданий граждан, обеспечение индивидуального подхода при решении их персональных проблем. Одним из важнейших маркеров для оценки пациент-ориентированности системы здравоохранения выступает удовлетворенность пациентов медицинской помощью. **Цель исследования** — разработка и валидация инструмента для оценки удовлетворенности пациентов медицинской помощью в Российской Федерации. **Методы.** В исследовании приняли участие 3012 человек в возрасте от 18 до 83 лет. Соотношение мужчин и женщин в выборке составило приблизительно 1:1 (1501 женщина и 1511 мужчин). Для проведения анализа были использованы количественные методы. Конструктивная валидность была оценена при помощи исследовательского и подтверждающего факторного анализа (EFA и CFA соответственно) с надлежащей оценкой адекватности моделей. Надежность и внутренняя согласованность инструмента измерения уровня удовлетворенности пациентов медицинской помощью были оценены с помощью альфы Кронбаха. **Результаты.** В исследовании приняли участие 3012 человек в возрасте от 18 до 83 лет. Соотношение мужчин к женщинам в выборке составило приблизительно 1:1 (1501 женщина и 1511 мужчин). Доля городских жителей, принявших участие в исследовании, — 67,2%, сельских — 32,8%. Менее 1 мес назад в последний раз получали медицинскую помощь 22,0% респондентов; от 1 до 3 мес — 22,7%; от 4 до 6 мес — 29,1%; от 7 до 12 мес — 16,7%; более года назад — 9,5%. Услугами частных медицинских организаций пользовались 12,3% участников исследования, государственных — 87,7%. Применение подтверждающего факторного анализа продемонстрировало приемлемость однофакторного решения и подтвердило структурную валидность разработанного инструмента. Надежность и внутренняя согласованность инструмента измерения уровня удовлетворенности пациентов медицинской помощью были оценены с помощью альфы Кронбаха. Альфа Кронбаха продемонстрировала «превосходную» внутреннюю согласованность доменов ( $> 0,9$ ). Критерий сферичности Бартлетта был удовлетворен ( $p$ -value  $< 0,001$ ). **Заключение.** Проведенный статистический анализ позволяет утверждать о приемлемости применения однофакторной модели и о наличии конструктивной валидности предлагаемого инструмента.

**Ключевые слова:** удовлетворенность пациентов, пациент-ориентированность, организация здравоохранения, валидация, опросник

**Для цитирования:** Чаргазия Л.Д., Шелегова Д.А., Выскочков В.С., Тюфилин Д.С., Шибалков И.П., Деев И.А., Кобякова О.С. Разработка и валидация однофакторного опросника «Удовлетворенность пациентов медицинской помощью». Вестник РАМН. 2023;78(3):185–193. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2254>

185

L.D. Chargazia, D.A. Shelegova, V.S. Vyskochkov, D.S. Tyufilin, I.P. Shibalkov, I.A. Deev, O.S. Kobyakova

Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

## Development and Validation of the One-Factor Questionnaire “Patient Satisfaction with Medical Care”

**Background.** One of the most vital principles in the development of modern healthcare is patient-oriented approach — providing a medical care considering citizens' expectations; ensuring individual approach in solving their personal problems. One of the most important markers for assessing patient-oriented health care provision is patient satisfaction with medical care. **Aims** — the aim of our study was to develop and validate a tool to assess this indicator in the Russian Federation. **Methods.** A total of 3012 people between the ages of 18 and 83 took part in the study. The ratio of males to females in the sample was approximately 1:1 (1501 females to 1511 males). Quantitative methods were used to conduct the analysis. Construct validity was assessed using exploratory and confirmatory factor analyses (EFA and CFA, respectively) with appropriate assessment of goodness-of-fit. Reliability and internal consistency of the instrument measuring patient satisfaction with medical care was assessed using Cronbach's alpha. **Results.** The study involved 3012 people aged 18 to 83 years. The ratio of men to women in the sample was approximately 1:1 (1501 women and 1511 men). The proportion of urban residents who took part in the study was 67.2%, rural — 32.8%. Less than a month ago, 22.0% of respondents received medical care for the last time; from one to three months — 22.7%; four to six — 29.1%; from seven to twelve — 16.7%; more than a year ago — 9.5%. The services of private medical organizations were used by 12.3% of the study participants, state — 87.7%. The use of confirmatory factor analysis demonstrated the acceptability of a one-factor solution and confirmed the structural validity of the developed tool. The reliability and internal consistency of the patient satisfaction measurement tool was assessed using Cronbach's alpha. Cronbach's alpha showed “excellent” internal domain consistency ( $> 0.9$ ). Bartlett's sphericity criterion was met ( $p$ -value  $< 0.001$ ). **Conclusion.** The conducted statistical analysis allows us to assert the acceptability of the one-factor model and the construct validity of the proposed tool.

**Keywords:** patient satisfaction, patient-centered care, healthcare management, validation, questionnaire

**For citation:** Chargazia LD, Shelegova DA, Vyskochkov VS, Tyufilin DS, Shibalkov IP, Deev IA, Kobyakova OS. Development and Validation of the One-Factor Questionnaire “Patient Satisfaction with Medical Care”. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(3):185–193. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2254>

## Обоснование

Одно из наиболее актуальных вызовов и принципов развития современного здравоохранения — пациент-ориентированность, т.е. учет ожиданий граждан при получении медицинских услуг, обеспечение индивидуального подхода при решении их персональных проблем. Удовлетворенность пациентов медицинской помощью — комплексный показатель, который отражает степень соответствия медицинской помощи, условий и сроков ее оказания ожиданиям пациента, его представлениям о должной доступности и качестве медицинской помощи, а также о том, как должна функционировать медицинская организация и система здравоохранения в целом.

Оценки удовлетворенности пациентов проводятся по всему миру, как в развитых, так и развивающихся странах, и, хотя опыт зарубежных исследований, безусловно, должен быть учтен, имеющиеся кросс-культурные и кросс-институциональные особенности не позволяют валидировать зарубежные инструменты на территории нашей страны.

В разное время в Российской Федерации вопросами изучения удовлетворенности пациентов занимался ряд учреждений: Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральная служба государственной статистики, Всероссийский центр изучения общественного мнения, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» и др. К сожалению, представленные этими организациями подходы не имели системного применения, что стало серьезной проблемой, так как полученные данные не могли быть использованы ни для долгосрочного мониторинга показателя, ни для лонгитюдных исследований. Кроме того, многие из перечисленных методик не были должным образом валидированы и представляли собой разного рода анкеты с произвольным набором вопросов, что ставит под сомнение прикладную полезность и надежность результатов.

Для формирования корректных методологических основ опросника изучен зарубежный и отечественный опыт концептуализации понятия «удовлетворенность населения медицинской помощью», теории объяснения психосоциальных детерминант дефиниции, а также разработки инструментов, измеряющих удовлетворенность.

В настоящее время разработано множество теорий, которые основаны на разных психосоциальных детерминантах. Так, теория эффективности базируется на клиническом результате [1], теория выполнения — на опыте пациента, теория несоответствия — на ожиданиях. Согласно существующим концепциям, некоторые исследователи сформулировали определение удовлетворенности, в которых определяющими факторами выступают клинический результат и качество медицинской помощи [2], некоторые исследования концентрировались на личном опыте пациентов [3, 4], относительно которого строятся ожидания и потребности, другие — на ожиданиях пациентов, которые основаны на внутреннем ощущении потребности и нуждах [5]. Помимо общей концепции понятия удовлетворенности пациентов, а именно степени совпадения или несовпадения опыта, ожиданий, потребностей пациента с реальным предоставлением помощи, в зарубежной литературе встречаются более развернутые определения этой дефиниции, которые включают некоторые аспекты оказания медицинской помощи [6, 7].

В рамках данного исследования под удовлетворенностью пациентов медицинской помощью понимался комплексный показатель, отражающий степень соответствия медицинской помощи, условий и сроков ее оказания ожиданиям пациента, его представлениям о должной доступности и качестве предоставления медицинской помощи, а также о том, как должна функционировать медицинская организация. Данное определение основано на теории справедливости, которая говорит о том, что пациент воспринимает уровень оказания медицинской помощи относительно реальных возможностей медицинских организаций [8], а также теории несоответствия и теории выполнения, которая говорит о степени выполнения медицинской организацией потребностей пациентов исходя из их пережитого ранее опыта.

История изучения и измерения уровня удовлетворенности пациентов началась в 1970-х годах, однако широкое распространение подобные оценки нашли только в XXI в. [9]. Уже в 1970 г. Б.С. Халка и др. разработали шкалу удовлетворенности работой терапевта и звена первичной медицинской помощи (Satisfaction with Physician and Primary Care Scale) [10], которая включала восемь блоков тестируемых аспектов оказания медицинской помощи. В 1976 г. была разработана форма II Patient Satisfaction Questionnaire (PSQ), которая была намного короче и с успехом применялась самостоятельно [11]. Затем в США разработали опросник по удовлетворенности клиентов (Client Satisfaction Questionnaire, CSQ) для определения общего уровня удовлетворенности, который был дополнен опросником для оценки услуг (Service Evaluation Questionnaire) в 1984 г. [12].

В 2002 г. в США был разработан стандартизированный опрос для оценки уровня удовлетворенности пациентов медицинской помощью HCAHPS (Hospital Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems — Оценка медицинских услуг и систем пациентами стационаров) [13]. Последняя редакция этого опросника проведена в 2012 г., и теперь он состоит из 32 вопросов и предлагается стационарным пациентам после выписки. В Ирландии существует опросник SWOPS (Satisfaction with Outpatient Services — Удовлетворенность амбулаторной помощью), разработанный в 2003 г. В Европе на государственном уровне широко используется опросник PPE-15 (PICKER patient experience — Опыт пациента по Пикеру), который состоит из 15 вопросов. В Великобритании Национальное агентство по здравоохранению (National Health Service, NHS) обязало проводить контроль качества оказания медицинской помощи посредством PPE-15 ежегодно во всех медицинских организациях. Параллельно также в Швейцарии местное управление по улучшению качества рекомендовало использовать опросы в целях сбора данных по оказанным медицинским услугам [14].

Представленный зарубежный и отечественный опыт позволил исследовательской команде составить универсальный опросник для определения уровня удовлетворенности медицинской помощью всех пациентов вне зависимости от типа получаемой ими помощи и спектра услуг, которыми они пользовались (разработанная анкета представлена в приложении).

Первые пять вопросов анкеты направлены на определение основных социально-демографических характеристик участников исследования. Одинадцать последующих вопросов освещают соответствующие им домены: возможность своевременной записи на прием, общее время ожидания помощи, время ожидания помощи в организации, уровень комфорта в организации, отношение пер-

сонала, объяснение лечения, соответствие организации ожиданиям, решение медицинской проблемы, отсутствие осложнений в ходе лечения, лояльность к организации и общая удовлетворенность. Открытый вопрос анкеты позволяет респондентам при желании дополнить свой ответ. Текстовая вставка, следующая после четвертого вопроса, дает возможность сконцентрировать внимание участников исследования на конкретном кейсе в опыте получения медицинской помощи, упрощая дальнейшее прохождение анкеты.

В рамках разработки опросника мы преследовали цель добиться того, чтобы все вопросы анкеты были связаны между собой и освещали единый теоретический конструкт — удовлетворенность пациентов медицинской помощью.

Содержательная валидность разработанной анкеты и релевантность вопросов изучаемой проблематике были подтверждены 15 экспертами в сферах организации здравоохранения, психологии, антропологии, социологии и экономики. После этого опросник заполнили 20 респондентов, не имеющих отношения к медицинской или академической среде, с последующим интервью относительно понятности формулировок вопросов. Результаты продемонстрировали необходимость минорных корректировок в формулировках, которые были выполнены перед проведением основного этапа работы по валидации инструмента.

**Цель исследования** — разработка и валидация инструмента для оценки уровня удовлетворенности населения медицинской помощью в Российской Федерации.

## Методы

### Дизайн исследования

В рамках формирования дизайна исследования проведен обзор литературы по исследуемому вопросу, сформирована теоретическая база и цель исследования. На основе собранной базы разработан опросник удовлетворенности медицинской помощью. Для формирования списка вопросов использованы официально применяемые в других странах инструменты (см. описанные ранее опросники), а также анкеты Фонда обязательного медицинского страхования и вопросы в рамках независимой оценки качества (см. приложение).

Перед валидацией с использованием стандартных статистических методов опросник апробирован на малых экспертных группах на предмет содержательной валидности. Затем проведен телефонный опрос необходимого числа респондентов в Липецкой области, а полученные данные проанализированы при помощи EFA и CFA с использованием кросс-валидации.

### Критерии соответствия

Критериями не включения респондентов в исследование стали:

- возраст респондентов менее 18 лет;
- продолжающийся на момент опроса контакт респондентов с медицинской организацией ввиду возможности возникновения смещений.

### Условия проведения

Для проведения основной части исследования был выбран пилотный регион — Липецкая область, где посредством случайного телефонного опроса собраны данные для проведения последующего анализа. Важно от-

метить, что классические валидационные исследования не преследуют цель экстраполяции результатов на некоторую генеральную совокупность, а лишь обосновывают наличие внутренних связей доменов в валидируемых инструментах, что позволяет выборке быть нерепрезентативной.

### Продолжительность исследования

Разработка тестируемой версии опросника заняла 3 мес, продолжительность сбора данных для проведения опросного валидационного исследования — 1 мес. Анализ данных проводился коллективом авторов в течение 2 нед.

### Этическая экспертиза

Одобрено заключением этического комитета по экспертизе социологических исследований в сфере общественного здравоохранения при ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России № 6/2021 от 15 июня 2021 г.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** При проведении исследования использовалась стратифицированная выборка, сформированная методом рандомизации, с равной репрезентацией половозрастных групп внутри городских и сельских населенных пунктов с соотношением городских и сельских респондентов в выборке 2:1. Источник формирования выборки — регистр застрахованных граждан в системе обязательного медицинского страхования Липецкой области. Опрос проводился региональным колл-центром, сотрудники которого имеют право доступа к персональной информации из регистра, что обеспечивало ее сохранность и анонимность в рамках настоящего исследования. Важно заметить, что такой подход делает выборку намеренно нерепрезентативной в отношении региона, однако позволяет с большой долей уверенности говорить о внутренних связях в инструменте (поскольку объектом исследования является сам инструмент, а не удовлетворенность населения медицинской помощью).

При определении размера выборки мы следовали рекомендации [15] и, учитывая планируемую кросс-валидацию на двух случайных подвыборках, для максимизации робастности анализа приняли решение о необходимости опроса 3012 респондентов.

**Методы статистического анализа данных.** Анализ данных и диагностика результатов проводились с помощью языка программирования R, программной среды R Studio (версия 2022.07.2). Для проведения анализа использованы количественные методы. Конструктивная валидность оценена при помощи исследовательского и подтверждающего факторного анализа EFA (Exploratory factor analysis) и CFA (Confirmatory factor analysis) соответственно). CFA был выполнен исходя из факторной структуры, предложенной EFA (и соответствующей нашему основному предположению об однофакторной модели удовлетворенности). Для непредвзятости анализа и демонстрации робастности факторной структуры выборка была случайным образом разбита на две равные подвыборки, одна из которых анализировалась с помощью EFA, а другая — с помощью CFA.

Перед проведением анализа при помощи меры адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина (Kaiser–Meier–Olkin test, КМО) и критерия сферичности Бартлетта нами протестированы основные необходимые предположения для продуктивного использования описанных методов.

**Таблица 1.** Корреляционная и описательная статистика по доменам опросника «Удовлетворенность пациентов медицинской помощью»

| Домен                                     | 1               | 2               | 3               | 4               | 5               | 6               | 7               | 8               | 9               | 10              | 11              |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 1. Запись на прием                        | —               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 2. Общее ожидание помощи                  | 0,740           | —               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 3. Ожидание помощи в организации          | 0,639           | 0,721           | —               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 4. Комфорт в организации                  | 0,593           | 0,676           | 0,693           | —               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 5. Отношение персонала                    | 0,501           | 0,570           | 0,571           | 0,665           | —               |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 6. Объяснение лечения                     | 0,477           | 0,550           | 0,519           | 0,586           | 0,721           | —               |                 |                 |                 |                 |                 |
| 7. Соответствие ожиданиям                 | 0,533           | 0,597           | 0,583           | 0,617           | 0,685           | 0,678           | —               |                 |                 |                 |                 |
| 8. Решение проблемы                       | 0,273           | 0,321           | 0,279           | 0,303           | 0,356           | 0,362           | 0,381           | —               |                 |                 |                 |
| 9. Осложнения                             | −0,214          | −0,239          | −0,245          | −0,238          | −0,232          | −0,277          | −0,283          | −0,359          | —               |                 |                 |
| 10. Лояльность                            | 0,540           | 0,588           | 0,580           | 0,633           | 0,616           | 0,587           | 0,641           | 0,375           | −0,263          | —               |                 |
| 11. Общая удовлетворенность               | 0,572           | 0,632           | 0,610           | 0,649           | 0,673           | 0,616           | 0,692           | 0,423           | −0,288          | 0,727           | —               |
| Среднее значение и стандартное отклонение | 3,990 ± ± 1,440 | 4,213 ± ± 1,453 | 4,209 ± ± 1,489 | 4,501 ± ± 1,383 | 4,736 ± ± 1,282 | 4,640 ± ± 1,332 | 4,455 ± ± 1,286 | 0,871 ± ± 0,336 | 0,148 ± ± 0,355 | 4,402 ± ± 1,434 | 4,341 ± ± 1,258 |

При проведении EFA использовался классический факторный анализ с последующим применением неортогонального метода вращения oblimin. Число факторов в итоговом решении детерминировалось исходя из конвенционального порога eigenvalue (> 1) [16]. Порог важности переменных для дальнейшего анализа определялся факторной нагрузкой выше 0,30 [17].

Предложенная факторная структура исследована с помощью моделирования структурными уравнениями (Structural equation modeling, SEM) с использованием анализа пути. Для оценки адекватности итоговой модели применялся расчет коэффициентов CFI, TLI и RMSEA. Критерий хи-квадрат намеренно игнорировался ввиду его неинформативности при анализе больших выборок.

Надежность и внутренняя согласованность инструмента измерения уровня удовлетворенности пациентов медицинской помощью были оценены с помощью альфы Кронбаха.

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 3012 человек в возрасте от 18 до 83 лет, что предоставляет более чем достаточную мощность в рамках запланированного анализа. Соотношение мужчин к женщинам в выборке составило приблизительно 1:1 (1501 женщина и 1511 мужчин). Доля городских жителей, принявших участие в исследовании, — 67,2%, сельских — 32,8%.

Менее 1 мес назад в последний раз получали медицинскую помощь 22,0% респондентов; от 1 до 3 мес — 22,7%; от 4 до 6 мес — 29,1%; от 7 до 12 мес — 16,7%; более года назад — 9,5%.

Услугами частных медицинских организаций пользовались 12,3% участников исследования, государственных — 87,7%.

Описательная и корреляционная статистика по доменам опросника представлена в табл. 1.

#### Основные результаты исследования

**Исследовательский факторный анализ.** Для проведения EFA использовалась случайная подвыборка размером в 1506 респондентов (50% всех опрошенных). Количество

полезных факторов определялось исходя из значения eigenvalue, графический метод «каменистой осыпи» Кеттла использовался в качестве дополнительного. Однофакторная структура оказалась значительно предпочтительнее двух- и более факторных: eigenvalue демонстрировал резкий убывающий тренд с 5,89 для первого фактора (объясняющего > 90% вариации) до 0,48 для второго фактора (описывающего менее 7% вариации). Результаты анализа представлены в табл. 2. Получены факторные нагрузки, характеризующие силу связи между доменами инструмента с теоретическим конструктом (предполагаемой латентной переменной), интерпретировались в соответствии со схемой, предложенной A.L. Comrey и H.V. Lee [15]: факторные нагрузки со значением более 0,71 — великолепные; от 0,63 до 0,70 — очень хорошие; от 0,55 до 0,62 — хорошие; от 0,45 до 0,54 — нормальные; от 0,32 до 0,44 — удовлетворительные. Домены со значением факторных нагрузок менее 0,32 не подлежали дальнейшему включению в CFA. Как следует из EFA, каждый домен оказался важен для измеряемого нами теоретического конструкта, а потому все они будут включены в модель при проведении CFA.

**Таблица 2.** Факторная матрица для однофакторного решения (после oblimin-вращения)

| Домен                         | Факторная нагрузка | Уникальность |
|-------------------------------|--------------------|--------------|
| Запись на прием               | 0,73               | 0,37         |
| Общее ожидание помощи         | 0,81               | 0,25         |
| Ожидание помощи в организации | 0,78               | 0,33         |
| Комфорт в организации         | 0,81               | 0,32         |
| Отношение персонала           | 0,80               | 0,29         |
| Объяснение лечения            | 0,76               | 0,34         |
| Соответствие ожиданиям        | 0,80               | 0,33         |
| Решение проблемы              | 0,43               | 0,61         |
| Осложнения                    | −0,34              | 0,73         |
| Лояльность                    | 0,78               | 0,35         |
| Общая удовлетворенность       | 0,83               | 0,27         |

**Таблица 3.** Мера адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина по отдельно взятым доменам

| Домен                         | Мера адекватности Кайзера–Мейера–Олкина |
|-------------------------------|---|
| Запись на прием               | 0,93                                    |
| Общее ожидание помощи         | 0,92                                    |
| Ожидание помощи в организации | 0,94                                    |
| Комфорт в организации         | 0,95                                    |
| Отношение персонала           | 0,93                                    |
| Объяснение лечения            | 0,93                                    |
| Соответствие ожиданиям        | 0,96                                    |
| Решение проблемы              | 0,93                                    |
| Осложнения                    | 0,90                                    |
| Лояльность персонала          | 0,95                                    |
| Общая удовлетворенность       | 0,95                                    |

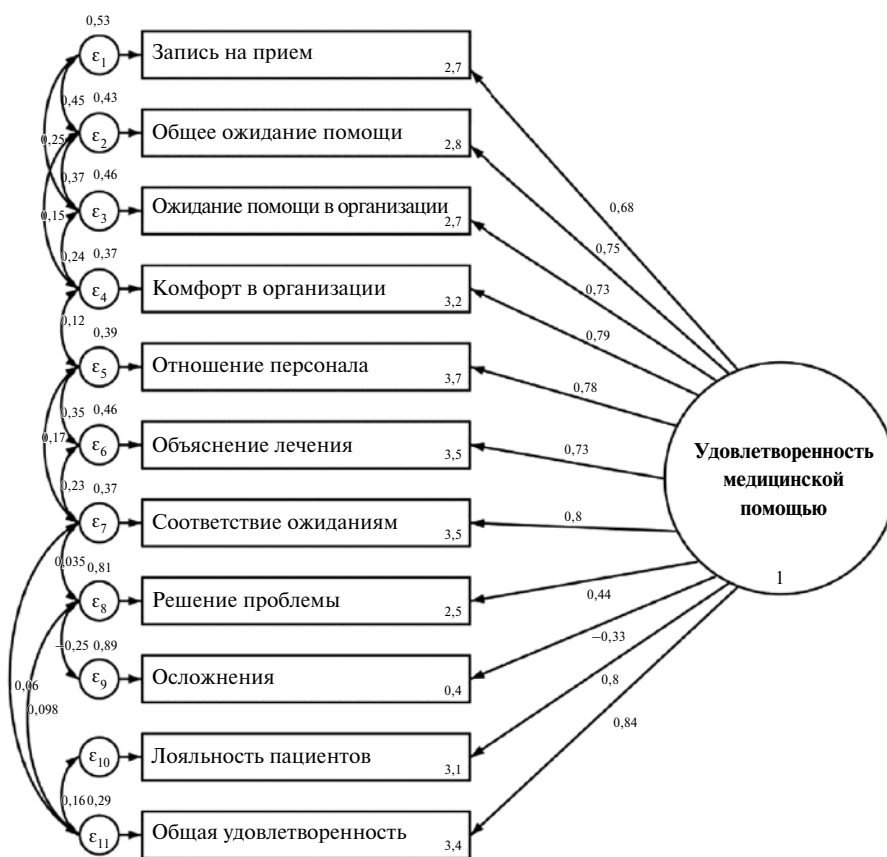
Критерий сферичности Бартлетта был удовлетворен ( $p$ -value < 0,001); совокупный КМО составил 0,94, что значительно выше нижнего порога данного теста (0,5) и свидетельствует о «великолепной» (“marvelous”) адекватности применения факторного анализа на имеющихся данных. Важно отметить и то, что мера адекватности каждого отдельно взятого домена также превышает 0,9; значения КМО представлены в табл. 3.

**Подтверждающий факторный анализ.** Для проведения СФА использованы оставшиеся 1506 случайных наблюдений из нашей общей выборки. Такая стандартная схема

проведения анализа используется для утверждения робастности и воспроизводимости полученных во время ЕФА результатов. SEM-модель, тестируемая нами и опрарвленная в результате нескольких итераций, представлена на рис. 1.

В рамках SEM-моделирования прямоугольники представляют собой домены опросника; большие круги — латентную переменную, связанную с доменами (измеряемый теоретический конструкт); маленькие круги — остатки, не описанные латентной переменной. Главная цель проведения подтверждающего факторного анализа — оценить адекватность предполагаемой факторной структуры. Для этого используются классические измерения адекватности модели, освещающие ее с различных перспектив. В первую очередь это сравнительный критерий соответствия (Comparative Fit Index, CFI), оценивающий несоответствия между гипотетической моделью и фактическими данными. Ранее в научной среде пороговым значением для CFI устанавливалось 0,9 и выше, однако более поздние научные исследования [18] продемонстрировали, что при определенных условиях данный порог могут пройти в том числе неадекватные модели, а потому значение было повышено до 0,95 и выше. Несомненный плюс CFI заключается в его нечувствительности к размеру выборки, что делает его предпочтительнее хиквадрата, выполняющего аналогичную функцию на малых выборках.

Другим индексом, которому мы уделяем внимание, является индекс Такера–Льюиса (Tucker–Lewis Index, TLI), оценивающий различия между значением хиквадрата в гипотетической и нулевой моделях и превосходящий возможные смещения, характерные для CFI. Пороговым значением для TLI, как и в случае с CFI, является 0,95 [18].



**Рис. 1.** СФА однофакторной структуры опросника «Удовлетворенность населения медицинской помощью»

**Таблица 4.** Оценка адекватности модели в рамках CFA

| CFI   | TLI   | RMSEA | 90%-й ДИ       |                 |
|-------|-------|-------|----------------|-----------------|
|       |       |       | нижняя граница | верхняя граница |
| 0,993 | 0,988 | 0,039 | 0,032          | 0,047           |

Наконец важной мы считаем и оценку квадратичной усредненной ошибки аппроксимации (RMSEA), являющейся стандартом в работах, посвященных валидации опросных инструментов [17, 19]. Пороговое значение определяется как для самой RMSEA, так и для ее 90%-го доверительного интервала (ДИ) — не более 0,06 на верхней границе.

Рассмотрение данных показателей в совокупности позволяет нам избежать ошибок как первого, так и второго рода. Результаты измерения представлены в табл. 4.

Таким образом, применение подтверждающего факторного анализа продемонстрировало приемлемость однофакторного решения и подтвердило структурную валидность разработанного инструмента.

Альфа Кронбаха продемонстрировала «превосходную» внутреннюю согласованность доменов (> 0,9) [20].

## Обсуждение

### Обсуждение основного результата исследования

Все домены оказались важными для измеряемого теоретического конструкта исходя из EFA. Для того чтобы оценить адекватность предполагаемой факторной структуры, использовались классические измерения адекватности модели — Comparative Fit Index (CFI), оценивающий несоответствия между гипотетической моделью и фактическими данными, где значение было повышено до 0,95 и выше. Также мы обратили внимание на индекс Такера–Льюиса (TLI), оценивающий различия между значением хи-квадрата в гипотетической и нулевой моделях, предвосхищающий возможные смещения, характерные для CFI. Пороговым значением, как и в случае с CFI, является 0,95 [18]. Альфа Кронбаха продемонстрировала «превосходную» внутреннюю согласованность доменов (> 0,9) [20]. Исходя из проведенного анализа, можно утверждать о приемлемости однофакторного решения и о подтверждении структурной валидности разработанного инструмента.

В этой статье мы описали разработку и валидацию универсального опросника для определения уровня удовлетворенности пациентов медицинской помощью. При разработке опросника был принят во внимание зарубежный и отечественный опыт концептуализации понятия «удовлетворенность населения медицинской помощью», теории удовлетворенности, которые раскрывают ее психосоциальные детерминанты, а также существующие инструменты, измеряющие удовлетворенность.

В России существующие инструменты по определению уровня удовлетворенности на данный момент не имеют системного применения, поэтому не могут быть использованы в должной мере. Данный опросник является первым российским опросником по определению удовлетворенности населения медицинской помощью, который валидирован с помощью адекватных статистических методов, а не экспертных оценок.

В исследовании использовалась кросс-валидация на случайных подвыборках. Перекрестная валидация

с помощью EFA и CFA обеспечила разработанному опроснику значительную поддержку.

Таким образом, исследование предоставляет психометрические доказательства структурной валидности данного опросника в Российской Федерации. Полученные психометрические параметры в сопоставлении с литературными данными и предыдущими работами надежны, что позволяет говорить о высокой валидности данного инструмента [1–8, 10–20].

Коэффициенты надежности для инструмента были высокими и указывали на то, что инструмент имеет высокую внутреннюю согласованность. Следовательно, данные, полученные в результате опроса по данному инструменту, можно считать достоверными и надежными (при условии соблюдения фундаментальных правил проведения опроса, достаточности размера выборки и ее репрезентативности).

### Ограничения исследования

Факторный анализ завязан на субъективизме эвристических представлений автора и требует хорошего теоретического обоснования взаимосвязей между доменами опросника и ненаблюдаемой (латентной) переменной. Полезность факторного анализа зависит от суждений и предиспозиции исследования, что может вносить определенные смещения в полученные результаты. Однако опора на отечественный и зарубежный опыт, а также коммуникация внутри авторского коллектива позволили минимизировать данное ограничение до определенной степени.

### Заключение

Анализ практикуемых в Российской Федерации подходов к оценке удовлетворенности медицинской помощью позволил сделать вывод, что применяемые инструменты изучения указанного параметра не обеспечивают единую принятую стандартизованную и валидную методику, результатами которой могли бы пользоваться все заинтересованные стороны, в том числе для оценки значений в динамике и сопоставления.

Вопрос измерения удовлетворенности тесно связан с подходом к ее теоретическому осмыслению, проведенный анализ таких подходов позволил сформулировать комплексное определение удовлетворенности пациентов медицинской помощью — показатель, отражающий степень соответствия медицинской помощи, условий и сроков ее оказания ожиданиям пациента, его представлениям о должной доступности и качестве предоставления медицинской помощи, а также о том, как должна функционировать медицинская организация.

Проведенный анализ литературы и международного практического опыта позволил разработать универсальный опросник для определения уровня удовлетворенности медицинской помощью всех пациентов вне зависимости от типа получаемой ими помощи и спектра услуг, которыми они пользовались. Статистический анализ позволяет утверждать о приемлемости применения однофакторной модели и о наличии конструктивной валидности предлагаемого инструмента. Разработанный опросник «Удовлетворенность населения медицинской помощью» лег в основу методики расчета дополнительного показателя «Оценка общественного мнения по удовлетворенности населения медицинской помощью» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2022 г.).

### Дополнительная информация

**Дисклеймер.** Опросный инструмент, представленный в данной статье, не может быть использован без согласования с авторским коллективом и надлежашего цитирования.

**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.** Л.Д. Чаргазия — концепция и дизайн исследования, участие в реализации проекта, получение, анализ и интерпретация данных, написание текста;

Д.А. Шелегова — участие в реализации проекта, получение, анализ и интерпретация данных, написание текста; В.С. Выскочков — концепция и дизайн исследования, участие в реализации проекта, получение, анализ и интерпретация данных, написание текста; Д.С. Тюфилин — концепция и дизайн исследования, участие в реализации проекта, получение, анализ и интерпретация данных, написание текста; И.П. Шибалков — участие в реализации проекта, получение, анализ и интерпретация данных, написание текста; И.А. Деев — концепция и дизайн исследования, участие в реализации проекта, редактирование; О.С. Кобякова — концепция и дизайн исследования, участие в реализации проекта, получение, анализ и интерпретация данных, редактирование.

### ЛИТЕРАТУРА

- Hudak PL, Hogg-Johnson S, Bombardier C, et al. Testing a new theory of patient satisfaction with treatment outcome. *Med Care*. 2004;42(8):726–739. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000132394.09032.81>
- Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? *JAMA*. 1988;260(12):1743–1748. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.260.12.1743>
- Pascoe GC. Patient satisfaction in primary health care: a literature review and analysis. *Eval Program Plann*. 1983;6(3–4):185–210. doi: [https://doi.org/10.1016/0149-7189\(83\)90002-2](https://doi.org/10.1016/0149-7189(83)90002-2)
- Wolosin RJ. The voice of the patient: A national, representative study of satisfaction with family physicians. *Qual Manag Health Care*. 2005;14(3):155–164.
- Risser NL. Development of an instrument to measure patient satisfaction with nurses and nursing care in primary care settings. *Nurs Res*. 1975;24(1):45–52.
- Mpinga EK, Chastonay P. Patient Satisfaction Studies and the Monitoring of the Right to Health: Some Thoughts Based on a Review of the Literature. *Global Journal of Health Science*. 2011;3(1). doi: <https://doi.org/10.5539/gjhs.v3n1p64>
- Myburgh NG, Solanki GC, Smith MJ, et al. Patient satisfaction with health care providers in South Africa: The influences of race and socioeconomic status. *Int J Qual Health Care*. 2005;17(6):473–477. doi: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzi062>
- Linder-Pelz SU. Toward a theory of patient satisfaction. *Soc Sci Med*. 1982;16(5):577–582. doi: [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(82\)90311-2](https://doi.org/10.1016/0277-9536(82)90311-2)
- Кобякова О.С., Деев И.А., Тюфилин Д.С., и др. Удовлетворенность медицинской помощью: как измерить и сравнить? // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2016. — Т. 49. — № 3. [Kobyakova OS, Deev IA, Tyufilin DS, et al. Satisfaction with Health Care: How to Measure and Compare? *Social Aspects of Population Health*. 2016;49(3).] doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-49-3-5>. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/753/30/lang.ru/> (accessed: 27.06.2022).
- Ware JE. *Development and Validation of Scales to Measure Patient Satisfaction with Health Care Services. Volume II, Perceived Health and Patient Role Propensity*. Southern Illinois University, School of Medicine; National Technical Information Service, 1976.
- Ware JE, Jr, Snyder MK, Wright WR. Development and validation of scales to measure patient satisfaction with health care services: Volume I of a Final Report Part A: Review of literature, overview of methods, and results regarding construction of scales. NTIS No. PB 288-329. Springfield, VA: National Technical Information Service; 1976.
- Al-Abri R, Al-Balushi, A. Patient satisfaction survey as a tool towards quality improvement. *Oman Med J*. 2014;29(1):3–7. doi: <https://doi.org/10.5001/omj.2014.02>
- Keller S, O'Malley AJ, Hays RD, et al. Methods used to streamline the CAHPS Hospital Survey. *Health Serv Res*. 2005;40(6Pt2):2057–2077. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2005.00478.x>
- Jenkinson C, Coulter A, Bruster S. The Picker Patient Experience Questionnaire: development and validation using data from in-patient surveys in five countries. *Int J Qual Health Care*. 2002;14(5):353–358. doi: <https://doi.org/10.1093/intqhc/14.5.353>
- Comrey AL, Lee HB. *A first course in factor analysis*. 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, Inc.; 1992.
- Preacher KJ, MacCallum RC. Repairing Tom Swift's Electric Factor Analysis Machine. *Understanding Statistics*. 2003;2(1):13–43. doi: [https://doi.org/10.1207/S15328031US0201\\_02](https://doi.org/10.1207/S15328031US0201_02)
- Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, et al. *Multivariate data analysis*. 5th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 1998.
- Hu LT, Bentler PM. Cutoff Criteria for Fit Indexes in Covariance Structure Analysis: Conventional Criteria versus New Alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*. 1999;6(1):1–55. doi: <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>
- Awang Z. *A Handbook on SEM Structural Equation Modelling: SEM Using AMOS Graphic*. 5th ed. Kota Baru: Universiti Teknologi Mara Kelantan; 2012.
- Taber KS. The Use of Cronbach's Alpha When Developing and Reporting Research Instruments in Science Education. *Res Sci Educ*. 2018;48(6):1273–1296. doi: <https://doi.org/10.1007/s11165-016-9602-2>

**Приложение.** Опросник «Удовлетворенность населения медицинской помощью»

| № п/п | Вопрос   | Варианты ответов   |
|-------|--|--|
| 1     | Укажите Ваш пол  | 1. Мужской<br>2. Женский   |
| 2     | Укажите Ваш возраст (количество полных лет)                              | Указывается со слов респондента  |
| 3     | Ваш населенный пункт и регион  | Указывается со слов респондента  |
| 4     | В каких медицинских организациях Вы обычно получаете медицинскую помощь? | 1. Только в государственных (муниципальных)<br>2. Преимущественно в государственных (муниципальных)<br>3. Преимущественно в частных<br>4. Только в частных |



Приложение. Продолжение

| № п/п   | Вопрос   | Варианты ответов  |
|---|--|---|
| <p>Пожалуйста, отвечайте на следующие вопросы, исходя из того типа медицинских организаций, которыми Вы пользуетесь чаще. То есть, если Вы получаете медицинскую помощь преимущественно в государственных (муниципальных) организациях, оценивайте Ваш опыт посещения государственной (муниципальной) организации, если в частных — частной</p> |  |   |
| 5   | Как давно Вы в последний раз получали медицинскую помощь?  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Менее 1 месяца назад</li> <li>2. От 1 до 3 месяцев назад</li> <li>3. От 4 до 6 месяцев назад</li> <li>4. От 7 до 12 месяцев назад</li> <li>5. Более 12 месяцев назад</li> </ol>   |
| 6   | Насколько Вы согласны с утверждением, что сейчас Вы можете записаться к врачу в удобное для Вас время?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Абсолютно не согласен</li> <li>2. По большей части не согласен</li> <li>3. Скорее не согласен</li> <li>4. Скорее согласен</li> <li>5. По большей части согласен</li> <li>6. Абсолютно согласен</li> </ol>                                     |
| 7   | Насколько Вы удовлетворены временем ожидания медицинской услуги с момента возникновения потребности в медицинской помощи до момента ее получения?            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Абсолютно не удовлетворен</li> <li>2. По большей части не удовлетворен</li> <li>3. Скорее не удовлетворен</li> <li>4. Скорее удовлетворен</li> <li>5. По большей части удовлетворен</li> <li>6. Абсолютно удовлетворен</li> </ol>             |
| 8   | Насколько Вы удовлетворены временем ожидания приема врача-специалиста (непосредственно перед кабинетом)?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Абсолютно не удовлетворен</li> <li>2. По большей части не удовлетворен</li> <li>3. Скорее не удовлетворен</li> <li>4. Скорее удовлетворен</li> <li>5. По большей части удовлетворен</li> <li>6. Абсолютно удовлетворен</li> </ol>             |
| 9   | Насколько комфортным было Ваше пребывание в медицинской организации (комфортность зон ожидания, комфортное перемещение внутри медицинской организации)?      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Абсолютно некомфортным</li> <li>2. По большей части некомфортным</li> <li>3. Скорее некомфортным</li> <li>4. Скорее комфортным</li> <li>5. По большей части комфортным</li> <li>6. Абсолютно комфортным</li> </ol>                            |
| 10  | Насколько Вы удовлетворены отношением к Вам со стороны медицинских работников (врачей, медицинских сестр, регистраторов, санитаров)?                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Абсолютно не удовлетворен</li> <li>2. По большей части не удовлетворен</li> <li>3. Скорее не удовлетворен</li> <li>4. Скорее удовлетворен</li> <li>5. По большей части удовлетворен</li> <li>6. Абсолютно удовлетворен</li> </ol>             |
| 11  | Удовлетворены ли Вы тем, как врач объяснял Вам, зачем назначены то или иное лечение, лекарственный препарат, диагностическая процедура?                      | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Абсолютно не удовлетворен</li> <li>2. По большей части не удовлетворен</li> <li>3. Скорее не удовлетворен</li> <li>4. Скорее удовлетворен</li> <li>5. По большей части удовлетворен</li> <li>6. Абсолютно удовлетворен</li> </ol>             |
| 12  | Насколько результат Вашего обращения в медицинскую организацию соответствовал Вашим ожиданиям?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Абсолютно не соответствовал</li> <li>2. По большей части не соответствовал</li> <li>3. Скорее не соответствовал</li> <li>4. Скорее соответствовал</li> <li>5. По большей части соответствовал</li> <li>6. Абсолютно соответствовал</li> </ol> |
| 13  | Была ли решена Ваша медицинская проблема?  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Да</li> <li>2. Нет</li> <li>3. Затрудняюсь ответить</li> </ol>  |
| 14  | Столкнулись ли Вы с осложнениями болезни в ходе лечения или после выписки?   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Да</li> <li>2. Нет</li> <li>3. Затрудняюсь ответить</li> </ol>  |
| 15  | Вы бы посоветовали близким друзьям или родственникам обращаться за медицинской помощью в медицинскую организацию, в которой Вы получаете медицинскую помощь? | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ни в коем случае не посоветовал бы</li> <li>2. Не посоветовал бы</li> <li>3. Скорее не посоветовал бы</li> <li>4. Скорее посоветовал бы</li> <li>5. Посоветовал бы</li> <li>6. Обязательно посоветовал бы</li> </ol>                          |

## Приложение. Окончание

| № п/п | Вопрос  | Варианты ответов  |
|-------|---|---|
| 16    | Оцените, насколько в целом Вы удовлетворены медицинской помощью?                    | 1. Абсолютно не удовлетворен<br>2. По большей части не удовлетворен<br>3. Скорее не удовлетворен<br>4. Скорее удовлетворен<br>5. По большей части удовлетворен<br>6. Абсолютно удовлетворен |
| 17    | Что Вы можете назвать наибольшей проблемой в процессе получения медицинской помощи? | Указывается со слов респондента   |
| 18    | Скажите, пожалуйста, показались ли Вам какие-то вопросы сложными или непонятными?   | Указывается со слов респондента   |

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шелегова Дарья Алексеевна**, ведущий специалист [*Daria A. Shelegova*, Leading Specialist]; **адрес:** 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11 [**address:** 11, Dobrolybova str., 127254, Moscow, Russia]; **e-mail:** shelegova@mednet.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1167-9760>

**Чаргазия Лаиа Демуриевич**, младший научный сотрудник [*Lasha D. Chargaziya*, Junior Research Assistant]; **e-mail:** chargaziya@mednet.ru, **SPIN-код:** 5078-4694, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8033-6377>

**Высочков Владимир Сергеевич**, главный специалист [*Vladimir S. Vyskochkov*, Main Specialist]; **e-mail:** vyskochkovvs@mednet.ru, **SPIN-код:** 3919-1738, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5338-4760>

**Тюфилин Денис Сергеевич**, начальник управления [*Denis S. Tyufilin*, Head of Department]; **e-mail:** tyufilinds@mednet.ru, **SPIN-код:** 7995-1025, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9174-6419>

**Шибалков Иван Петрович**, к.э.н., ведущий научный сотрудник [*Ivan P. Shibalkov*, MD, PhD, Leading Researcher]; **SPIN-код:** shibalkovip@mednet.ru, **SPIN-код:** 6341-3247, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4255-6846>

**Деев Иван Анатольевич**, д.м.н., заместитель директора по организации здравоохранения [*Ivan A. Deev*, MD, PhD, Deputy Director for Healthcare Organization]; **e-mail:** deevia@mednet.ru, **SPIN-код:** 2730-0004, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

**Кобякова Ольга Сергеевна**, д.м.н., директор [*Olga S. Kobyakova*, MD, PhD, Director]; **e-mail:** kobyakovaos@mednet.ru, **SPIN-код:** 1373-0903, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0098-1403>

А.Л. Хохлов<sup>1</sup>, А.В. Андреев<sup>2</sup>, Е.В. Дмитриева<sup>3</sup>,  
М.В. Ильин<sup>1</sup>, Е.Г. Лилеева<sup>1</sup>, П.А. Чижов<sup>1</sup>,  
А.Е. Мирошников<sup>1</sup>, Н.О. Поздняков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт сравнительных социальных исследований (ЦЕССИ), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Московский государственный институт международных отношений (МГИМО), Москва, Российская Федерация

## Социальные и психологические аспекты внедрения мобильных технологий в клинические исследования

**Обоснование.** В условиях высокой политической и экономической турбулентности, изменений в системе международных отношений и экономических связей между странами все более важное место стала занимать задача создания новых фармакологических препаратов в рамках импортозамещения. В результате количество клинических испытаний и их значимость существенно возросли, что требует изучения способов более эффективной их организации — сокращения времени на проведение исследований, повышения качества собираемой информации, оптимизации работы медицинского персонала. Глобальной задачей является создание цифровой экосистемы здравоохранения с учетом безопасности передаваемых данных в сфере клинических исследований. **Цель исследования** — изучение мотивации и готовности к переходу на мобильные технологии в ходе клинических исследований, выявление барьеров, связанных с такими изменениями. **Методы.** Социологический опрос 75 респондентов, имеющих опыт участия в клинических исследованиях, методом само-заполнения формализованной анкеты, статистическая обработка полученных данных. **Результаты.** 56% респондентов — нынешних участников клинических исследований точно согласились бы участвовать в исследованиях с использованием мобильных технологий. По сравнению с обычной преемственностью (73%) переход на новые формы организации исследования ведет к увеличению потерь на 17% от нормативного уровня. Мобильные технологии расширяют возможности учесть потребности участников исследований и таким образом увеличить нематериальную мотивацию в участии, что создает возможности для расширения потенциальной базы участников. Высокую обеспокоенность в передаче информации третьим лицам выразили 37% опрошенных, 44% испытывают такую обеспокоенность в небольшой степени. Одним из мотиваторов является доступ участников к данным исследования. Высокую заинтересованность в получении данных высказали 44% участников, для еще 31% это было бы полезным. **Заключение.** Результаты пилотного исследования говорят о высокой готовности пациентов присоединиться к мобильным клиническим исследованиям и использовать различные технологии в будущих клинических испытаниях. Однако готовность продолжить участие в клинических исследованиях неравномерна среди разных социально-демографических групп, дифференцирующими факторами выступают возраст, прошлый опыт и навыки использования цифровых технологий. Обучающие программы для организаторов и исследователей, предоставление цифровых устройств и приборов не-пользователям, своевременная и постоянная техническая поддержка для участников и прозрачность в использовании и хранении данных могут стать ответом на обеспокоенность пациентов и снять значительную часть барьеров, ограничивающих участие в клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** клинические исследования, мобильные технологии, социология здоровья, коммуникация врач-пациент, пациентоориентированный подход, опросы пациентов

**Для цитирования:** Хохлов А.Л., Андреев А.В., Дмитриева Е.В., Ильин М.В., Лилеева Е.Г., Чижов П.А., Мирошников А.Е., Поздняков Н.О. Социальные и психологические аспекты внедрения мобильных технологий в клинические исследования. Вестник РАМН. 2023;78(3):194–207. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2265>

### Обоснование

Клинические исследования представляют собой важнейший этап разработки и вывода на рынок новых лекарственных препаратов. В условиях высокой политической и экономической турбулентности, изменений в системе международных отношений и экономических связей между странами встала задача создания новых фармакологических препаратов в рамках импортозамещения. Общее количество клинических испытаний и их значимость существенно возросли, что требует изучения способов более эффективной их организации — сокращения времени на проведение исследований, повышения качества собираемой информации, оптимизации работы медицинского персонала. Глобальной задачей является создание цифровой экосистемы здравоохранения с учетом безопасности передаваемых данных в сфере проведения клинических исследований [6].

Для развития инноваций и внедрения новых технологий в широкую социальную практику необходимы про-

думанная стратегия, информационные, образовательные и коммуникационные усилия, а также решение целого ряда юридических, технологических, психологических и структурно-организационных задач, что возможно лишь при применении междисциплинарного подхода и совместной работе медиков, специалистов в области информационных технологий, юристов, социологов и психологов. Опыт первых попыток применения мобильных технологий для проведения клинических исследований показал резистентность к их использованию со стороны ряда пациентов [10, 11].

Важная потребность участников клинических испытаний — общение с врачом и получение обратной связи [3]. Односторонняя связь пациент—врач в мобильной форме проведения исследования не позволяет пока удовлетворить эту потребность. Нерешенным до конца вопросом остается разработка компьютерных программ, которые могли бы передать информацию с личных мобильных устройств пациента либо врачу, либо в центральную базу данных, обеспечивая при этом полную безопасность

личных данных пациента и легкость/доступность в использовании таких технологий для пациента [4]. Особую трудность вызывают получение максимально объективной информации о состоянии пациента без визуального контакта и личного общения с врачом, а также необходимость избежать недооценки серьезности симптомов или игнорирования каких-либо состояний со стороны пациента. Наряду со многими медицинскими проблемами и задачами в клинических исследованиях, все большее значение приобретают социологические и социально-психологические аспекты [5], в их числе изучение особенностей коммуникации между пациентом и врачом-исследователем, типология поведения участников испытаний, их мотивация к сотрудничеству.

Опыт использования мобильных технологий в областях, связанных со здоровьем, подтверждает большую перспективность этого направления. Мобильные технологии все активнее используются при оказании медицинских услуг и дистанционного контроля за состоянием здоровья [7]. Внедрение этих инноваций ведет к экономии времени и сил пациентов, сокращению количества визитов в учреждения здравоохранения, минимизирует время медицинских работников на сопровождение пациентов, обеспечивая более высокую экономическую эффективность организации здравоохранения и рациональность использования национальных ресурсов, направленных на охрану здоровья. Мобильные технологии позволяют собирать данные, которые ранее были не доступны из-за невозможности постоянного мониторинга состояния пациента. Таким образом, возникают новые возможности, которые меняют содержание и форму клинических исследований. Использование различных технических устройств сбора, непрерывной передачи и анализа информации от пациента к врачу,

а также создание мобильных приложений, контролируемых состоянием пациента, позволяют нам в отечественной практике использовать термин «мобильные клинические исследования» (МКИ).

Цифровые средства позволяют людям самостоятельно контролировать здоровье, тем самым повышая индивидуальную ответственность за свое физическое состояние и поведение. Использование различных типов мобильных устройств с целью диагностики, информирования, образования и мотивации пациента способствует формированию приверженности к лечению и посещению врача. «Мобильное здоровье» (mHealth) — один из важнейших элементов цифрового здравоохранения, который помогает справиться с серьезными вызовами, стоящими перед системами медицинской помощи во всем мире, и в последние годы охватывает все больше сфер жизнедеятельности индивида. В период эпидемии COVID-19 цифровые компетенции россиян значительно улучшились и активно используются ими как в трудовой сфере, так и в повседневной жизни [1]. Цифровое здравоохранение оказывает существенное влияние на сложившиеся модели взаимодействия пациента и врача и позволяет обеспечить контакт между клиентом и медицинским работником за пределами лечебного учреждения, собирать информацию по индивидуальному протоколу в зависимости от профиля индивида (возраста, пола, заболевания, психологических особенностей и т.п.) [2].

Несмотря на возрастающий интерес к потенциалу мобильных технологий, знания о предпочтениях пациентов в отношении их использования в клинических исследованиях пока ограничены. На примере разных стран была выявлена устойчивая связь использования мобильных технологий с возрастом людей, сделан вывод о том, что пожилые люди испытывают затруднения с адапта-

A.L. Khokhlov<sup>1</sup>, A.V. Andreenkova<sup>2</sup>, E.V. Dmitrieva<sup>3</sup>, M.V. Ilyin<sup>1</sup>, E.G. Lileeva<sup>1</sup>, P.A. Chizhov<sup>1</sup>,  
A.E. Miroshnikov<sup>1</sup>, N.O. Pozdnyakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute for Comparative Social Research (CESSI), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>The Moscow Institute of International Affairs MGIMO, Moscow, Russian Federation

## Socio-Psychological Aspects of Introducing Mobile Technologies into Clinical Trials

**Background:** High political and economic turbulence, changes in the international relations and cross-national economic ties enhance the demand for developing and launching new pharmacological treatments as a part of nationally independent health care program and import substitution policy. The number of clinical trials is growing rapidly, increasing the need for more effective solutions in organizing these trials — optimizing the time, financial resources and efforts of medical personnel. The global trend of creating a new digital ecosystem in health care also raises the issues of higher patient involvement, taking into account the patient's psychological and physical barriers including the issues of personal data security. **Aims:** Evaluating the motivation and readiness of current clinical trials participants to switch to mobile technologies and identifying the barriers for these shifts. **Method:** The survey among 75 participants of clinical trials using offline self-completed questionnaire, data processing using statistical tools for data analysis. **Results:** Currently, 56% of respondents who are current participants of traditional medical trials would definitely agree to participate in mobile clinical trials. Compared to the consistency rate between traditional clinical trials estimated as 73%, the shift to a new format will result in 17% additional losses. The serious barrier for participation is the concerns about the security of personal information — it is highly relevant for 37% of respondents and moderately relevant for 44%. The important motivating factor for the participation is the open access to personal medical data — 44% of respondents were highly interested in obtaining this data and 31% are somewhat interested. **Conclusion.** The results of the pilot study confirmed relatively high readiness of current participants to join mobile clinical trials and use mobile devices and solutions in future trials. However the level of readiness is unequal between different socio-demographic groups. Differentiating parameters are age, former experience of clinical trials and the skills in using digital technologies. Training programs for managers and researchers of clinical trials, provision of devices for non-users, timely technical support during the data collection and transparency in data usages can help to address key issues which slow down the people's participation in mobile trials.

**Keywords:** clinical trials, mobile technologies, sociology of health, communication doctor-patient, patient-centered approach, surveys among patients

**For citation:** Khokhlov AL, Andreenkova AV, Dmitrieva EV, Ilyin MV, Lileeva EG, Chizhov PA, Miroshnikov AE, Pozdnyakov NO. Socio-Psychological Aspects of Introducing Mobile Technologies into Clinical Trials. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(3):194–207. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2265>

цией к мобильным технологиям и поэтому нуждаются в особой поддержке, по техническим вопросам [9]. Тем не менее проведенные исследования, например, в США показали, что, хотя люди старше 65 лет используют мобильные технологии реже, чем более молодые категории населения, использование смартфонов среди пожилых людей растет — с 18% в 2013 г. до 42% в 2017 г. [8]. Понимание предпочтений пациентов в мобильных клинических исследованиях может способствовать увеличению их удовлетворенности от участия в них и от работы системы здравоохранения в целом.

На сегодняшний день возникла потребность в более широком теоретико-методологическом осмыслении социальных и психологических аспектов клинического исследования. Мы предлагаем рассматривать социальные аспекты МКИ как субъектно-предметное взаимодействие врач—лекарство—пациент—результат для определения разных сторон эффективности лекарственного средства. Такое взаимодействие осуществляется с целью получения достоверных данных о ходе применения препарата и результате его использования. Информация об этом может быть получена с помощью биометрических измерений и субъективных описаний, впечатлений, оценок пациента, а также во время прямых контактов медицинского работника и клиента, либо дистанционно с помощью мобильных технологий. Традиционные способы сбора информации — визиты к врачу или наблюдение в стационарных условиях — имеют ряд ограничений, в частности низкую регулярность (данные поступают редко, не непрерывно), небольшое количество измеряемых показателей, наблюдение за пациентом лишь в институциональных условиях вне его естественной среды, ретроспективный характер информации, а не синхронный.

При внедрении мобильных технологий в клинические исследования, на наш взгляд, перед специалистами стоят различные задачи, такие как стимулирование участия в исследованиях, повышение качества сбора данных, рост организационной эффективности исследований (рис. 1).

Для стимулирования участия пациентов необходимо повысить интерес к мобильным клиническим исследо-

ваниям, показать пользу, которую может принести такое участие индивиду, повысить его заинтересованность и расширить мотивацию. Немаловажные факторы вовлеченности клиента в МКИ — требуемое время и энергозатраты на участие, которые современные технологии позволяют снизить, а также создание комфортной психологической среды — безопасности, анонимности, уверенности в себе и в результате.

Мобильные технологии позволяют увеличить качество собираемых данных — их точность, используя показания цифровых устройств, регулярность и частоту получения, а также обеспечить своевременность замеров, как биометрических, так и субъективных (актуальные оценки, ответы на вопросы в режиме реального времени вместо ретроспективных). Но добиться такого результата можно лишь при активном сотрудничестве со стороны участников исследования.

В организационном плане внедрение мобильных технологий позволит сократить общее время на проведение клинического исследования за счет увеличения скорости сбора данных, их получения в нужном формате и ускорения обработки и анализа этих сведений. Сбор и передача данных от участников в инновационном формате позволят сэкономить время медицинского персонала на контроль и общение с пациентами. В результате при эффективной организации процесса общая стоимость исследования также должна сократиться. Однако такой эффект может возникнуть только после определенных организационно-административных изменений, внедрения новых технологических приборов и программного обеспечения, обучения персонала и пациентов навыкам использования новых технологий.

Наиболее важная задача на этапе внедрения — получение информации о нынешнем состоянии и отношении участников к клиническим исследованиям с использованием мобильных технологий. Для изучения вопроса о мотивации и готовности людей к переходу на мобильные технологии коммуникации с врачом и передачи данных о своем состоянии и об определении барьеров, связанных с предстоящими изменениями, было проведено пилотное исследование «Готовность к участию и барьеры для уча-



Рис. 1. Основные задачи внедрения мобильных технологий в клинические исследования

ствия в клинических исследованиях с использованием новых мобильных технологий».

**Цель исследования** — изучение мотивации и готовности к переходу на мобильные технологии в ходе клинических исследований, выявление барьеров, связанных с такими изменениями.


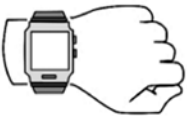


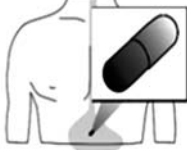
### Методы

Пилотное исследование по изучению взаимодействия врач–пациент было проведено в Ярославской области по авторской методике, разработанной междисциплинарным научным коллективом. Методика создана для изучения готовности всех субъектов, участвующих в клинических исследованиях, к использованию мобильных технологий, а именно врачей и пациентов. На методической стадии проекта были определены понятия и показатели готовности населения участвовать в клинических исследованиях с использованием мобильных технологий, выдвинуты гипотезы о социально-психологических барьерах для участия в клинических исследованиях, о предпочтениях и наиболее востребованных цифровых каналах коммуникации, о возрастных особенностях в использовании цифровых технологий. Исследование проводилось качественными и количественными социологическими

методами по изучению всех целевых аудиторий. Методика включает анкетирование пациентов, участвующих в клинических исследованиях, здоровых добровольцев и потенциальных участников клинических исследований, а также серию глубинных интервью/фокус-групп с пациентами и врачами. На основе полученных результатов исследований в будущем разработаны методические материалы, позволяющие повысить мотивацию всех участников данного процесса. Данный опрос является пилотным, что позволяет оценить инструментарий, доступность и полноту вопросов.

В анкету были включены вопросы, измеряющие: 1) опыт работы с мобильными технологиями в ежедневной практике; 2) готовность участвовать в клинических испытаниях с использованием мобильных технологий; 3) опасения в отношении безопасности и конфиденциальности данных; 4) предпочтения дизайна мобильных технологий в контексте клинических испытаний (вопросы обучения); 5) предпочтения во взаимодействии с медицинским персоналом. Всего анкета включала 22 закрытых вопроса. Перед началом опроса респондентам показывали рисунок с описанием всех устройств, упомянутых в вопросах (рис. 2).

Время заполнения анкеты респондентом — около 30 мин. Особое внимание при проведении исследования уделялось этическим правилам сбора информации:

|   |  |
|---|--|
|   | <p>Смартфон или приложение на планшете, где вы вводите информацию о себе, например время отхода ко сну</p>   |
|  | <p>Носимые мониторы, которые фиксируют информацию о физиологических параметрах здоровья, надеваемые на запястье, предплечье, талию. Подобные устройства могут самостоятельно передавать информацию на смартфоны. Также существуют приложения, которые позволяют записывать информацию, загружаемую впоследствии сотрудниками кампании, проводящей клинические исследования</p>   |
|  | <p>Пластыри, которые обычно прикрепляются на тело и фиксируют сердечные ритмы, давление, температуру и другие параметры. В будущем такие пластыри смогут фиксировать информацию о питании и уровне холестерина. Подобные устройства по беспроводным каналам передают информацию сотрудникам, проводящим клинические исследования. Устройства работают от батареек и могут оставаться на теле до 4 дней. Они не мешают привычной деятельности (принятию душа, физическим упражнениям)</p> |
|  | <p>Устройства, диагностирующие жидкости (кровь, мочу), при подключении к смартфону передают данные сотрудникам компании, проводящей клинические исследования</p>   |
|  | <p>Пиллюля, которая обычно проглатывается пациентом и находится в желудке или пищеварительном тракте около 1 дня. Некоторые устройства способны также передавать изображение. По каналам беспроводной связи информация передается сотрудникам организации, проводящей клинические исследования</p>   |

**Рис. 2.** Визуальное представление и описание приборов, которые потенциально могли бы использоваться в клинических исследованиях для сбора информации от участников (методика Рету, 2019)

до начала интервью было получено информированное согласие на участие в опросе от каждого респондента, обеспечены условия для сохранения конфиденциальности и анонимности результатов. До начала опроса каждому респонденту дано объяснение целей исследования, гарантировалась конфиденциальность данных опроса и добровольность участия. Респондентов проинформировали о том, что, продолжая опрос, они соглашаются с тем, что их данные могут быть использованы в исследовательских целях. Все ответы были анонимными.

Пилотное исследование проведено в период с марта по май 2022 г. Респонденты — случайно отобранные участники клинических исследований, проживающие в Центральном федеральном округе. Всего в исследовании приняли участие 75 человек, в их числе есть здоровые добровольцы, которые не имеют заболеваний на момент участия в клинических исследованиях (табл. 1).

Обработка данных, полученных в результате анкетирования, осуществлена с использованием программы SPSS. Статистический анализ данных базировался на линейных распределениях ответов на вопросы анкеты и оценке межгрупповых различий с помощью непараме-

трических видов анализа, в том числе однофакторного дисперсионного (тест Манна–Уитни для двух независимых групп, Краскела–Уоллиса для трех и более независимых групп), теста Пирсона для дихотомических переменных. Значимость межгрупповых различий оценивалась при уровне  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ .

## Результаты

### *Готовность участвовать в мобильных клинических исследованиях*

Опрос показал, что 56% респондентов — участников традиционных клинических исследований (ТКИ) с высокой вероятностью согласились бы участвовать в МКИ. По сравнению с обычной преемственностью (73%) переход на новые формы организации исследования ведет к увеличению потерь на 17% от нормативного уровня (табл. 2). Склоняется отказаться от участия не очень большая доля нынешних участников — 13%. Значительная доля респондентов настроена положительно, хотя и испытывает сомнения (31%), что представляет большой потенциал для работы с пациентами с целью разъяснения достоинств использования мобильных технологий.

Респонденты дифференцированы в отношении участия в отношении участия в МКИ по целому ряду социально-демографических признаков (см. табл. 2). Статистически значимыми оказались возрастные различия, хотя они проявляются нелинейно — наибольшую готовность к участию в МКИ показали респонденты 45–59 лет, наименьшую — люди старше 60 лет. Значимым фактором для готовности участвовать в МКИ является предыдущий опыт использования мобильных приложений по контролю за здоровьем. Каждая группа требует отдельного анализа причин и мотивов, которые ведут к снижению готовности участвовать в новых клинических исследованиях, и разработки стратегии по работе с каждой группой.

Мобильные технологии расширяют возможности учесть потребности участников исследований, удовлетворить их личный интерес к контролю показателей здоровья и таким образом увеличить нематериальную мотивацию в участии. В ходе исследования оценивалась потребность респондентов в доступе к информации о своем здоровье, получаемой в ходе клинического испытании. Так, доступ к получаемой информации 44% опрошенных оценивают как «очень важный», для 31% — «немного важен» и только для 13% — «не важен». Исследование выявило корреляцию с образованием респондентов — доступ к собранным данным очень важен для участников клинических исследований с высшим образованием и значительно ниже для людей более низких образовательных групп (табл. 3).

### *Опыт работы с мобильными технологиями в ежедневной практике*

Применение мобильных технологий, в частности смартфона, служит индикатором готовности к освоению и использованию других устройств и стремлению к обучению [13]. В Российской Федерации доля населения, использующего смартфон, намного выше по сравнению с показателями во многих других странах, Россия входит в топ-10 стран по скорости распространения смартфонов, занимая 6-е место в 2021 г. (70,1%), что создает хорошие предпосылки для внедрения других технологических устройств с целью мониторинга состояния здоровья [10].

Таблица 1. Характеристика выборки участников опроса

| Характеристика  | Количество респондентов |
|---|-------------------------|
| Пол:  |                         |
| • Мужчины   | 42                      |
| • Женщины   | 32                      |
| • Не отмечен пол  | 1                       |
| Возраст, лет:   |                         |
| • 18–29   | 25                      |
| • 30–44   | 30                      |
| • 45–59   | 7                       |
| • 60 и старше   | 11                      |
| • Не отмечен возраст  | 2                       |
| Образование:  |                         |
| • Высшее  | 31                      |
| • Среднее специальное                                       | 37                      |
| • Среднее   | 6                       |
| • Не отмечено образование                                   | 1                       |
| Трудовое положение:   |                         |
| • Работает полный рабочий день                              | 43                      |
| • Работает неполный рабочий день                            | 16                      |
| • Не работает   | 16                      |
| Доход:  |                         |
| • Низкий  | 34                      |
| • Средний   | 30                      |
| • Высокий   | 3                       |
| • Нет информации  | 8                       |
| Заболевания (респондент мог назвать несколько заболеваний): |                         |
| • Диабет  | 6                       |
| • Сердечно-сосудистые                                       | 14                      |
| • Другие  | 15                      |
| • Нет заболеваний   | 48                      |

Таблица 2. Оценка готовности участвовать в клинических исследованиях с использованием мобильных технологий

|   | Готовность участвовать в МКИ, % |                          |  | Готовность участия в МКИ по сравнению с нормативным уровнем, (+) — готовность больше, (–) — готовность меньше |
|---|---------------------------------|--------------------------|--|---|
|   | Высокая                         | Есть вероятность участия | Низкая или отказ от участия («потери») |   |
| Готовность участвовать в МКИ                                      | 56                              | 31                       | 13                                     |   |
| Готовность участвовать в ТКИ (нормативный уровень)                | 73                              | 20                       | 7                                      | –17   |
| <b>Сегментация по социально-демографическим признакам</b>         |                                 |                          |  |   |
| Пол:  |                                 |                          |  |   |
| • Мужчины   | 64                              | 26                       | 10                                     | –14   |
| • Женщины   | 44                              | 37                       | 19                                     | –22   |
| Оценка значимости межгрупповых различий                           | $Z = 1,796 (0,073)$             |                          |  |   |
| Возраст, лет:   |                                 |                          |  |   |
| • 18–29   | 72                              | 20                       | 8                                      | 0   |
| • 30–44   | 50                              | 37                       | 13                                     | –17   |
| • 45–59   | 86                              | 14                       | 0                                      | 0   |
| • 60 и старше   | 9                               | 55                       | 36                                     | –82   |
| Оценка значимости межгрупповых различий                           | $H = 15,794 (0,001)**$          |                          |  |   |
| Образование:  |                                 |                          |  |   |
| • Высшее  | 48                              | 36                       | 16                                     | –19   |
| • Среднее специальное   | 62                              | 30                       | 8                                      | –11   |
| • Среднее или меньше  | 50                              | 17                       | 33                                     | –50   |
| Оценка значимости межгрупповых различий                           | $H = 1,945 (0,378)$             |                          |  |   |
| Опыт использования мобильных приложений по контролю за здоровьем: |                                 |                          |  |   |
| • Регулярный  | 94                              | 6                        | 0                                      | 0   |
| • Есть, но нерегулярный   | 53                              | 34                       | 13                                     | 0   |
| • Нет опыта   | 37                              | 41                       | 22                                     | –48   |
| Оценка значимости межгрупповых различий                           | $H = 13,114 (0,001)**$          |                          |  |   |
| Трудовое положение:   |                                 |                          |  |   |
| • Работает полный рабочий день                                    | 61                              | 30                       | 9                                      | –14   |
| • Работает неполный рабочий день                                  | 69                              | 19                       | 12                                     | –6  |
| • Не работает   | 31                              | 44                       | 25                                     | –38   |
| Оценка значимости межгрупповых различий                           | $H = 5,509 (0,064)$             |                          |  |   |

*Примечание.* Межгрупповые различия оценены с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа. Приведены значения  $U$ -теста Манна–Уитни для двух независимых групп ( $Z$ ) или Краскела–Уоллеса для трех и более независимых групп ( $H$ ), в скобках — уровень значимости; \* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,05$ ; \*\* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,01$ .

Вопросы анкеты:

«Готовы ли Вы принять участие в клинических исследованиях с использованием мобильных технологий?» (1 — Точно да; 2 — Возможно, да; 3 — Точно нет; 4 — Возможно, нет; 5 — Затрудняюсь ответить).

«Готовы ли Вы принять участие в клинических исследованиях с использованием традиционных методов наблюдения врача за пациентом (визит к врачу)?» (1 — Точно да; 2 — Возможно, да; 3 — Точно нет; 4 — Возможно, нет; 5 — Затрудняюсь ответить).

Исследование показало, что среди участников клинических исследований мобильный телефон выступает основным цифровым устройством, которое доступно подавляющему большинству. По данным опроса, 95% респондентов — участников клинических исследований регулярно пользуются мобильными телефонами в своей повседневной жизни. Использование планшетов среди опрошенных не очень высокое — 27% используют планшет каждую неделю. В целом планшеты имеют 41% опрошенных респондентов, 13% пользуются ими регу-

лярно (каждый день). Значительная часть респондентов (64%) имеет опыт использования мобильных приложений для наблюдения за своим здоровьем. Регулярных пользователей таких приложений среди респондентов оказалось 21%. Наибольшая доля пользователей — среди возрастной группы 45–59 лет, в остальных группах, как молодой, так и старшей, она значительно ниже (табл. 4).

Приборами для контроля за здоровьем пользовались хотя бы иногда 68% опрошенных. Наиболее популярными среди таких приборов в настоящее время являются мо-



**Таблица 3.** Важность фактора доступа к собранной во время клинического исследования информации, %

|  | Очень важен           | Немного важен | Совсем не важен | Затрудились ответить / нет информации |
|--|-----------------------|---------------|-----------------|---------------------------------------|
| Всего  | 44                    | 31            | 13              | 12                                    |
| Пол:   |                       |               |                 |                                       |
| • Мужчины                                      | 38                    | 40            | 10              | 12                                    |
| • Женщины                                      | 53                    | 19            | 19              | 9                                     |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i> | $Z = -0,633 (0,527)$  |               |                 |                                       |
| Возраст, лет:                                  |                       |               |                 |                                       |
| 18–29  | 28                    | 32            | 16              | 24                                    |
| 30–44  | 50                    | 33            | 13              | 4                                     |
| 45–59  | 57                    | 43            |                 |                                       |
| 60 и старше                                    | 55                    | 18            | 18              | 9                                     |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i> | $H = 3,389 (0,335)$   |               |                 |                                       |
| Образование:                                   |                       |               |                 |                                       |
| • Высшее                                       | 65                    | 19            | 13              | 3                                     |
| • Среднее специальное                          | 35                    | 41            | 16              | 8                                     |
| • Среднее или меньше                           |                       | 33            |                 | 67                                    |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i> | $H = 6,671^* (0,036)$ |               |                 |                                       |

*Примечание.* Межгрупповые различия оценены с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа. Приведены значения *U*-теста Манна–Уитни для двух независимых групп (*Z*) или Краскела–Уоллиса для трех и более независимых групп (*H*), в скобках — уровень значимости; \* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,05$ ; \*\* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,01$ .

Вопрос анкеты:

«Насколько для Вас важен доступ к собранной в ходе исследования информации?» (1 — Очень важен; 2 — Немного важен; 3 — Совсем не важен; 4 — Затрудняюсь ответить).

бильные телефоны (ими пользовались регулярно для контроля за здоровьем 40% респондентов), смарт-часы (23%), фитнес-трекеры (19%), холтеры (3%) и другие приборы (11%). Около трети респондентов совсем не имеет опыта использования каких-либо приборов для контроля за здоровьем. Однако таких людей больше всего среди самых молодых возрастных групп, у которых потенциал научения по использованию таких приборов довольно велик. Люди старше 60 лет в большинстве своем имели опыт использования таких приборов, хотя чаще не цифровых (табл. 5).

Важный фактор для использования мобильных устройств в клинических исследованиях — воспринимаемая респондентами простота их применения в повседневной жизни. Треть респондентов считает, что мобильные устройства удобны для передачи данных и не мешают повседневной жизни (21%). Пятая часть респондентов положительно оценивает тот факт, что данные в случае использования мобильных технологий передаются автоматически (19%), для 17% важна техническая поддержка при возникновении сложностей, для 15% — простота в использовании, для 9% — чувство физического комфорта и 7% респондентов «нравится такой способ сбора информации». Все представленные категории ответов на вопрос позволяют оценить позитивный эффект от использования мобильных устройств. Значимых отличий по параметрам пола и образования не выявлено. Восприятие удобства различается в некоторых аспектах для людей разных возрастных групп. Важность таких факторов, как автоматическая передача данных, значительно ниже для людей старшего возраста, чем для опрошенных других возрастных групп. В свою очередь, для более воз-

растных респондентов существенным фактором является возможность получить техническую поддержку при возникновении сложностей. Полученные в ходе пилотного опроса данные свидетельствуют о высоком потенциале реализации мобильных технологий в клинических исследованиях (табл. 6).

Собранная информация не только помогает понять мотивацию готовности или отказа от участия в клинических исследованиях, но также говорит о технической оснащенности пациентов и навыках работы с разными устройствами. Все это позволяет принять решение о наиболее перспективных стратегиях в организации новых форм МКИ с учетом опыта и пожеланий участников.

### **Опасения в отношении безопасности и конфиденциальности данных**

Помимо знаний и навыков в использовании цифровых технологий, важными составляющими готовности участвовать в МКИ являются психологически комфортная атмосфера, отсутствие страхов и опасений. Одна из важнейших причин возникновения страхов — вопросы защищенности данных. Они возникают у участников клинических исследований в отношении хранения личной информации на технических устройствах и доступа к ней третьих лиц, помимо пациента и его лечащего врача. Безопасность базы данных «очень беспокоит» только 23% респондентов, четверть опрошенных эта проблема «совсем не беспокоит», а 44% «немного беспокоит». Статистически значимые различия в отношении сохранности данных были обнаружены между гендерными группами: женщин такие вопросы тревожат больше, чем мужчин. Выявлена корреляция данного параметра

Таблица 4. Регулярное использование мобильных устройств, % каждой группы

|   | Мобильный телефон — каждый день | Планшет — каждую неделю    | Мобильные приложения по контролю за здоровьем — регулярно | Приборы для мониторинга за здоровьем — регулярно |
|---|---------------------------------|----------------------------|---|--|
| Всего                                   | 95                              | 27                         | 21  | 21   |
| Пол:                                    |                                 |                            |   |  |
| • Мужчины                               | 98                              | 24                         | 24  | 21   |
| • Женщины                               | 91                              | 31                         | 19  | 22   |
| Оценка значимости межгрупповых различий | $\varphi = -0,153 (0,192)$      | $\varphi = 0,083 (0,482)$  | $\varphi = -0,061 (0,606)$                                | $\varphi = 0,005 (0,964)$                        |
| Возраст, лет:                           |                                 |                            |   |  |
| • 18–29                                 | 96                              | 16                         | 28  | 24   |
| • 30–44                                 | 97                              | 30                         | 17  | 13   |
| • 45–59                                 | 100                             | 71                         | 43  | 43   |
| • 60 и старше                           | 82                              | 9                          | 9   | 27   |
| Оценка значимости межгрупповых различий | $\varphi = -0,164 (0,165)$      | $\varphi = 0,060 (0,614)$  | $\varphi = -0,093 (0,431)$                                | $\varphi = 0,069 (0,562)$                        |
| Образование:                            |                                 |                            |   |  |
| • Высшее                                | 97                              | 35                         | 29  | 26   |
| • Среднее специальное                   | 92                              | 22                         | 16  | 19   |
| • Среднее или меньше                    | 100                             | 17                         | 17  | 17   |
| Оценка значимости межгрупповых различий | $\varphi = -0,034 (0,775)$      | $\varphi = -0,159 (0,176)$ | $\varphi = -0,137 (0,244)$                                | $\varphi = -0,084 (0,475)$                       |

Примечание. Межгрупповые различия оценены с помощью коэффициента Пирсона (для дихотомических переменных). Приведены значения  $\varphi$ , уровень значимости (в скобках); \* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,05$ ; \*\* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,01$ .

Вопросы анкеты:

«Как часто Вы используете мобильный телефон?» (1 — Никогда; 2 — Один или два раза в месяц; 3 — Каждую неделю; 4 — Каждый день).

«Как часто Вы используете планшет?» (1 — Никогда; 2 — Один или два раза в месяц; 3 — Каждую неделю; 4 — Каждый день).

«Используете ли Вы мобильные приложения по контролю за здоровьем?» (1 — Использую регулярно; 2 — Имеют опыт использования; 3 — Никогда не пользовался).

«Используете ли Вы приборы для мониторинга за здоровьем?» (1 — Использую регулярно; 2 — Имеют опыт использования; 3 — Никогда не пользовался).

Таблица 5. Использование мобильных устройств для мониторинга здоровья, % каждой группы

|   | Мобильный телефон            | Смарт-часы                 | Фитнес-трекер              | Холтер                     | Другие устройства           | Никакие не используются    |
|---|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Всего                                   | 40                           | 23                         | 19                         | 3                          | 11                          | 29                         |
| Пол:                                    |                              |                            |                            |                            |                             |                            |
| • Мужчины                               | 43*                          | 19                         | 17                         | 5                          | 10                          | 36*                        |
| • Женщины                               | 34                           | 28                         | 22                         |                            | 13                          | 22                         |
| Оценка значимости межгрупповых различий | $\varphi = -0,086 (0,466)$   | $\varphi = 0,107 (0,365)$  | $\varphi = 0,066 (0,577)$  | $\varphi = -0,145 (0,216)$ | $\varphi = 0,047 (0,688)$   | $\varphi = -0,150 (0,202)$ |
| Возраст, лет:                           |                              |                            |                            |                            |                             |                            |
| • 18–29                                 | 64                           | 36                         | 20                         | 4                          |                             | 20                         |
| • 30–44                                 | 27                           | 13*                        | 20                         | 3                          | 3                           | 43                         |
| • 45–59                                 | 43                           | 57                         | 29                         |                            | 29                          |                            |
| • 60 и старше                           | 9                            |                            | 9                          |                            | 45                          | 36                         |
| Оценка значимости межгрупповых различий | $\varphi = -0,347 (0,003)**$ | $\varphi = -0,189 (0,110)$ | $\varphi = -0,060 (0,612)$ | $\varphi = -0,091 (0,442)$ | $\varphi = 0,498 (0,000)**$ | $\varphi = 0,053 (0,659)$  |
| Образование:                            |                              |                            |                            |                            |                             |                            |
| • Высшее                                | 39                           | 35                         | 19                         | 3                          | 10                          | 23                         |
| • Среднее специальное                   | 38                           | 11                         | 22                         | 3                          | 14                          | 35                         |
| • Среднее или меньше                    | 50                           | 33                         |                            |                            |                             | 33                         |
| Оценка значимости межгрупповых различий | $\varphi = 0,036 (0,764)$    | $\varphi = -0,168 (0,151)$ | $\varphi = -0,071 (0,550)$ | $\varphi = -0,044 (0,713)$ | $\varphi = -0,021 (0,860)$  | $\varphi = 0,116 (0,326)$  |

Примечание. Межгрупповые различия оценены с помощью коэффициента Пирсона (каждый вопрос-клетка преобразован в дихотомическую переменную). Приведены значения  $\varphi$ , уровень значимости (в скобках); \* — различия между группами значимы при уровне  $< 0,05\%$ ; \*\* — различия между группами значимы при уровне  $< 0,01$ .

Вопрос анкеты: «Какие приборы мониторинга за здоровьем Вы используете?» (1 — Мобильные телефон; 2 — Смарт-часы; 3 — Фитнес-трекеры; 4 — Холтеры; 5 — Другое.)

**Таблица 6.** Удобство передачи данных посредством мобильных технологий, по мнению респондентов (многочисленный вопрос — респондент мог дать несколько ответов), %

|  | Комфортно физически           | Удобно в использовании        | Не мешает повседневной жизни  | Данные передаются автоматически | Простота в использовании      | Техническая поддержка при возникновении сложностей | Нравится такой способ сбора информации | Причина не названа            |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--|--|-------------------------------|
| Всего  | 9                             | 35                            | 21                            | 19                              | 15                            | 17   | 7                                      | 4                             |
| Пол:   |                               |                               |                               |                                 |                               |  |  |                               |
| • Мужчины                                      | 10                            | 33                            | 26                            | 7                               | 19                            | 7  | 24                                     |                               |
| • Женщины                                      | 9                             | 38                            | 16                            | 34                              | 9                             | 6  | 9                                      |                               |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i> | $\varphi = -0,003$<br>(0,983) | $\varphi = 0,043$<br>(0,715)  | $\varphi = -0,127$<br>(0,280) | $\varphi = 0,344$<br>(0,003)**  | $\varphi = -0,135$<br>(0,253) | $\varphi = -0,018$<br>(0,882)                      | $\varphi = -0,188$<br>(0,109)          | $\varphi = -0,145$<br>(0,216) |
| Возраст, лет:                                  |                               |                               |                               |                                 |                               |  |  |                               |
| • 18–29  | 8                             | 44                            | 24                            |                                 | 28                            |  | 24                                     | 4                             |
| • 30–44  | 10                            | 30                            | 23                            | 13                              | 3                             | 7  | 17                                     | 3                             |
| • 45–59  | 14                            | 57                            | 43                            | 43                              | 43                            |  | 29                                     |                               |
| • 60 и старше                                  | 9                             | 9                             |                               | 64                              |                               | 27   |  |                               |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i> | $\varphi = 0,028$<br>(0,813)  | $\varphi = -0,180$<br>(0,127) | $\varphi = -0,126$<br>(0,288) | $\varphi = 0,554$<br>(0,000)**  | $\varphi = -0,173$<br>(0,143) | $\varphi = 0,305$<br>(0,009)**                     | $\varphi = -0,166$<br>(0,161)          | $\varphi = -0,091$<br>(0,442) |
| Образование:                                   |                               |                               |                               |                                 |                               |  |  |                               |
| • Высшее                                       | 10                            | 42                            | 23                            | 19                              | 13                            | 10   | 19                                     | 3                             |
| • Среднее специальное                          | 5                             | 30                            | 22                            | 22                              | 16                            | 3  | 19                                     | 3                             |
| • Среднее или меньше                           | 33                            | 33                            | 17                            |                                 | 17                            | 17   |  |                               |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i> | $\varphi=0,101$<br>(0,390)    | $\varphi=-0,101$<br>(0,392)   | $\varphi=-0,031$<br>(0,790)   | $\varphi=-0,071$<br>(0,550)     | $\varphi=0,044$<br>(0,711)    | $\varphi=-0,027$<br>(0,820)                        | $\varphi=-0,092$<br>(0,436)            | $\varphi=-0,044$<br>(0,713)   |

*Примечание.* Межгрупповые различия оценены с помощью коэффициента Пирсона (каждый вопрос-клетка преобразован в дихотомическую переменную). Приведены значения  $\varphi$ , уровень значимости (в скобках); \* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,05$ ; \*\* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,01\%$ .

Вопрос анкеты: «Почему для Вас удобна передача данных посредством мобильных технологий?» (1 — Мне комфортно физически; 2 — Мне удобно в использовании; 3 — Не мешает моей повседневной жизни; 4 — Данные передаются автоматически; 5 — Простота в использовании; 6 — Есть техническая поддержка при возникновении сложностей; 7 — Мне нравится такой способ сбора информации).

с уровнем образования (беспокойство выше среди более образованных групп населения). Хотя вопросы надежности хранения данных играют немаловажную роль для создания комфортной атмосферы для участников МКИ, серьезным препятствием для внедрения мобильных технологий они не являются. Учет обеспокоенности людей и детальное информирование индивидов могут повысить их готовность участвовать в клинических исследованиях.

Факт передачи информации третьим лицам (нечленам исследовательской команды) 7% «совсем не беспокоит», 44% опрошенных «немного беспокоит», 37% респондентов «очень беспокоит». Полученные данные свидетельствуют о том, что, хотя готовность использовать мобильные технологии высокая, есть необходимость разъяснять участникам клинических исследований, кому и какие данные могут быть переданы, с тем чтобы они позитивно воспринимали участие в МКИ (табл. 7).

**Предпочтения респондентов по организации исследования и взаимодействию с врачами**

Уровень готовности респондентов к самостоятельному использованию мобильных технологий составляет 59%, остальные опрошенные либо хотели воспользоваться сторонней помощью — врача или ассистента (13%),

либо пока не определились со своей позицией (28%). Желание самостоятельно использовать приборы для мониторинга за здоровьем довольно высоко среди респондентов всех возрастов, кроме самых старших возрастных групп (табл. 8). Высокая доля респондентов, готовых самостоятельно применять мобильные технологии, свидетельствует о большом потенциале использования новых технических средств в изучении медицинских препаратов. Для увеличения доли пациентов, которые в данном исследовании испытывали затруднения с ответом, необходимо проводить предварительную работу по разъяснению удобства самостоятельного использования технических устройств и создавать соответствующие методические материалы.

В ходе опроса изучены предпочтения участников клинических исследований в отношении методов обучения использованию мобильных технологий, так как предложенная методика направлена на разработку серии обучающих материалов на основании проведенных исследований. Форматов обучения использованию мобильных технологий может быть много, но их эффективность зависит от соответствия потребностям и когнитивным навыкам участников МКИ. В отношении инструкций и информации об использовании мобильных технологий наибольшая доля участников

Таблица 7. Отношение к безопасности и конфиденциальности данных в МКИ, %

|   | Уровень беспокойства                 |                   |                     |  |  |                   |                     |  |
|---|--------------------------------------|-------------------|---------------------|--|--|-------------------|---------------------|--|
|   | о безопасности базы собранных данных |                   |                     |  | о передаче информации третьим сторонам |                   |                     |  |
|   | Очень беспокоит                      | Немного беспокоит | Совсем не беспокоит | Затруднились ответить / нет информации | Очень беспокоит                        | Немного беспокоит | Совсем не беспокоит | Затруднились ответить / нет информации |
| Всего   | 23                                   | 44                | 25                  | 8                                      | 37                                     | 44                | 7                   | 12                                     |
| Пол:  |                                      |                   |                     |  |  |                   |                     |  |
| • Мужчины   | 21                                   | 36                | 38                  | 5                                      | 47                                     | 36                | 12                  | 5                                      |
| • Женщины   | 25                                   | 56                | 10                  | 9                                      | 22                                     | 56                |                     | 22                                     |
| Оценка значимости межгрупповых различий             | $Z = -1,987$<br>(0,047)*             |                   |                     |  | $Z = 1,375$<br>(0,169)                 |                   |                     |  |
| Возраст, лет:                                       |                                      |                   |                     |  |  |                   |                     |  |
| • 18–29   | 24                                   | 40                | 32                  | 4                                      | 44                                     | 36                | 16                  | 4                                      |
| • 30–44   | 33                                   | 33                | 24                  | 10                                     | 40                                     | 47                |                     | 13                                     |
| • 45–59   | 0                                    | 71                | 29                  | 0                                      | 14                                     | 43                | 14                  | 29                                     |
| • 60 и старше                                       | 9*                                   | 64                | 18                  | 9                                      | 27                                     | 55                |                     | 18                                     |
| Оценка значимости межгрупповых различий             | $H = 2,084$<br>(0,555)               |                   |                     |  | $H = 2,474$<br>(0,480)                 |                   |                     |  |
| Образование:  |                                      |                   |                     |  |  |                   |                     |  |
| • Высшее  | 36                                   | 45                | 16                  | 3                                      | 29                                     | 55                | 3                   | 13                                     |
| • Среднее специальное                               | 16                                   | 43                | 30                  | 11                                     | 46                                     | 35                | 8                   | 11                                     |
| • Среднее или меньше                                |                                      | 50                | 50                  | 0                                      | 17                                     | 50                | 17                  | 16                                     |
| Оценка значимости межгрупповых различий             | $H = 6,639$<br>(0,036)*              |                   |                     |  | $H = 2,587$<br>(0,274)                 |                   |                     |  |
| Готовность участвовать в клинических исследованиях: |                                      |                   |                     |  |  |                   |                     |  |
| • Точно готов                                       | 17                                   | 40                | 33                  | 10                                     | 43                                     | 38                | 7                   | 12                                     |
| • Возможно готов                                    | 30                                   | 48                | 17                  | 5                                      | 30                                     | 57                | 4                   | 9                                      |
| • Не готов или затруднился ответить                 | 30                                   | 50                | 10                  | 10                                     | 30                                     | 40                | 10                  | 20                                     |
| Оценка значимости межгрупповых различий             | $H = 3,938$<br>(0,140)               |                   |                     |  | $H = 0,905$<br>(0,636)                 |                   |                     |  |

Примечание. Межгрупповые различия оценены с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа. Приведены значения  $U$ -теста Манна–Уитни для двух независимых групп ( $Z$ ) или Краскела–Уоллиса для трех и более независимых групп ( $H$ ), в скобках — уровень значимости; \* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,05$ ; \*\* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,01$ .

Вопрос анкеты: «Насколько Вас беспокоит факт передачи информации о Вашем участии в клиническом исследовании другим людям (не членам исследовательской команды)?» (1 — Вообще не беспокоит; 2 — Немного беспокоит; 3 — Не беспокоюсь вообще; 4 — Затрудняюсь ответить).

клинических исследований предпочитает личную беседу с обученным персоналом (чуть более половины опрошенных) и напечатанные инструкции (немного менее половины). Инструктирование по телефону пока не вызывает доверия у большинства респондентов — его выбрали бы лишь 17% опрошенных. Инструкции в форме видеofilmа не пользуются популярностью (выбрали 4% респондентов). Люди среднего и старшего возраста (45 лет и старше) в подавляющем большинстве склонны полагаться на личную беседу, половина из них — на напечатанные инструкции. Молодые участники клинических исследований готовы пройти личный инструктаж, или прочитать печатную инструкцию, или поговорить по телефону (табл. 9). Общего, предпочитаемого всеми

способа получения образовательной информации пока не выявлено. Учитывая инновационный характер самих МКИ, необходимо подбирать соответствующие возрастной группе технологии и ресурсы.

В опросе оценивались важность и характер коммуникационного взаимодействия с врачом и посещение клиники. Несмотря на временные и энергетические затраты, значительная часть нынешних участников клинических исследований пока не готова отказаться от личных встреч с исследователями или врачами-испытателями. Лишь 8% опрошенных вообще не ждут встречи с врачом во время проведения клинического исследования. Для 40% респондентов частота встреч с врачом не имеет значения, 15% готовы были бы ограничиться двумя визитами в на-

**Таблица 8.** Удобство использования приборов для мониторинга за здоровьем, по мнению респондентов, %

|   | Самостоятельно             | С помощью<br>врача/ассистента | Затрудились<br>ответить /нет информации |
|---|----------------------------|-------------------------------|---|
| Всего   | 59                         | 13                            | 28                                      |
| Пол:  |                            |                               |   |
| • Мужчины   | 57                         | 14                            | 29                                      |
| • Женщины   | 63                         | 12                            | 25                                      |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i>      | $\varphi = 0,054 (0,647)$  | $\varphi = -0,026 (0,827)$    | $\varphi = -0,040 (0,736)$              |
| Возраст, лет:                                       |                            |                               |   |
| • 18–29   | 68                         | 12                            | 20                                      |
| • 30–44   | 53                         | 10                            | 37                                      |
| • 45–59   | 86                         | 14                            | 0                                       |
| • 60 и старше                                       | 46                         | 18                            | 36                                      |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i>      | $\varphi = -0,094 (0,430)$ | $\varphi = 0,062 (0,605)$     | $\varphi = 0,057 (0,630)$               |
| Образование:  |                            |                               |   |
| • Высшее  | 61                         | 16                            | 22                                      |
| • Среднее специальное                               | 60                         | 11                            | 29                                      |
| • Среднее или меньше                                | 50                         | 17                            | 33                                      |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i>      | $\varphi = -0,050 (0,670)$ | $\varphi = -0,040 (0,738)$    | $\varphi = 0,086 (0,466)$               |
| Готовность участвовать в клинических исследованиях: |                            |                               |   |
| • Готов   | 66                         | 14                            | 20                                      |
| • Не готов  | 48                         | 13                            | 39                                      |
| • Затруднился ответить                              | 50                         | 10                            | 40                                      |
| <i>Оценка значимости межгрупповых различий</i>      | $\varphi = -0,160 (0,170)$ | $\varphi = -0,040 (0,732)$    | $\varphi = 0,206 (0,076)$               |

*Примечание.* Межгрупповые различия оценены с помощью коэффициента Пирсона (каждый вопрос-клетка преобразован в дихотомическую переменную). Приведены значения  $\varphi$ , уровень значимости (в скобках); \* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,05$ ; \*\* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,01$ .

Вопрос анкеты: «Как Вам удобно использовать приборы для мониторинга за здоровьем?» (1 — Самостоятельно; 2 — С помощью врача/ассистента; 3 — Затрудняюсь ответить).

**Таблица 9.** Форма получения информации об использовании мобильных технологий во время клинического исследования, по мнению респондентов, % по столбцу (респондент мог выбрать несколько ответов)

|  | Всего | Возраст, лет |       |       |     | Оценка значимости<br>возрастных различий |
|--|-------|--------------|-------|-------|-----|--|
|  |       | 18–29        | 30–44 | 45–59 | 60+ |  |
| Инструкция в личной беседе от обученного персонала | 53    | 48           | 37    | 86    | 82  | $\varphi = 0,267 (0,022)^*$              |
| Инструкция в напечатанном виде                     | 44    | 24           | 57    | 57    | 55  | $\varphi = 0,221 (0,060)$                |
| Инструкция по телефону                             | 17    | 24           | 13    | 29    | 9   | $\varphi = -0,095 (0,422)$               |
| Инструкция в виде фильма                           | 4     | 8            | 3     | 0     | 0   | $\varphi = -0,147 (0,216)$               |
| Всего респондентов в подгруппе                     | 75    | 25           | 30    | 7     | 11  |  |

*Примечание.* Межгрупповые различия оценены с помощью коэффициента Пирсона (каждый вопрос-клетка преобразован в дихотомическую переменную). Приведены значения  $\varphi$ , уровень значимости (в скобках); \* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,05$ ; \*\* — различия между группами значимы при уровне  $p < 0,01$ .

Вопрос анкеты: «В какой форме Вам лучше всего получить информацию об использовании мобильных технологий во время клинического исследования?» (1 — Инструкция в личной беседе от обученного персонала; 2 — Инструкция в напечатанном виде; 3 — Инструкция в виде фильма; 4 — Инструкция по телефону; 5 — Другое; 6 — Затрудняюсь ответить).

Таблица 10. Частота встреч с врачом во время клинического исследования, %

|   | Встреча в начале и конце исследования | Не имеет значения, как часто встречается с врачом | Несколько визитов за время участия в клиническом исследовании | Не хотел бы встречаться с врачом или затруднился ответить |
|---|---------------------------------------|---|---|---|
| Всего   | 15                                    | 40  | 37  | 8   |
| Пол:  |                                       |   |   |   |
| • Мужчины   | 17                                    | 33  | 41  | 9   |
| • Женщины   | 13                                    | 47  | 34  | 6   |
| Оценка значимости межгрупповых различий             | $\varphi = -0,058 (0,623)$            | $\varphi = 0,137 (0,243)$                         | $\varphi = -0,062 (0,598)$                                    | $\varphi = -0,059 (0,615)$                                |
| Возраст, лет:                                       |                                       |   |   |   |
| • 18–29   | 16                                    | 36  | 40  | 8   |
| • 30–44   | 23                                    | 47  | 20  | 10  |
| • 45–59   | 0                                     | 29  | 71  | 0   |
| • 60 и старше                                       | 0                                     | 27  | 64  | 9   |
| Оценка значимости межгрупповых различий             | $\varphi = -0,173 (0,143)$            | $\varphi = -0,070 (0,556)$                        | $\varphi = 0,206 (0,080)$                                     | $\varphi = -0,016 (0,893)$                                |
| Образование:  |                                       |   |   |   |
| • Высшее  | 13                                    | 45  | 39  | 3   |
| • Среднее специальное                               | 13                                    | 41  | 35  | 11  |
| • Среднее или меньше                                | 33                                    |   | 50  | 17  |
| Оценка значимости межгрупповых различий             | $\varphi = 0,105 (0,374)$             | $\varphi = -0,187 (0,110)$                        | $\varphi = 0,021 (0,862)$                                     | $\varphi = 0,162 (0,169)$                                 |
| Готовность участвовать в клинических исследованиях: |                                       |   |   |   |
| • Готов   | 17                                    | 45  | 31  | 7   |
| • Не готов  | 13                                    | 44  | 39  | 4   |
| • Затруднился ответить                              | 10                                    | 10  | 60  | 20  |
| Оценка значимости межгрупповых различий             | $\varphi = -0,069 (0,557)$            | $\varphi = -0,198 (0,089)$                        | $\varphi = 0,191 (0,101)$                                     | $\varphi = 0,107 (0,360)$                                 |

*Примечание.* Межгрупповые различия оценены с помощью коэффициента Пирсона (каждый вопрос-клетка преобразован в дихотомическую переменную). Приведены значения  $\varphi$ , уровень значимости (в скобках); \* — различия между группами значимы при  $p < 0,05$ .

Вопрос анкеты: «Как часто Вы хотели бы встречаться с врачом во время клинического исследования?» (1 — Встреча в начале и конце исследования; 2 — Для меня не имеет значение, как часто я вижу врача; 3 — Несколько визитов за время участия в клиническом исследовании; 4 — Я не хотел(а) бы встречаться с врачом; 5 — Затрудняюсь ответить).

чале и конце исследования. Для трети опрошенных (37%) взаимодействие с врачом очень важно, и они хотели бы общаться хотя бы несколько раз (табл. 10).

## Обсуждение

Результаты пилотного исследования говорят о высокой готовности пациентов присоединиться к мобильным клиническим исследованиям и использовать различные технологические решения. Важным стимулом для индивидов к участию является доступ к данным, собираемым в ходе МКИ. Однако при высоком доверии врачу и сохранности базы данных у респондентов есть опасения в отношении передачи информации третьим лицам. Для побуждения пациентов к участию в МКИ целесообразно разрабатывать методические материалы, устраняющие беспокойство и страх и формирующие позитивную мотивацию. Формат и каналы обучения навыкам участия должны дифференцироваться в зависимости от типов пациентов.

Готовность продолжить участие в клинических исследованиях неравномерна среди разных социально-демографических групп. Дифференцирующими факторами

являются возраст, прошлый опыт и навыки использования цифровых технологий.

При прогнозируемом уровне участия нынешних пациентов в МКИ, вероятность групповых смещений в структуре участия велика и может привести к нарушениям репрезентативности базы участников. При этом привлечение новых участников в мобильные клинические исследования из числа тех, кто до сих пор такого опыта не имеет, скорее всего лишь увеличит такие смещения, так как распространенность и уровень использования различных мобильных устройств во всех возрастных группах быстро увеличиваются.

Важной составляющей частью программы по привлечению и мотивации участия в клинических исследованиях наряду с технической поддержкой могло бы стать социально-психологическое сопровождение для смягчения психологических барьеров для участия, предубеждений в отношении мобильных технологий и демонстрации достоинств цифрового формата клинических исследований.

Важно отметить, что исследование носит пилотный эксплоративный характер, который предполагает проверку полученных выводов и результатов на более широкой генеральной совокупности и большем размере выборки.

Данное исследование ограничено в региональном аспекте — представлены респонденты из одной Ярославской области, что не позволяет оценить влияние социально-культурных и национальных особенностей респондентов. Исследование ограничено изучением респондентов, которые уже имеют опыт участия в клинических исследованиях, и не включает респондентов, не имеющих такого опыта.

В мобильных клинических исследованиях пациенты выступают в качестве не только объекта для изучения, но и субъекта предоставления информации. Однако самостоятельная работа по сбору и передаче данных со стороны участников клинических исследований ведет к необходимости этапа обучения, а также к аккумуляции опыта участников с помощью системы сбора отзывов пациентов об участии в клинических исследованиях, их оценке удобства использования различных мобильных устройств, удовлетворенности взаимодействия с медицинским персоналом.

Для повышения уровня доверия пациентов персоналу, проводящему клинические исследования, наряду с решением нормативно-правовых и технологических вопросов целесообразно разъяснять пациентам юридические аспекты в использовании мобильных технологий.

Для обеспечения эффективного и действенного использования мобильных технологий в клинических испытаниях потребуются дополнительные исследования, а также система подготовки врачей и обучения пациентов с целью объяснения пользы участия, качества данных и безопасности личной информации пациентов. Мобильные технологии в клинических исследованиях могут существенно улучшить коммуникационное взаимодействие между врачом и пациентом, не ограничивая консультации специалиста только рамками лечебного учреждения. Контакт через мобильные устройства может предоставлять участникам не только необходимую им медицинскую, но и психологическую поддержку, которая существенно повышает приверженность лечению и веро-

ятность соблюдения рекомендаций и предписаний врача и формирует доверительные отношения.

### Заключение

Результаты пилотного исследования говорят о довольно высокой готовности пациентов присоединиться к мобильным клиническим исследованиям и использовать различные технологии в будущих клинических испытаниях. Однако готовность продолжить участие в клинических исследованиях неравномерна среди разных социально-демографических групп, дифференцирующими факторами выступают возраст, прошлый опыт и навыки использования цифровых технологий.

### 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.Л. Хохлов — идея проекта, планирование дизайна исследования, рецензирование рукописи; А.В. Андреев — дизайн исследования, обработка и анализ данных, написание текста; Е.В. Дмитриева — генерирование идеи, подготовка анкеты, планирование дизайна исследования, написание текста; М.В. Ильин — набор участников, проведение исследования, рецензирование рукописи; Е.Г. Лилеева — рецензирование рукописи; П.А. Чижов — рецензирование рукописи; А.Е. Мирошников — обработка результатов, подготовка рукописи; Н.О. Поздняков — обработка результатов, подготовка рукописи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов С.Г. Цифровые компетенции россиян и работа на самоизоляции во время пандемии COVID-19 // *Мониторинг общественного мнения. Экономические и социальные перемены.* — 2021. — № 2 (163). — С. 403–422. [Davydov SG. Cifrovye kompetencii rossiyan i rabota na samoizolyacii vo vremya pandemii COVID-19. *Monitoring obshchestvennogo mneniya. Ekonomicheskie i social'nye peremeny.* 2021;2(163):403–422. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14515/monitoring.2021.2.1913>
2. Дмитриева Е.В. Коммуникационное взаимодействие врача и пациента в условиях цифрового здравоохранения // *Коммуникология.* — 2020. — Т. 8. — № 3. — С. 150–162. [Dmitrieva EV. Patient–Health Care Provider Communication in the Digital Era. *Communicology.* 2020;8(3):150–162. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21453/2311–3065-2020-8-3-150–162>
3. Ладова А.В. Роль фактора доверия в системе «врач–пациент» // *Этносоциум и межнациональная культура.* — 2016. — № 10. — С. 70–77. [Ladova AV. Rol' faktora doveriya v sisteme "vrach–pacient". *Etnosocium i mezhnacional'naya kul'tura.* 2016;10:70–77. (In Russ.)]
4. Ким О.Т., Дадаева В.А., Тельхигова А.А., и др. Мобильные медицинские приложения: возможности, проблемы и перспективы // *Профилактическая медицина.* — 2021. — Т. 24. — № 7. — С. 96–102. [Kim OT, Dadaeva VA, Telkhigova AA, et al. Mobile medical applications: opportunities, challenges and prospects. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2021;24(7):96–102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20212407196>
5. Куликов Е.С., Деев И.А., Кобыкова О.С., и др. Клиническое исследование глазами пациента: мотивация, ожидания, восприятие // *Клиническая медицина.* — 2017. — Т. 95. — № 8. — С. 751–757. [Kulikov ES, Deev IA, Kobyakova OS, et al. Clinical trials in russia through patients' eyes: motivation, expectations, and perceptions. *Klin. med.* 2017;95(8):751–757. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-8-751-757>
6. Хохлов А.Л., Белоусов Д.Ю. Этические аспекты применения программного обеспечения с технологией искусственного интеллекта // *Качественная клиническая практика.* — 2021. — № 1. — С. 70–84. [Khokhlov AL, Belousov DYu. Ethical aspects of using software with artificial intelligence technology. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice.* 2021;1:70–84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-70-84>
7. Anderson K, Burford O, Emmerton L. Mobile Health Apps to Facilitate Self-Care: A Qualitative Study of User Experiences. *PLoS One.* 2016;11(5):t0156164. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156164>.
8. Anderson M, Perrin A. Tech Adoption Climbs Among Older Adults. Pew Research Center. Washington, DC; 2017.
9. Bujnowska-Fedak MM, Pirogowicz I. Support for e-health services among elderly primary care patients. *Telemed J E Health.* 2014;20(8):696–704. doi: <https://doi.org/10.1089/tmj.2013.0318>
10. Rai A, Chen L, Pye J, et al. Understanding determinants of consumer mobile health usage intentions, assimilation,

- and channel preferences. *J Med Internet Res.* 2013;15(8):e149. doi: <https://doi.org/10.2196/jmir.2635>
11. Zarghom S, Di Fonzo D, Leung F-H. Does socioeconomic status affect patients' ease of use of a touch-screen (iPad) patient survey. *Interact J Med Res.* 2013;2(1):e1. doi: <https://doi.org/10.2196/ijmr.2314>
  12. Penetration rate of smartphones in selected countries 2021. Available from: <https://www.statista.com/statistics/539395/smartphone-penetration-worldwide-by-country/>
  13. Sophonhiranak S. Features, Barriers, and Influencing Factors of Mobile Learning in Higher Education: A systematic Review. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844021007994>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Хохлов Александр Леонидович**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexandr L. Khokhlov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5 [**address:** 5, Revolutionary str., 150000, Yaroslavl, Russia]; **e-mail:** [al460935@yandex.ru](mailto:al460935@yandex.ru), **SPIN-код:** 9389-8926, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

**Андрееenkova Анна Владимировна**, д.соц.н. [*Anna V. Andreenkova*, PhD in Sociology]; **e-mail:** [anna.andreenkova@cessi.ru](mailto:anna.andreenkova@cessi.ru), **SPIN-код:** 5739-0033, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6776-7703>

**Дмитриева Елена Викторовна**, д.соц.н., профессор [*Elena V. Dmitrieva*, PhD in Sociology, Professor]; **e-mail:** [dmitrieva.ev@gmail.com](mailto:dmitrieva.ev@gmail.com), **SPIN-код:** 2200-8385, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0894-4108>

**Ильин Михаил Витальевич**, д.м.н., доцент [*Mikhail V. Ilyin*, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** [michael\\_ilyin@list.ru](mailto:michael_ilyin@list.ru), **SPIN-код:** 2936-4312, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6278-374X>

**Лилеева Елена Георгиевна**, к.м.н., доцент [*Elena G. Lileeva*, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** [elileeva2006@yandex.ru](mailto:elileeva2006@yandex.ru), **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6048-8974>

**Чижов Петр Александрович**, д.м.н., профессор [*Petr A. Chizhov*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** [p.chizhov63@gmail.com](mailto:p.chizhov63@gmail.com), **SPIN-код:** 6427-4298; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7969-6538>

**Мирошников Алексей Евгеньевич**, к.м.н., ассистент [*Alexei E. Miroshnikov*, MD, PhD, Assistant Lecturer]; **e-mail:** [miraleff@mail.ru](mailto:miraleff@mail.ru), **SPIN-код:** 8896-8993, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6657-3950>

**Поздняков Николай Олегович**, к.м.н., ассистент [*Nikolay O. Pozdnyakov*, MD, PhD, Assistant Lecturer]; **e-mail:** [pozdneyakov.niko@yandex.ru](mailto:pozdneyakov.niko@yandex.ru), **SPIN-код:** 6494-1899, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8035-8288>



Л.К. Мошетьова<sup>1</sup>, Л.Б. Егорян<sup>1, 2</sup>, О.Ю. Виноградова<sup>3, 4, 5</sup>,  
К.И. Туркина<sup>1, 2</sup>, Д.И. Шихбабаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Московский городской офтальмологический центр Городской клинической больницы им. С.П. Боткина,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Московский городской гематологический центр Городской клинической больницы им. С.П. Боткина,  
Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии  
имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

# Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелопролиферативных новообразований

208

*Течение хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН), группы системных гематологических заболеваний, может сопровождаться различными сосудистыми осложнениями и изменениями тканей и органов всего организма. Глаз — единственный орган, где можно непосредственно наблюдать и исследовать повреждение нервных волокон и кровеносных сосудов, а глазные симптомы могут быть первоначальными, манифестными проявлениями системной патологии, токсического действия современной таргетной терапии или первым проявлением рецидива заболевания после лечения. Наиболее часто описываемые проявления обусловлены гематологическими аномалиями, которые вызывают микрососудистые нарушения. Такие изменения на сегодняшний день остаются недостаточно изученными в аспекте применения новых методов исследования и современной таргетной терапии. Кроме того, глазные симптомы могут предшествовать более серьезным экстраокулярным осложнениям. Комбинированное офтальмологическое и гематологическое обследование пациентов с ХМПН может стать профилактическим подходом для ранней диагностики и своевременного лечения.*

**Ключевые слова:** офтальмологические проявления, миелопролиферативные новообразования, сосудистые окклюзии

**Для цитирования:** Мошетьова Л.К., Егорян Л.Б., Виноградова О.Ю., Туркина К.И., Шихбабаева Д.И. Современные представления об офтальмологических проявлениях хронических миелопролиферативных новообразований. *Вестник РАМН.* 2023;78(3):208–212. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2277>

## Введение

Хронические миелопролиферативные новообразования (ХМПН) — большая гетерогенная группа опухолевых заболеваний кроветворной ткани, характеризующаяся злокачественной трансформацией и клональной пролиферацией стволовых клеток костного мозга. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в группу ХМПН включено восемь нозологий [1]. Наиболее часто встречающиеся из них — хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ).

Значимую роль в патогенезе ХМПН играют цитогенетические и молекулярно-генетические нарушения. Для ХМЛ характерен специфический маркер — филадельфийская (Ph) хромосома, возникающая в результате взаимной транслокации между хромосомами 9 и 22, t(9;22) (q34; q11), ген *BCR-ABL*. При классических Ph-негативных ХМПН выявляют драйверные мутации *JAK2 V617F* (95–98% пациентов с ИП и от 50 до 60% пациентов с ЭТ и ПМФ) [2], более редко — мутации в генах *CALR*, *MPL* или отсутствие всех трех соматических му-

таций, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Так, у пациентов с ЭТ в 15–22% случаев, а у пациентов с ПМФ в 7–15% случаев отсутствуют все три перечисленные соматические мутации. Кроме того, при этой группе заболеваний зачастую обнаруживают эпигенетические мутации, некоторые из них также обуславливают высокую группу риска прогрессии заболевания [3, 4].

В последние годы благодаря изучению патогенеза, совершенствованию методов диагностики и появлению целого ряда таргетных препаратов в лечении указанных форм Ph-негативных ХМПН значительно изменился прогноз заболевания у данной группы пациентов, а также отмечено увеличение общей выживаемости и качества их жизни [5]. Из фатальных, тяжелых заболеваний крови данные нозологии превратились в поддающиеся терапевтическому воздействию с достижением длительных, а при ХМЛ зачастую пожизненных ремиссий. Однако современные лекарственные препараты вследствие мультикиназной активности обладают целым рядом токсических проявлений, в том числе развитием ишемических и геморрагических осложнений (ишемической болезни сердца, головного мозга, инфаркта миокарда и др.), что активно

изучается в настоящее время. В то же время вопрос изменений органа зрения при ХМПН на данный момент остается недостаточно освещенным.

### Распространенность

В России эпидемиологических проспективных популяционных исследований по заболеваемости ХМПН не проводилось. Однако опубликованы данные ретроспективного популяционного анализа, проведенного в Санкт-Петербурге в 2004–2013 гг., где первичная заболеваемость ЭТ составляла в среднем 1 случай (диапазон 0,6–2,1 случая) на 100 тыс. населения в год, ИП — 0,83 (диапазон — 0,5–1,15), ПМФ — 1,01 (диапазон — 0,65–1,35) [6]. Данные по распространенности офтальмологических проявлений у пациентов с ХМПН также отсутствуют. В зарубежной литературе встречается статистика по глазным проявлениям у пациентов с ЭТ и ИП, включающая пациентов до начала системной терапии, а также уже получающих лечение по специальным программам. По различным данным встречаемость офтальмологических проявлений у данной группы пациентов составляет от 7,5 до 25% [7, 8].

### Клиническая картина

Лейкемическая ретинопатия была впервые описана Liebreich еще в 1860-х годах [9]. Характер офтальмологических проявлений ХМПН достаточно разнообразен. По данным современной литературы, сравнительно редко наблюдается прямое поражение органа зрения, придаточного аппарата глаза и орбиты путем инфильтрации неопластическими клетками опухоли костного мозга. Так, были описаны случаи поражения орбиты и слезной железы экстрамедуллярными кроветворными опухолевыми клетками у пациентов с ПМФ [10, 11]. Также опубликован случай неопластической инфильтрации тканей орбиты, склеры, хориоидеи, радужки и угла передней

камеры с развитием проптоза, экссудативной отслойки сетчатки и двусторонней закрытоугольной глаукомы у пациента с ПМФ. Цитологический анализ хориоидальной жидкости, полученной после проведенной операции (задней субтотальной витрэктомии и склеротомии), выявил нейтрофильные инфильтраты, включая незрелые формы, что позволило предположить миелопролиферативное новообразование [12].

Экстрамедуллярный гемопоэз (ЭМГ) представляет собой образование клеток крови вне костного мозга. В большинстве случаев поражаются печень, селезенка или лимфатические узлы, но возможно поражение любого другого органа. ЭМГ возникает при многих гематологических заболеваниях и часто является результатом неэффективного эритропоэза или дисфункции костного мозга. Так, описаны клинические случаи с возникновением очагов экстрамедуллярного кроветворения в глазнице и слезной железе у пациентов с ПМФ [10, 11].

Наиболее часто описываемые глазные проявления при ХМПН представляют собой вторичные изменения органа зрения, связанные с гематологическими аномалиями, такими как тромбоцитоз, эритроцитоз и лейкоцитоз [13]. Эти преобразования в составе крови вызывают нарушения микрососудистого кровообращения, связанные с агрегацией и спонтанной активацией лейкоцитов и тромбоцитов. Выявляется как повышенная вязкость крови, так и гипокоагуляция. Риск кровотечений увеличивается при высоком уровне тромбоцитов ( $> 1500 \times 10^9/\text{л}$ ). Избыточная адсорбция тромбоцитами VIII плазменного фактора свертывания крови приводит к приобретенному синдрому фон Виллебранда [14]. Такие нарушения микрососудистого кровообращения приводят к обратимым нейроофтальмологическим симптомам, которые часто описываются как часть типичных или атипичных транзиторных (ТИА) и мигреноподобных (МИА) ишемических атак, включающих нечеткость зрения, преходящую монокулярную слепоту, гемианопсию, мерцающие скотомы [8]. Более серьезными, угрожающими зрению проявлениями гипервязкости и гипокоагуляции крови являются микро-

L.K. Moshetova<sup>1</sup>, L.B. Egoryan<sup>1,2</sup>, O.J. Vinogradova<sup>3,4,5</sup>, K.I. Turkina<sup>1,2</sup>, D.I. Shikhbabaeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Ophthalmology Center of Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Moscow Hematology Center of Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

## Contemporary Interpretations of Ophthalmological Manifestations of Chronic Myeloproliferative Neoplasms

*The course of chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN), a group of systemic hematological diseases, can be accompanied by various complications and changes in tissues and organs of the whole organism. The eye is the only organ where damage of nerve fibers and blood vessels can be directly observed and examined, and ocular symptoms can be the initial, manifest of systemic pathology, the toxic effects of modern targeted therapy, or the first manifestation of a relapse of the disease after treatment. The most frequently described manifestations are caused by hematological anomalies that cause microvascular disorders. Such changes today remain insufficiently studied in terms of the using new research methods and contemporary targeted therapy. In addition, ocular symptoms may precede more serious extraocular complications. Combined ophthalmological and hematological examination of patients with CMPN can become a preventive approach for early diagnosis and timely treatment.*

**Keywords:** ophthalmological manifestations, myeloproliferative neoplasms, vascular occlusions

**For citation:** Moshetova LK, Egoryan LB, Vinogradova OJ, Turkina KI, Shikhbabaeva DI. Contemporary Interpretations of Ophthalmological Manifestations of Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(3):208–212. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2277>

аневризмы сосудов сетчатки, ишемические ватообразные очаги, пре-, интра- и субретинальные кровоизлияния, кровоизлияния в стекловидное тело, расширение, извитость вен сетчатки, окклюзии вен, артерий сетчатки и зрительного нерва, отек диска зрительного нерва, неоваскуляризация.

Описанные изменения могут встречаться на уровне переднего отрезка глаза. Tefferi et al. описали клинический случай одновременного кровоизлияния под конъюнктиву и в субтеноново пространство у пациента с ЭТ [15]. Отмечается также изменение хода сосудов конъюнктивы в виде расширения их калибра, штопорообразного хода, извитости. Такие же проявления были обнаружены и на глазном дне [16]. Более часто офтальмологические изменения наблюдаются в заднем отрезке глаза в виде расширения и извитости вен, кровоизлияний различной локализации, ватообразных очагов и пятен Рота [17–18].

Так, G. Vicini et al. был описан клинический случай манифестации ХМЛ с поражения обоим глаз. У пациента на фоне общего благополучия резко снизилась острота зрения на обоих глазах (максимально корригируемая острота зрения на правом глазу (OD) — 0,25; на левом (OS) — 0,6). При детальном осмотре глазного дна были выявлены умеренно расширенные и извитые вены сетчатки, диффузные интратретинальные кровоизлияния с белым центром (пятна Рота), периваскулярно ватообразные очаги в макулярной области, а также на периферии сетчатки. При обследовании пациента были обнаружены лейкоцитоз, низкий уровень гемоглобина, сплено- и гепатомегалия, а после проведения молекулярно-генетического теста (флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)) был обнаружен ген *BCR-ABL* (филадельфийская хромосома), подтверждающий диагноз ХМЛ. Начало системной терапии основного заболевания привело к нормализации показателей крови и полному разрешению офтальмологических проявлений с восстановлением максимально корригируемой остроты зрения до 0,6 на правом глазу и 0,8 на левом [19].

Окклюзии сосудов сетчатки и зрительного нерва — одни из наиболее тяжелых глазных проявлений, которые в большинстве случаев вызывают острую ишемию сетчатки, зрительного нерва и необратимую потерю зрения. Окклюзия центральной артерии сетчатки и окклюзия центральной вены сетчатки описаны при любых формах ХМПН [20–22]. Причем некоторые из них являлись дебютом ХМПН [23]. K.S. Rue et al. обнаружили шесть случаев передней ишемической оптической нейропатии у больных с ЭТ и ИП, из них только в одном случае с полным разрешением и восстановлением зрения в результате терапии [24].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — заболевание, поражающее сетчатку и являющееся основной причиной слепоты в развитых странах [25]. В ходе исследования, которое проводилось J.E. Grunwald et al., было обследовано 7958 пациентов с ХМПН и 77 445 пациентов из группы контроля. Был обнаружен более высокий риск развития ВМД у пациентов с гематологическими заболеваниями. Так, самый низкий риск был у пациентов с ЭТ, риск увеличивался для пациентов с ИП, а самый высокий отмечен для пациентов с ПМФ. Авторы предполагают, что связь между ХМПН и ВМД может быть объяснена частично за счет местных воспалительных механизмов [26]. В другом исследовании D.J. Coleman, R.H. Silverman et al. отмечают, что повышенный риск развития ВМД у пациентов с ХМПН связан с повы-

шенной вязкостью крови и снижением хориоидального и ретинального кровотока, следовательно, ишемия макулярной области сетчатки может являться частью патогенеза [27].

В литературе недостаточно данных об исследовании кровоснабжения в сосудах сетчатки, диска зрительного нерва, хориоидеи у пациентов с различными хроническими миелопролиферативными новообразованиями. H.S. Yang et al. обследовали пациентов с истинной полицитемией с помощью флуоресцентной ангиографии. В ходе исследования было выявлено, что время наполнения сосудов хориоидеи и время прохождения красителя по сосудам сетчатки было значительно ускорено у пациентов после лечения (флеботомии и введения гидроксикарбамида в дозе 0,5–1,0 г в день) по сравнению с контрольной группой [7].

G. Pekel et al. исследовали субфовеальную толщину хориоидеи (СФТХ), калибр сосудов сетчатки у пациентов с ИП, получавших лечение, и у здоровых пациентов — контрольной группы. Статистически значимых различий между пациентами с ИП и контрольной группой не найдено. Однако была обнаружена связь между СФТХ и уровнем гематокрита как у пациентов с ИП, так и у здоровых взрослых [28]. В более позднем исследовании та же исследовательская группа обследовала пациентов с ЭТ, и вновь у пациентов с ЭТ толщина хориоидеи не отличалась от контрольной группы пациентов. Но была обнаружена статистически значимая разница в калибрах артериол и вен сетчатки, которые тоньше при ЭТ по сравнению с участниками группы контроля того же возраста и пола [29].

Другое исследование обнаружило устойчивую, но обратимую гипофункцию нейронов сетчатки путем изучения темновой адаптации у 10 пациентов с ИП и в сравнении их с 31 здоровым пациентом из контрольной группы. Исследователи обнаружили нарушение адаптации к темноте у пациентов с ИП, и адаптация заметно улучшилась после лечения [30].

Изменения диска зрительного нерва (ДЗН) у пациентов с ХМПН могут проявляться в виде отека ДЗН вследствие состояний, повышающих внутричерепное давление, например после тромбоза сагиттального синуса или тромбоза яремной вены [31].

P.V. Sharma et al. описывают клинический случай с повышением внутричерепного давления (ВЧД) и билатеральным отеком ДЗН у пациента с ХМЛ и выраженным лейкоцитозом ( $240 \times 10^9/\text{л}$ ). Исследователи предполагают, что наиболее вероятным патогенезом повышенного ВЧД в таких случаях является значительное увеличение количества лейкоцитов при ХМЛ, вызывающее гипервязкость крови, что, в свою очередь, приводит к снижению абсорбции спинномозговой жидкости в дуральные синусы [32].

Э.М. Юнусовой с соавторами было обнаружено расширение оболочек зрительных нервов по данным УЗИ глазного яблока и орбиты более чем у трети обследованных пациентов с ХМПН. По результатам проведенной таким пациентам магнитной резонансной томографии головного мозга диагностированы признаки повышения ВЧГ без очаговой патологии [33].

Однако в литературе нет сведений об исследовании кровоснабжения в сосудах сетчатки, ДЗН, хориоидеи с помощью неинвазивных методов исследования и визуализации, а также о динамике и возможных изменениях в результате проведенной терапии новыми таргетными препаратами.

### Заклучение

Офтальмологические проявления встречаются при любом ХМПН и могут предшествовать более серьезным и потенциально опасным для жизни экстраокулярным осложнениям. Однако данный вопрос на сегодняшний день остается недостаточно изученным, в то время как имеются все возможности для глубокого обследования больных, получающих мультинаправленную таргетную терапию с применением самых современных методов исследования. Сочетанное офтальмологическое и гематологическое обследование имеет значение для раннего выявления этих заболеваний, определения лечебной тактики и предотвращения необратимых последствий как для органа зрения, так и для всего организма.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** 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.** Л.К. Мошетова — определение концепции рукописи, редактирование и одобрение рукописи для публикации (разделение ответственности за изложенные данные с коллективом авторов); Л.Б. Егорян — подбор и анализ литературы, подготовка рукописи (разделение ответственности за изложенные данные с коллективом авторов); О.Ю. Виноградова — редактирование и одобрение рукописи для публикации (разделение ответственности за изложенные данные с коллективом авторов); К.И. Туркина — редактирование рукописи, анализ литературы (разделение ответственности за изложенные данные с коллективом авторов); Д.И. Шихбабаева — редактирование рукописи, анализ литературы (разделение ответственности за изложенные данные с коллективом авторов). Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли финальную версию текста перед публикацией и одобрили направление рукописи на публикацию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
2. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, et al. Integrated Genomic Analysis Illustrates the Central Role of JAK-STAT Pathway Activation in Myeloproliferative Neoplasm Pathogenesis. *Blood*. 2014;123(22):e123–133. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-554634>
3. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Non-mutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391–2405. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312542>
4. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379–2390. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311347>
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
6. Shuvaev V, Martynkevich I, Abdulkadyrova A, et al. Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms – Population Analysis, a Single Center 10-years' Experience. *Blood*. 2014;124(21):5556. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.v124.21.5556.5556>
7. Yang HS, Joe SG, Kim J-G, et al. Delayed Choroidal and Retinal Blood Flow in Polycythaemia Vera Patients with Transient Ocular Blindness: A Preliminary Study with Fluorescein Angiography. *Br J Haematol*. 2013;161(5):745–747. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12290>
8. Billot S, Kouroupi EG, Le Guilloux J, et al. Neurological Disorders in Essential Thrombocythemia. *Haematologica*. 2011;96(12):1866–1869. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.050005>
9. Dhasmana R, Prakash A, Gupta N, et al. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Ann Afr Med*. 2016;15(3):97–103. doi: <https://doi.org/10.4103/1596-3519.188887>
10. Yuen HKL, Mahesh L, Tse RKK, et al. Orbital Sclerosing Extramedullary Hematopoietic Tumor. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:689–691. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.123.5.689>
11. Sohawon D, Lau KK, Lau T, et al. Extra-Medullary Haematopoiesis: A Pictorial Review of Its Typical and Atypical Locations. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56(5):538–544. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2012.02397.x>
12. Lin AL, Burnham JM, Pang V, et al. OCULAR MANIFESTATIONS OF PRIMARY MYELOFIBROSIS. *Retin Cases Brief Rep*. 2016;10(4):364–367. doi: <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000264>
13. Liisborg C, Hasselbalch HC, Sorensen TL. Ocular Manifestations in Patients with Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):573. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12030573>
14. Franchini M, Mannucci PM. The acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020;105(8):2032–2037. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.255117>
15. Na J, Choi SY, Baek S, et al. Hemorrhage and Infarction of the Conjunctiva and Orbit in Essential Thrombocythemia. *J Craniofac Surg*. 2017;28(3):750–751. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000003431>
16. Юнусова Э.М., Бакиров Б.А., Мухаммадеев Т.Р. Офтальмологические проявления хронических миелолифферативных заболеваний // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2021. — Т. 16. — № 5. — С. 52–56. [Yunusova EM, Bakirov BA, Mukhamadeev TR. Ophthalmic manifestations of chronic myeloproliferative diseases. *Bashkortostan Medical Journal*. 2021;16(5):52–56. (In Russ.)]
17. Rajagopal R, Apte RS. Seeing through Thick and through Thin: Retinal Manifestations of Thrombophilic and Hyperviscosity Syndromes. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(2):236–247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.10.006>
18. de Lacerda JF, Oliveira SN, Ferro JM. Chronic Myeloproliferative Diseases. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:1073–1081. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00072-3>
19. Vicini G, Nicolosi C, Malandrino D, Tozzetti, et al. Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):NP116–NP121. doi: <https://doi.org/10.1177/1120672120930679>
20. Ganesan S, Raman R, Sharma T. Polycythemia Causing Posterior Segment Vascular Occlusions. *Oman J Ophthalmol*. 2017;10(1):33–35. doi: [https://doi.org/10.4103/ojo.OJO\\_110\\_2014](https://doi.org/10.4103/ojo.OJO_110_2014)
21. Dhrami-Gavazi E, Lee W, Horowitz JD, et al. Jak2 Mutation-Positive Polycythemia Vera Presenting as Central Retinal Artery Occlusion. *Retin Cases Brief Rep*. 2015;9(2):127–130. doi: <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000114>

22. Tache JE, Saffra N, Marshak H, et al. Retinal vein thrombosis as the presenting symptom of essential thrombocythemia. *Am J Med Sci.* 2005;329(3):139–140. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-200503000-00005>
23. Rao K, Shenoy SB, Kamath Y, et al. Central retinal artery occlusion as a presenting manifestation of polycythaemia vera. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016216417. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216417>
24. Rue KS, Hirsch LK, Sadun AA. Impending anterior ischemic optic neuropathy with elements of retinal vein occlusion in a patient on interferon for polycythemia vera. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1763–1765. doi: <https://doi.org/10.2147/OPHT.S33456>
25. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2014;2(2):e106–e116. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)
26. Grunwald JE, Metelitsina TI, DuPont JC, et al. Reduced Foveolar Choroidal Blood Flow in Eyes with Increasing AMD Severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(3):1033. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1050>
27. Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ, Lloyd HO, et al. Age-Related Macular Degeneration: Choroidal Ischaemia? *Br. J. Ophthalmol.* 2013;97(8):1020–1023. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303143>
28. Pekel G, Doğu MH, Keskin A, et al. Subfoveal Choroidal Thickness Is Associated with Blood Hematocrit Level. *Ophthalmologica.* 2015;234(1):55–59. doi: <https://doi.org/10.1159/000433449>
29. Pekel G, Doğu MH, Sari HI, et al. Retinal Vessel Caliber, Choroidal Thickness and Ocular Pulse Amplitude Measurements in Essential Thrombocythemia. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016;23(1):84–88. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-9233.171827>
30. Havelius U, Berglund S, Falke P, et al. Impaired Dark Adaptation in Polycythemia. Improvement after Treatment. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(1):53–57. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078001053.x>
31. Thandra A, Jun B, Chuquilin M. Papilloedema and Increased Intracranial Pressure as a Result of Unilateral Jugular Vein Thrombosis. *Neuroophthalmology.* 2015;39(4):179–182. doi: <https://doi.org/10.3109/01658107.2015.1044541>
32. Sharma PV, Ilyas O, Jobanputra Y, et al. Is it always cancer? A curious case of benign intracranial hypertension in chronic myeloid leukemia. *Intractable Rare Dis Res.* 2018;7(3):182–184. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01045>
33. Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А. Оценка частоты глазных изменений и качества жизни пациентов при хронических миелопролиферативных заболеваниях // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2022. — № 3. — С. 86–90. [Yunusova EM, Muhamadeev TR, Bakirov BA. Ocenka chastoty glaznykh izmenenij i kachestva zhizni pacientov pri hronicheskikh mieloproliferativnyh zabolevaniyah. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2022;3:86–90. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2022.027>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Мошетова Лариса Константиновна**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Larisa K. Moshetova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1, bld. 1, Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russia]; **e-mail:** moshetovalk@yandex.ru, **SPIN-код:** 5697-6825, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5899-2714>

**Егорян Лидия Борисовна**, аспирант [*Lidia B. Egoryan*, PhD Student]; **e-mail:** legoryan@yandex.ru, **SPIN-код:** 9437-9184, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8077-5225>

**Виноградова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор [*Olga J. Vinogradova*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** olgavinz@mail.ru, **SPIN-код:** 7195-5351, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3669-0141>

**Туркина Ксения Ивановна**, к.м.н., доцент [*Ksenia I. Turkina*, MD, PhD]; **e-mail:** kseniyait@mail.ru, **SPIN-код:** 3187-4280, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4989-7467>

**Шихбабаева Джарият Исмаиловна**, к.м.н. [*Dgariat I. Shikhbabaeva*, MD, PhD]; **e-mail:** d.shikhbabaeva@yandex.ru, **SPIN-код:** 6023-3313, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1384-1621>

Л.А. Казеко<sup>1</sup>, В.А. Захарова<sup>2</sup>,  
Ю.Д. Бенеш<sup>1</sup>, Е.Д. Черствый<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,  
пос. Лесной Минского р-на Минской области, Республика Беларусь

# Роль экспрессии тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в патогенезе и дифференциальной диагностике патологии пародонта

**Обоснование.** Баланс металлопротеиназ (ММПs) и их тканевых ингибиторов (ТИМPs) имеет решающее значение для манифестации и прогрессирования заболеваний пародонта и является одним из перспективных направлений научных исследований в части разработки способов селективного ингибирования ММПs. **Цель исследования** — установить значение параметров экспрессии ТИМР1 и ТИМР2 в биопсийном материале десны для определения характера течения пародонтита на этапе манифестации заболевания. **Методы.** Проведено проспективное исследование с параллельным включением пациентов с различными формами пародонтита в сравниваемые группы. Патоморфологическое исследование с морфометрическим анализом экспрессии ТИМPs и последующим статистическим анализом данных выполнено с использованием AperioImageScope v. 12.4.0.5043, Statistica 10.0, MedCalc 19.6. **Результаты.** В исследование включено 67 пациентов с быстро прогрессирующим (БПП, агрессивный, грейд С, n = 19), хроническим простым (ХПП, грейд В, n = 10), хроническим сложным (ХСП при наличии окклюзионной травмы, грейд В, n = 38) пародонтитом и 15 условно здоровых пациентов (группа сравнения). Экспрессия ТИМР1 и ТИМР2 выявлялась с переменной позитивностью и интенсивностью как в эпителии, так и в строме десны и значимо превышала в различных группах пародонтитов таковую группы сравнения ( $Me_{ТИМР1/2} = 32\%/70\%$ ),  $p < 0,05$ . Параметры экспрессии ТИМР1 и ТИМР2 не имели значимых различий в группах с БПП ( $Me_{ТИМР1/2} = 84\%/98\%$ ) и ХСП ( $Me_{ТИМР1/2} = 83\%/94\%$ ), за исключением более высокой позитивности эпителиальной экспрессии ТИМР2 ( $U = 61\ 372$ ;  $p < 0,05$ ) и более низкой интенсивности его экспрессии при БПП ( $Me_{БПП/ХСП} = 180/171$ ;  $U = 56\ 491$ ;  $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ выявил обратную взаимосвязь параметров экспрессии ТИМPs с таковыми ММПs, в том числе с наиболее значимыми для развития БПП ММП1 ( $\rho = -0,40$ ), ММП8 ( $\rho = -0,34$ ) и ММП14 ( $\rho = -0,24$ ). ROC-анализ подтвердил приемлемую информативность всех изученных параметров общей экспрессии и позитивности эпителиальной экспрессии ТИМР1, а также позитивности общей экспрессии и интенсивности эпителиальной экспрессии ТИМР2 для дифференциальной диагностики быстро и медленно прогрессирующих форм пародонтита на стадии манифестации заболевания. **Заключение.** Полученные нами результаты показывают повышение экспрессии ТИМР1 и ТИМР2 при различных формах пародонтита и обратную взаимосвязь с ингибируемыми ими ММПs. Это дополняет фундаментальные знания о развитии и прогрессировании патологии пародонта и может обладать прикладным значением в части использования изученных критериев экспрессии ТИМР1 и ТИМР2 для установления быстро прогрессирующего характера течения пародонтита уже на стадии манифестации заболевания, что позволит индивидуализировать лечение, предупредить или замедлить потерю зубов с целью сохранения и/или улучшения качества жизни данной группы пациентов. **Ключевые слова:** пародонтит, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы, иммуногистохимия, биопсия десны. **Для цитирования:** Казеко Л.А., Захарова В.А., Бенеш Ю.Д., Черствый Е.Д. Роль экспрессии тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в патогенезе и дифференциальной диагностике патологии пародонта. Вестник РАМН. 2023;78(3):213–226. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2041>

213

## Обоснование

Основная роль в деградации соединительной ткани и альвеолярного отростка кости при пародонтите принадлежит активированным ферментам клеток-хозяев [1], среди которых наиболее значимую группу представляют матриксные металлопротеиназы (ММПs). Выделяют два основных пути регуляции активности ММПs: протеолитическую активацию неактивных ферментов (pro-MMP) и взаимодействие с ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМPs).

ТИМPs представляют собой тканеспецифические эндогенные ингибиторы ММПs, дезинтегрин и металлопротеиназ с мотивами тромбоспондина (ADAMTS) [2], которые образуют прочные нековалентные комплексы с активным центром ММПs и снижают их активность в соотношении 1:1 [3]. ТИМPs объединены в семейство, состоящее из четырех гомогенных ферментов с при-

близительно сопоставимым потенциалом [3–5]. В последовательности генов всех четырех ТИМPs не выявлено большого сходства, что свидетельствует об уникальной биологической роли каждого из них. Все ТИМPs представлены двумя доменами, связанными между собой шестью дисульфидными связями: малым С-концевым и большим N-концевым, представляющим собой остаток Cys, который связывается с активным Zn<sup>2+</sup>-связывающим центром ММП в эквимолярном соотношении, вследствие чего и наблюдается ингибирование. С-концевой домен задействован в активации pro-MMP [3, 6].

ТИМР1 впервые был выделен на культуре человеческих фибробластов. ТИМР1 связывается с неактивным pro-MMP9, образуя комплекс, в котором ТИМР1 сохраняет способность ингибировать активность другого активного ММП через его N-концевой домен [7]. ТИМР1 широко синтезируется многими клетками и тканями организма, а транскрипция гена ТИМР1 индуцируется

провоспалительными цитокинами (IL-1, IL-6, OSM, LIF и TNF-α), TGF-β [7, 8]. TIMP1 играет важную роль в активации незрелых клеток пульпы для нормального дентиногенеза, его экспрессия повышается при воспалении и онкогенезе.

TIMP2 был впервые обнаружен при разработке техники обратной зимографии [9]. Y. De Clerck et al. [10] выделили этот белок из бычьей эндотелиальной клеточной культуры. TIMP2 ингибирует все MMPs, однако наиболее сильное ингибирующее действие он оказывает на MMP8 [11].

В 1990 г. N. Pavloff et al. идентифицировали TIMP3 [12]. Клоны TIMP3 человека и мыши были секвенированы S. Arpe et al. в 1992 г. [13]. TIMP3 является уникальным среди TIMPs млекопитающих по ингибированию более широкого ряда MMPs, включая несколько членов семейств ADAM и ADAMTS [9].

TIMP4 впервые был идентифицирован при клонировании [14], мРНК обнаружена в тканях сердца, в более низких концентрациях — в почках, плаценте, толстой кишке. TIMP4 сопоставим с TIMP2 в его способности связываться с pro-MMP2 [15] и способен ингибировать MMP1, 2, 3, 7, 9.

Все TIMPs не специфичны и способны ингибировать все известные MMPs, хотя наблюдается определенная предпочтительность связывания (табл. 1) [16].

Разрушение пародонтальной связки и альвеолярной кости при пародонтите отражает относительную сверхэкспрессию MMPs по отношению к TIMPs и может быть

уменьшено при восстановлении этого баланса. Показано, что ингибирование экспрессии или активности MMPs или увеличение экспрессии TIMPs может снизить скорость разрушения тканей при пародонтите [17]. Согласно данным E. Mouzakiti et al. [18], на фоне лечения пародонтита значительно увеличивалась экспрессия TIMP1 и уменьшилось соотношение MMPs/TIMP1. Экспрессия TIMP1 у пациентов с болезнями пародонта сразу после лечения была выше таковой у здоровых пациентов [18], и уровни TIMP1, TIMP2 постепенно снижались после терапии болезней пародонта [19].

Научными исследованиями доказано, что TIMP1, 2 и 3 участвуют в формировании эмбриональной кости [20, 21], а TIMP1 и 2 [22] — и в постнатальном развитии костей. Установлено, что остеобласты и остециты экспрессируют TIMP1, 2 и 3 [20–22]. Согласно данным K. Hatori et al. [23], MMPs и TIMPs могут играть ключевую роль в постнатальном аппозиционном формировании кости и созревании костного матрикса посредством ремоделирования молекул внеклеточного матрикса. Дальнейшее изучение этого вопроса актуально для понимания биологической интеграции искусственного материала с костью для клинических целей, например восстановления костных дефектов искусственными заменителями, в том числе при патологии пародонта и установке дентальных имплантатов.

Баланс MMPs и TIMPs имеет решающее значение для разрушения соединительнотканного матрикса как при физиологических, так и при патологических со-

L.A. Kazeko<sup>1</sup>, V.A. Zakharava<sup>2</sup>, J.D. Benesh<sup>1</sup>, E.D. Cherstvoy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Minsk District, Minsk Region, Republic of Belarus

## Significance of Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases Expression in Pathogenesis and Differential Diagnosis of Periodontal Pathology

**Background.** The balance of metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) is crucial for the manifestation and progression of periodontal diseases and is one of the promising areas of scientific research in terms of developing methods for selective inhibition of MMPs.

**Aims** — to determine the significance of TIMP1 and TIMP2 expression parameters in gingival biopsies to identify the type of periodontitis at the stage of disease manifestation. **Methods.** A prospective study with parallel inclusion of patients with different forms of periodontitis in the compared groups was performed. The object of this study were patients with various forms of periodontitis. Pathological examination with morphometric analysis of TIMPs expression and subsequent statistical data analysis was performed using AperioImageScope v12.4.0.5043, Statistica 10.0, MedCalc19.6. **Results.** The study included 67 patients with aggressive (AgP, Grade C, n = 19), chronic simplex (CSP, Grade B, n = 10) and chronic complex (CCP, in the presence of occlusal trauma, Grade B, n = 38) periodontitis and 15 conditionally healthy patients (control group). The expression of TIMP1 and TIMP2 was detected with variable intensity both in the epithelium and in the stroma of the gingiva, and was significantly higher in periodontitis groups compared with the control group ( $Me_{TIMP1/2} = 32\%/70\%$ ). Parameters of TIMP1 and TIMP2 expression had no significant differences in the groups with AgP ( $Me_{TIMP1/2} = 84\%/98\%$ ) and CCP ( $Me_{TIMP1/2} = 83\%/94\%$ ), except for higher parameters of the positivity of epithelial expression of TIMP2 ( $U = 61\ 372; p < 0.05$ ) and lower levels of intensity of its expression in AgP ( $Me_{AgP/CCP} = 180/171; U = 56\ 491; p < 0.001$ ). Correlation analysis revealed an inverse relationship of TIMPs expression parameters with those MMPs, including those most significant for the development of AgP — MMP1 ( $\rho = -0.40$ ), MMP8 ( $\rho = -0.34$ ), and MMP14 ( $\rho = -0.24$ ). ROC analysis established acceptable informativeness of all studied parameters of total expression and positivity of epithelial expression of TIMP1, as well as positivity of total expression and intensity of epithelial expression of TIMP2 to distinguish between aggressive and chronic forms of periodontitis at the stage of disease manifestation. **Conclusion.** Our results show an increase in the expression of TIMP1 and TIMP2 in various forms of periodontitis and an inverse relationship with the MMPs inhibited by them. This complements both the fundamental knowledge of the development and progression of periodontal pathology and may have applied significance in terms of using the studied TIMP1 and TIMP2 expression criteria to establish the aggressive course of periodontitis already at the stage of disease manifestation, which will allow to individualize treatment, prevent or slow down tooth loss in order to preserve and/or improve the quality of life of this patient group.

**Keywords:** periodontitis, tissue inhibitor of metalloproteinases, immunohistochemistry, gingival biopsies

**For citation:** Kazeko LA, Zakharava VA, Benesh JD, Cherstvoy ED. Significance of Tissue Inhibitors of Matrix Metalloproteinases Expression in Pathogenesis and Differential Diagnosis of Periodontal Pathology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(3):213–226. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2041>

Таблица 1. Предпочтительное ингибирование MMPs известными TIMPs

| MMPs  | TIMPs               | Источник [16]  |
|-------|---------------------|--|
| MMP1  | TIMP4               | Radomski et al. (2002)   |
| MMP2  | TIMP2, TIMP3, TIMP4 | Chowdhury et al. (2015); Suomela et al. (2001); Radomski et al. (2002) |
| MMP7  | TIMP1, TIMP4        | Bourboullia, Stetler-Stevenson (2010); Radomski et al. (2002)          |
| MMP8  | TIMP1               | Hästbacka et al. (2015)  |
| MMP9  | TIMP1, TIMP3, TIMP4 | Mittal et al. (2016); Suomela et al. (2001); Radomski et al. (2002)    |
| MMP12 | TIMP1               | Suomela, et al. (2001)   |
| MMP13 | TIMP3               | Suomela, et al. (2001)   |
| MMP14 | TIMP2, TIMP4        | Itoh (2015); Radomski, et al. (2002)                                   |

стояниях. Поэтому по-прежнему сохраняет актуальность изучение взаимосвязи между MMPs и TIMPs как отражение особенностей течения и прогрессирования заболеваний пародонта. Дальнейшие научные исследования по разработке способов регулирования активности ферментов с селективным ингибирующим действием на MMPs и других членов семейства металлопротеиназ [6] могут помочь предупредить или замедлить частичную или полную потерю зубов и сохранить качество жизни пациентов с патологией пародонта.

**Цель исследования** — установить значение параметров экспрессии TIMP1 и TIMP2 в биопсийном материале десны для определения характера течения пародонтита на этапе манифестации заболевания.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено проспективное исследование с параллельным включением в сравниваемые группы пациентов с различными формами пародонтита.

### Критерии соответствия

При формировании групп исследования использовались критерии классификаций пародонтитов, приведенные в табл. 2.

#### Критерии включения:

- наличие быстро прогрессирующего (БПП, грейд С), хронического простого (ХПП, грейд В) и сложного (ХСП с окклюзионной травмой, грейд В) пародонтита;

- возраст — 18–60 лет (18–35 лет — для быстро прогрессирующего, 36–60 лет — для хронического простого и сложного пародонтита);
- лица мужского и женского пола;
- информированное согласие пациентов для проведения исследования.

#### Критерии исключения:

- отказ пациента от исследования;
- возраст пациентов до 18 лет и старше 60 лет;
- беременность или лактация (женщины);
- медицинский или психиатрический риск, нарушающий получение анамнестической информации;
- наличие острого инфекционного процесса челюстно-лицевой области;
- наличие тяжелой сопутствующей соматической и инфекционной патологии;
- остеопороз и хронические заболевания, связанные с риском его развития;
- прием медикаментов, влияющих на минеральную плотность костной ткани (при подозрении на быстро прогрессирующее течение пародонтита).

### Условия проведения

Клинико-инструментальное исследование и обследование пациентов с использованием лучевых методов диагностики проведено на 1-й кафедре терапевтической стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» на базе ГУ «Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника» и включало: оценку гигиены полости рта (ОНИ-S), тяжести воспаления десны (GI); определение глубины зондирования пародонтальных карманов и утери прикрепления (LA), рецессии

Таблица 2. Международные и региональные классификации пародонтитов, действующие в период формирования групп и проведения исследования

| 1999 Classification of Periodontitis | Клиническая классификация (региональная) 2002–2019   | МКБ-10   | 2018 AAP Periodontal Classification |
|--------------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| Chronic periodontitis                | Хронический пародонтит (K05.3):<br>сложный (с деструкцией периодонтальной связки и межальвеолярной кости с наличием вертикальной резорбции и окклюзионной травмы);<br>простой (с деструкцией периодонтальной связки и межальвеолярной кости с наличием горизонтальной резорбции) | K05.3 Хронический пародонтит:<br>БДУ;<br>сложный;<br>простой                   | Periodontitis Grade B               |
| Aggressive periodontitis             | Быстро прогрессирующий пародонтит (K05.4)  | В МКБ-10 форма быстро прогрессирующего пародонтита взрослых ошибочно не учтена | Periodontitis Grade C               |



десны, поражения фуркации, патологической миграции зубов, их подвижности, наличия окклюзионной травмы с регистрацией всех результатов обследования в пародонтальной карте; выполнение общего и биохимического анализа крови, анализа крови на тиреоидные гормоны и остеоденситометрии для исключения соматической патологии, влияющей на состояние пародонта; обследование с применением методов лучевой диагностики (панорамной рентгенографии или компьютерной томографии) для оценки уровня и характера резорбции костной ткани. Морфологический раздел выполнен на базе кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

**Продолжительность исследования**

Исследовался биопсийный материал десен пациентов с патологией пародонта, обратившихся за медицинской помощью в период 2018–2020 гг.

**Описание медицинского вмешательства**

Полость рта в области поражения и планируемой биопсии обрабатывалась антисептическим лекарственным средством с проведением инфильтрационной анестезии. Далее выполнялся кюретаж пародонтальных карманов с взятием инцизионной биопсии краевой десны в области медиального или дистального сосочков в участках максимального клинически определяемого поражения пародонта, включая боковую стенку пародонтального кармана, с использованием острых хирургических ножниц или скальпеля малого брюшистого № 15. Оптимальный размер биоптата не должен был быть менее 1,5 мм в толщину и 2–3 мм в высоту. Иссеченный участок десны переносился на полоску фильтровальной бумаги размером 2,0 × 5,0 см, которая складывалась в 3–4 слоя и перевязывалась 2–3 узлами шовного материала для удержания биоптата в расправленном состоянии с целью исключения его пространственной деформации и получения правильно ориентированных срезов для патогистологического исследования с погружением биопсийного материала в емкость с 10%-м раствором нейтрального формалина. Послеоперационная рана промывалась антисептическим лекарственным средством с последующим гемостазом компрессией и контрольным осмотром на следующий день.

**Исходы исследования**

Определение параметров экспрессии TIMP1 и TIMP2 с использованием программы AperioImageScope в биопсийном материале десен пациентов с различными формами пародонтита:

- позитивность (Positivity) — отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей × 100%;

- доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью (Nsg+р) — отношение числа позитивных пикселей с высокой и умеренной интенсивностью к общему числу позитивных и негативных пикселей × 100%;
- индекс интенсивности в иммунопозитивных участках (TIMPs\_index) — отношение суммы интенсивностей пикселей с высокой, средней и низкой интенсивностью к числу позитивных пикселей;
- общий индекс интенсивности ИГХ-реакции (TIMPs\_INDEX) — отношение суммы интенсивностей негативных и позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей.

**Методы регистрации исходов**

Биопсийный материал десен дегидратировался в спиртах восходящей концентрации при помощи тканевого процессора, заключался в парафин с ориентацией плоскости биопсийного среза перпендикулярно плоскости среза парафинового блока с использованием заливочного центра с наличием «холодной точки» для правильной его ориентации. Из блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 2,5 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином и заключались в «канадский бальзам» или аналогичную среду, покрывались покровным стеклом.

Оценке подлежали выраженность и состав воспалительной инфильтрации в сосочковом и сетчатом слоях десны, наличие межэпителиальных лейкоцитов, наличие некроза или гипертрофии коллагеновых волокон, кровоизлияний, наличие и характер дистрофии в эпителиальном компоненте десны, ее эрозирование, десквамация эпителия, акантоз.

С парафиновых блоков наиболее информативных гистологических препаратов изготавливались срезы толщиной 2,5 мкм, которые после депарафинизации окрашивались с использованием иммуногистохимического метода (ИГХМ). Протоколы иммуногистохимического окрашивания с моноклональными антителами к TIMP1 и TIMP2 и характеристика выявленной экспрессии указаны в табл. 3.

В последующем выполнялось сканирование иммуногистохимических препаратов цифровым слайд-сканером MoticEasyScan с анализом полученных изображений при помощи AperioImageScope v. 12.4.0.5043. Проводилось выделение 9 случайных непересекающихся полей зрения (цифровое увеличение — ×20) с анализом иммуногистохимического окрашивания отдельно в эпителиальном и стромальном компоненте десны, а также полей, включающих в равной пропорции как эпителиальный, так и стромальный компонент (по 3 поля зрения). В рамках программного анализа экспрессии TIMPs в ткани десны интенсивность продуктов реакции диаминобензидина измерялась AperioImageScope автоматически и разделя-

**Таблица 3.** Ключевые особенности иммуногистохимического метода для выявления TIMP1 и TIMP2 в биопсийном материале десен пациентов с различными формами пародонтита

| Первичное антитело              | TIMP1   | TIMP2                |
|---------------------------------|---|----------------------|
| Происхождение антител           | Rabbit  | Mouse                |
| Демаскировочный буфер, рН       | рН = 9,0 125o 2'30''  | рН = 9,0 125o 2'30'' |
| Разведение                      | 1:50  | 1:800                |
| Время экспозиции хромогена, мин | 4   | 5                    |
| Позитивный контроль             | Предстательная железа   | Почка                |
| Характер экспрессии             | Гомогенное цитоплазматическое и мембранное окрашивание в коричневый цвет различной интенсивности лейкоцитов/гистиоцитов, эпителия десны, фибробластов, эндотелиоцитов (TIMP2) |                      |

лась на три уровня интенсивности и негативную реакцию. Результат программной оценки параметров позитивности и доли пикселей с высокой и умеренной экспрессией имел прямую взаимосвязь, а интенсивность экспрессии — обратную взаимосвязь с данными визуальной оценки.

### Этическая экспертиза

Этическая экспертиза проведена на заседании комитета по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета (протокол № 13 от 28 июня 2018 г.) с одобрением плана проведения и дизайна настоящего исследования и необходимости получения информированного согласия на обследование и лечение от каждого тематического пациента.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался, а определялся количеством пациентов, соответствующих установленным критериям включения и исключения.

**Методы статистического анализа данных.** Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, MedCalc 19.6. Поскольку распределение данных с использованием критерия Шапиро–Уилка ( $W$ ) в некоторых из групп отличалось от нормального, для анализа данных применены методы непараметрической статистики с вычислением медианы ( $Me$ ), интерквартильного ( $IQR$ ) и 95%-го доверительного интервалов, максимального и минимального значений. Сравнение независимых выборок по количественным признакам осуществляли с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA и определении критериев Краскела–Уоллиса ( $H$ ), Манна–Уитни ( $U$ -критерий) и хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Анализ взаимосвязи исследуемых параметров выполнен с использованием критерия Спирмена ( $\rho$ ). С целью решения задачи классификации пародонитов и оценки ее диагностической эффективности выполнен ROC-анализ с определением пороговых

значений и их операционных характеристик — диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС).

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Объектом исследования явились 67 пациентов с быстро прогрессирующим (грейд С,  $n = 19$ ), хроническим простым (грейд В,  $n = 10$ ) и хроническим сложным (при наличии окклюзионной травмы, грейд В,  $n = 38$ ) пародонитом и 15 условно здоровых пациентов (предимплантационные биопсии — группа контроля), которым было проведено клинично-инструментальное обследование и лечение с получением у каждого пациента информированного согласия. Патогистологическое исследование биопсийного материала десен пациентов с различными формами пародонтита не выявило статистически значимых различий между исследуемыми группами по оцениваемым признакам дистрофических изменений эпителия и собственной пластинки десны, состоянию коллагеновых волокон, наличию кровоизлияний, выраженности и составу воспалительной инфильтрации. Группы исследования были также сопоставимы по основным клинично-рентгенологическим параметрам за исключением данных панорамной и/или компьютерной томографии, при которой в группах быстро прогрессирующего и хронического сложного пародонтита статистически значимо чаще выявлялась вертикальная резорбция костной ткани I–II степени ( $p \leq 0,005$ ), а в группе хронического простого пародонтита преобладала горизонтальная резорбция I–II степени ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 4).

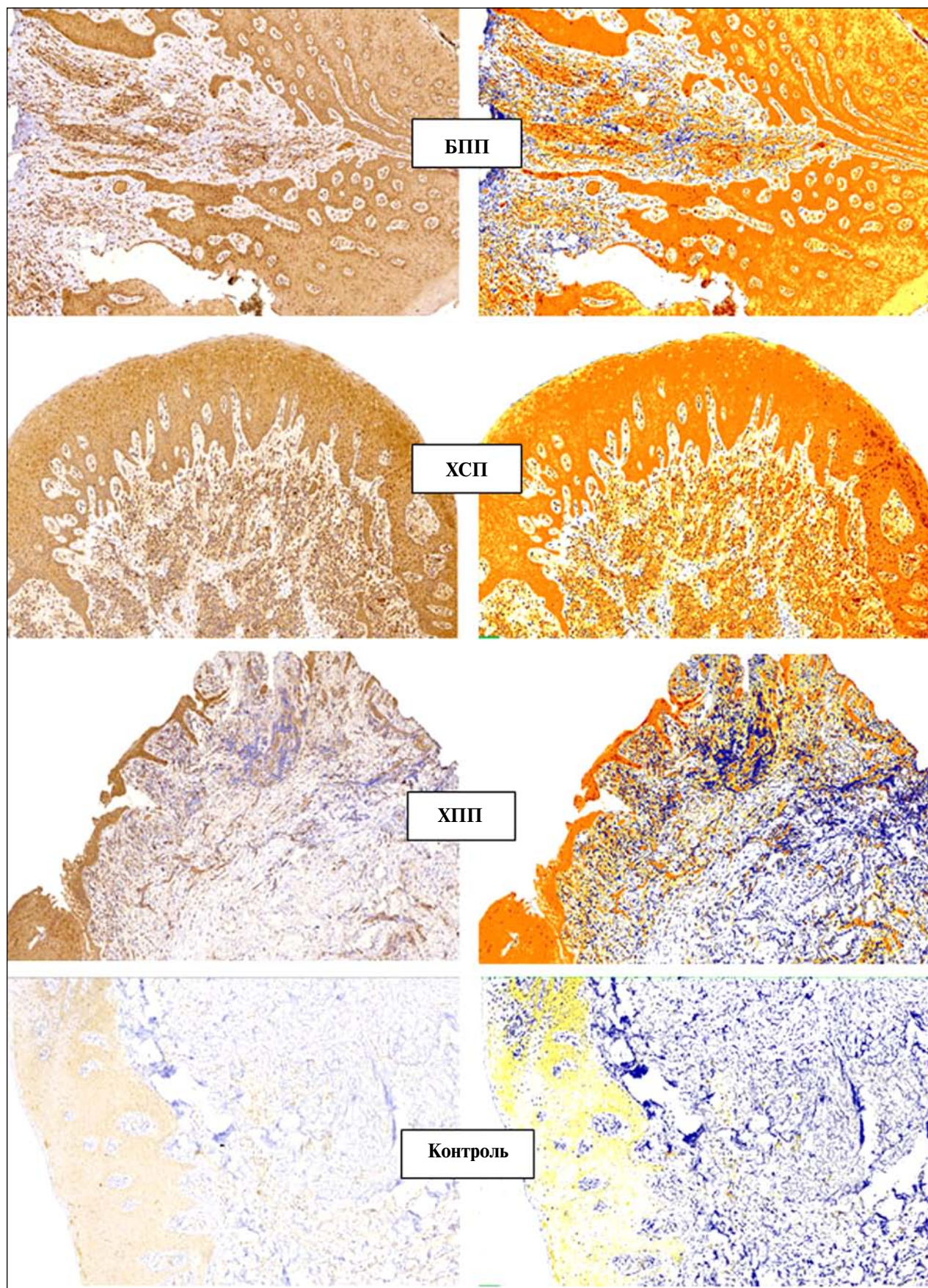
### Основные результаты исследования

Экспрессия TIMP1 и TIMP2 выявлялась с вариабельной позитивностью и интенсивностью в как в эпителии, так и в строме десны при различных формах пародонтита и в группе предимплантационных биопсий (рис. 1, 2, табл. 5).

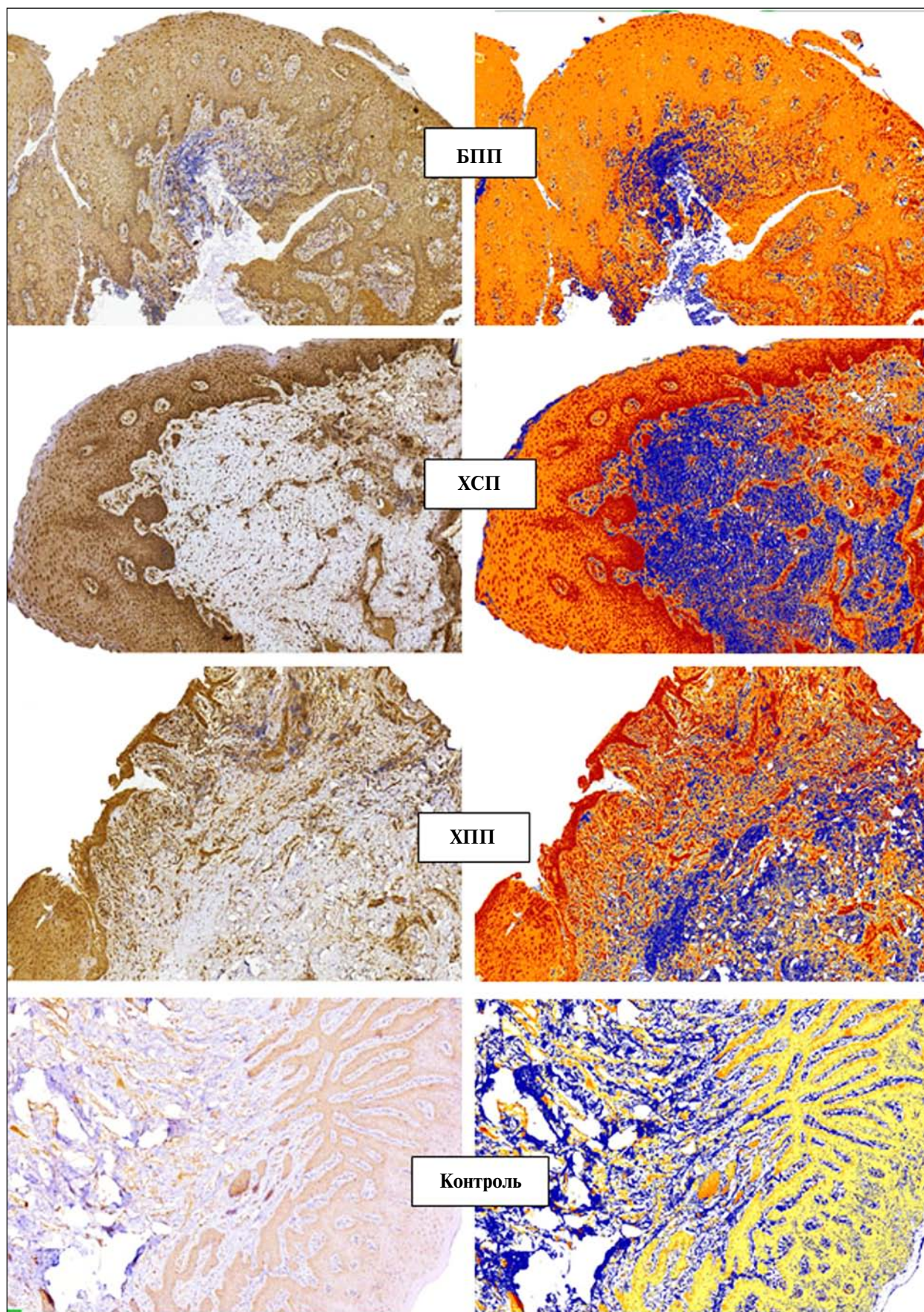
Таблица 4. Общая клинично-рентгенологическая характеристика обследуемых групп пациентов с патологией пародонта

| Признак*  | БПП <sub>1</sub> ,<br>грейд С | ХПП <sub>2</sub> ,<br>грейд В | ХСП <sub>3</sub> ,<br>грейд В | $p$ ( $\chi^2$ )   |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Число пациентов   | 19/67 (28)                    | 10/67 (15)                    | 38/67 (57)                    |  |
| <i>Клинические признаки</i>   |                               |                               |                               |  |
| Пародонтальные карманы, мм:   |                               |                               |                               |  |
| • 4–5   | 12/19 (63)                    | 6/10 (60)                     | 25/38 (66)                    | NA   |
| • $\geq 6$  | 7/19 (37)                     | 4/10 (40)                     | 13/38 (34)                    | NA   |
| Утрата прикрепления:  |                               |                               |                               |  |
| • LA I  | 13/19 (68)                    | 6/10 (60)                     | 26/38 (68)                    | NA   |
| • LA II   | 6/19 (32)                     | 4/10 (40)                     | 12/38 (32)                    | NA   |
| Рецессия десны  | 10/19 (53)                    | 6/10 (60)                     | 23/38 (61)                    | NA   |
| Поражение фуркации I–II степени                                       | 3/19 (16)                     | 2/10 (20)                     | 7/38 (18)                     | NA   |
| Подвижность зубов I–II степени  | 2/19 (11)                     | 1/10 (10)                     | 5/38 (13)                     | NA   |
| <i>Данные панорамной рентгенографии и/или компьютерной томографии</i> |                               |                               |                               |  |
| Резорбция костной ткани I–II степени:                                 |                               |                               |                               |  |
| • горизонтальная  | 5/19 (26)                     | 7/10 (70)                     | 8/38 (21)                     | $p_{1-2} = 0,046$  |
| • вертикальная  | 13/19 (68)                    | 1/10 (10)                     | 28/38 (74)                    | $p_{2-3} = 0,006$<br>$p_{1-2} = 0,005$<br>$p_{2-3} = 0,0004$ |

Примечание. БПП — быстро прогрессирующий пародонтит; ХПП — хронический простой пародонтит; ХСП — хронический сложный пародонтит; \* — показатели (номинативные данные — абсолютные числа и доли, %).



**Рис. 1.** Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к TIMP1 в биопсийном материале десен пациентов с различными формами пародонтита ( $\times 200$ ) (хромоген — DAB, контролокрашивание гематоксилином Майера) и результат работы алгоритма positive pixel count программы ArgeoImageScore: БПП — быстро прогрессирующий пародонтит; ХСП — хронический сложный пародонтит; ХПП — хронический простой пародонтит



**Рис. 2.** Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к TIMP2 в биопсийном материале десен пациентов с различными формами пародонтита ( $\times 200$ ) (хромоген — DAB, контролокрашивание гематоксилином Майера) и результат работы алгоритма positive pixel count программы AperioImageScore: БПП — быстро прогрессирующий пародонтит; ХСП — хронический сложный пародонтит; ХПП — хронический простой пародонтит

**Таблица 5.** Параметры экспрессии TIMP1 и TIMP2 в биопсийном материале десен пациентов с различными формами пародонтита

|                         | Контроль       | БПП, грейд С    | ХПП, грейд В     | ХСП, грейд В     |
|-------------------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|
| <b>TIMP1 — Me (IQR)</b> |                |                 |                  |                  |
| eTIMP1_Positivity       | 32 (8:57)      | 84 (55:97)      | 61 (38:82)       | 83 (61:95)       |
| eTIMP1_Nsr+p            | 0,4 (0,1:1)    | 7,9 (0,9:88)    | 2,16 (0,37:11,3) | 14 (2:53)        |
| eTIMP1_index            | 210 (207:213)  | 188 (144:208)   | 198 (188:213)    | 185 (167:200)    |
| eTIMP1_INDEX            | 207 (205:211)  | 188 (147:208)   | 201 (185:210)    | 185 (167:202)    |
| sTIMP1_Positivity       | 5 (3:7)        | 15 (6:44)       | 4,5 (3:11,5)     | 16 (8:31)        |
| sTIMP1_Nsr+p            | 0,25 (0,1:0,5) | 4 (0,5:24)      | 0,6 (0,07:2,99)  | 3,5 (1,39:10,8)  |
| sTIMP1_index            | 205 (202:207)  | 188 (164:201)   | 200 (188:208)    | 187 (178:196)    |
| sTIMP1_INDEX            | 201 (198:203)  | 191 (169:199)   | 197 (190:202)    | 186 (177:196,5)  |
| allTIMP1_Positivity     | 20 (5:32)      | 49 (21:77,5)    | 20,7 (12:26)     | 42 (26:59)       |
| allTIMP1_Nsr+p          | 0,6 (0,2:0,5)  | 26 (0,5:60,1)   | 1,66 (0,3:2,9)   | 13 (1,1:13,8)    |
| allTIMP1_index          | 209 (206:212)  | 178 (141:207)   | 204 (194:212)    | 187 (179:203)    |
| allTIMP1_INDEX          | 204 (201:206)  | 178 (151:204)   | 197 (188:205)    | 186 (178:200)    |
| <b>TIMP2 — Me (IQR)</b> |                |                 |                  |                  |
| eTIMP2_Positivity       | 70 (35:87,5)   | 98 (69,5:100)   | 99 (96:100)      | 94 (50:99)       |
| eTIMP2_Nsr+p            | 5,1 (1,0:17,5) | 89,6 (4:98,8)   | 97,8 (87:99,2)   | 89,8 (27,4:98,7) |
| eTIMP2_index            | 196 (186:201)  | 151 (127:200)   | 129 (118:141)    | 142 (120:165)    |
| eTIMP2_INDEX            | 196 (188:202)  | 151 (127:203)   | 130 (118:141)    | 143 (120:170)    |
| sTIMP2_Positivity       | 15 (10:22)     | 29,5 (10:57)    | 42,5 (28,5:58,5) | 28,5 (9:53,5)    |
| sTIMP2_Nsr+p            | 4 (1,7:7,2)    | 15,2 (1,7:30,5) | 21,7 (12,6:34,1) | 14,1 (3,5:31,2)  |
| sTIMP2_index            | 189 (182:193)  | 169 (156:195)   | 166 (154:175)    | 167 (156:180)    |
| sTIMP2_INDEX            | 193 (189:195)  | 180 (167:198)   | 175 (166:184)    | 171 (161:179)    |
| allTIMP1_Positivity     | 42 (16,5:59,5) | 60,3 (48:82)    | 77 (73:82)       | 54 (29,5:76,5)   |
| allTIMP1_Nsr+p          | 10 (1,5:15,2)  | 42,5 (2,9:69,2) | 64,8 (60:68)     | 43,7 (20:66,7)   |
| allTIMP1_index          | 192 (187:199)  | 159 (131:201)   | 134 (128:138)    | 148 (131:162)    |
| allTIMP1_INDEX          | 193 (188:199)  | 165 (144:201)   | 145 (140:149)    | 153 (139:167)    |

Имела место тенденция к повышению позитивности и интенсивности эпителиальной экспрессии TIMP1, а также интенсивности стромальной экспрессии данного маркера в направлении от предимплантационных биопсий (группы контроля) к хроническому простому пародонтиту (грейд В) с наибольшей экспрессией данного маркера в группах быстро прогрессирующего (грейд С) и хронического сложного (грейд В) пародонтита. Параметры общей экспрессии, а также позитивности стромальной экспрессии TIMP1 не имели отличий в группах контроля и хронического простого пародонтита (грейд В) и статистически значимо возрастали в группах быстро прогрессирующего (грейд С) и хронического сложного (грейд В) пародонтита. Характер экспрессии TIMP1 в группах с быстро прогрессирующим течением (грейд С) и хроническим сложным (грейд В) пародонтитом не имел значимых различий ни по одному из изученных параметров экспрессии TIMP1 (рис. 3, см. табл. 5).

Результаты анализа экспрессии TIMP2 выявили похожие тенденции. Так, в группах пациентов с различным характером течения пародонтита отмечались значимо более высокие параметры позитивности и интенсивности экспрессии TIMP2 по сравнению с группой контроля (рис. 4, см. табл. 5). При этом уровни экспрессии возрастали в направлении от предимплантационных биопсий к быстро-

прогрессирующему (грейд С) и хроническому сложному (грейд В) пародонтиту и были наивысшими в группе пациентов с хроническим простым пародонтитом (грейд В), что подтверждается результатами парного сравнения групп.

Характер экспрессии TIMP2 в группах пациентов с быстро прогрессирующим (грейд С) и хроническим сложным (грейд В) пародонтитом не имел статистически значимых отличий по параметрам общей и стромальной позитивности экспрессии маркера. Одновременно в группе быстро прогрессирующего пародонтита (грейд С) отмечались более высокие параметры позитивности эпителиальной экспрессии TIMP2 и более низкие уровни интенсивности его общей, эпителиальной и стромальной экспрессии.

Выполненный ROC-анализ показал, что наиболее информативными параметрами экспрессии TIMP1 и TIMP2 в дифференциальной диагностике пародонтита, особенно на стадии манифестации заболевания, явились показатели общей и эпителиальной экспрессии:

- TIMP1 — позитивность и доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью общей экспрессии, позитивность эпителиальной экспрессии, общий индекс интенсивности и индекс общей интенсивности иммуногистохимической реакции в иммунопозитивных участках (рис. 5);

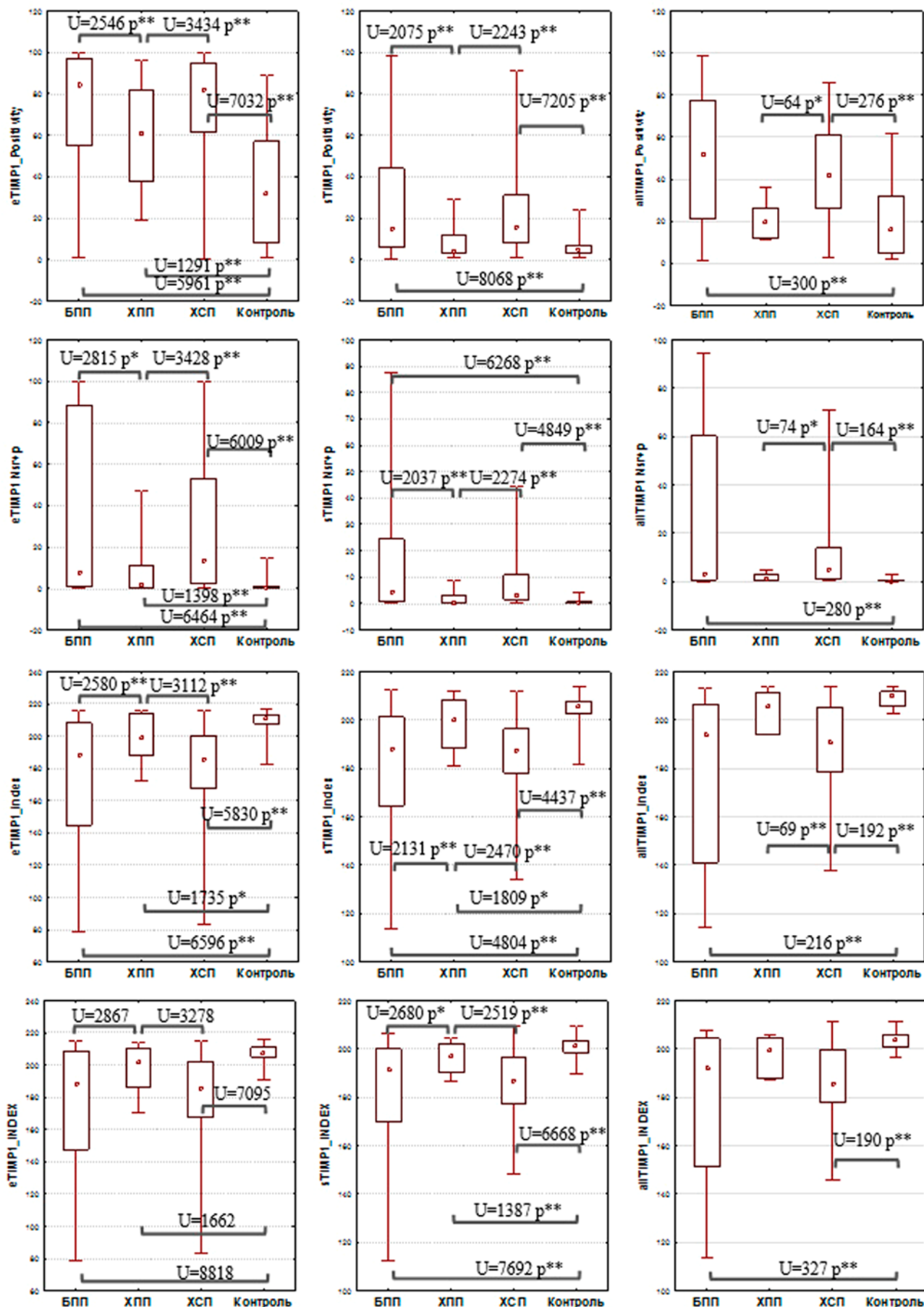


Рис. 3. Характер экспрессии TIMP1 в биопсийном материале десен пациентов с различными формами пародонтита

Примечание. Медиана — круг; □ 25–75% — I Мин–Макс; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

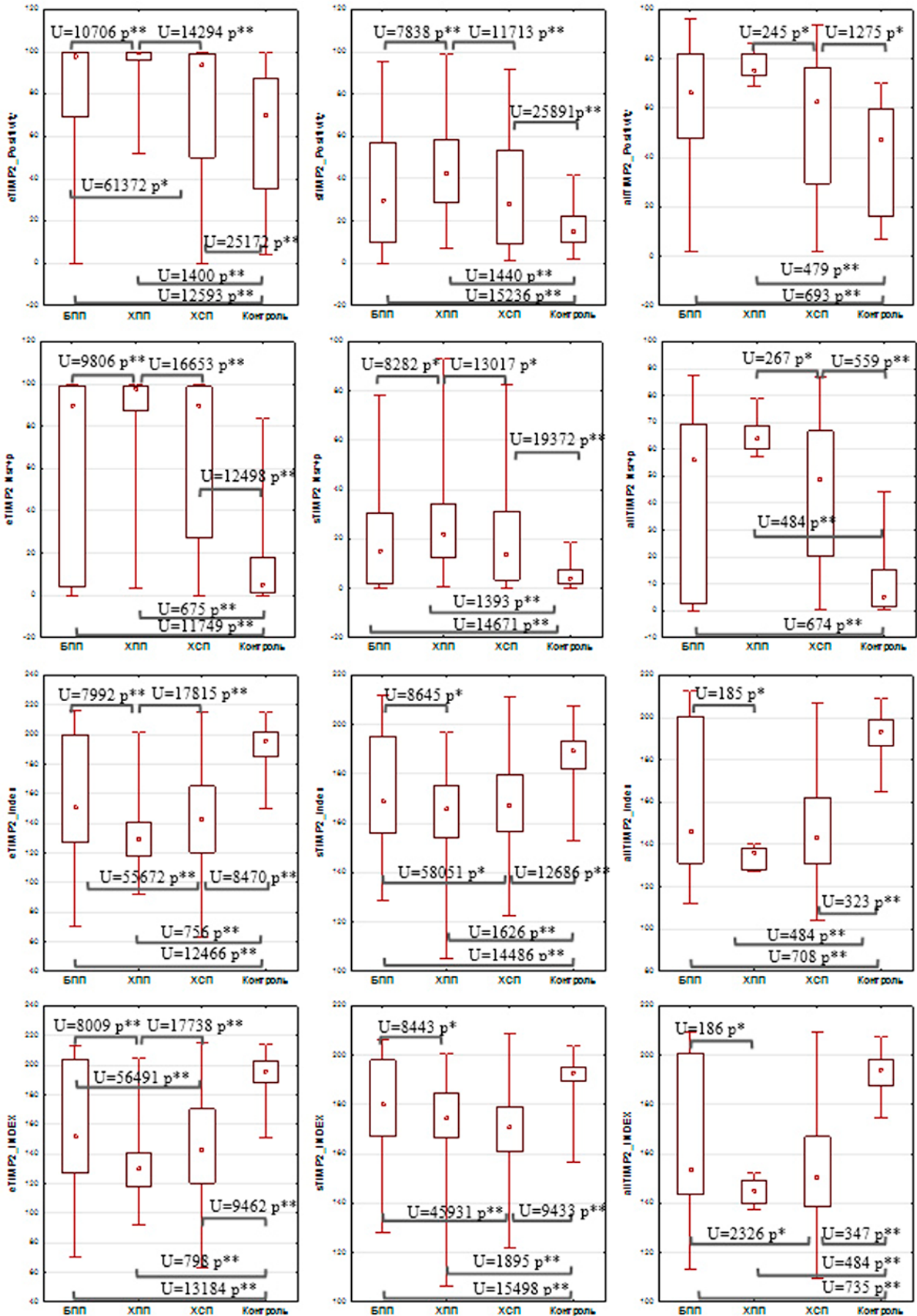


Рис. 4. Характер экспрессии TIMP2 в биопсийном материале десен пациентов с различными формами пародонтита

Примечание. Медиана – круг; □ 25–75% – I Мин–Макс; \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,001.

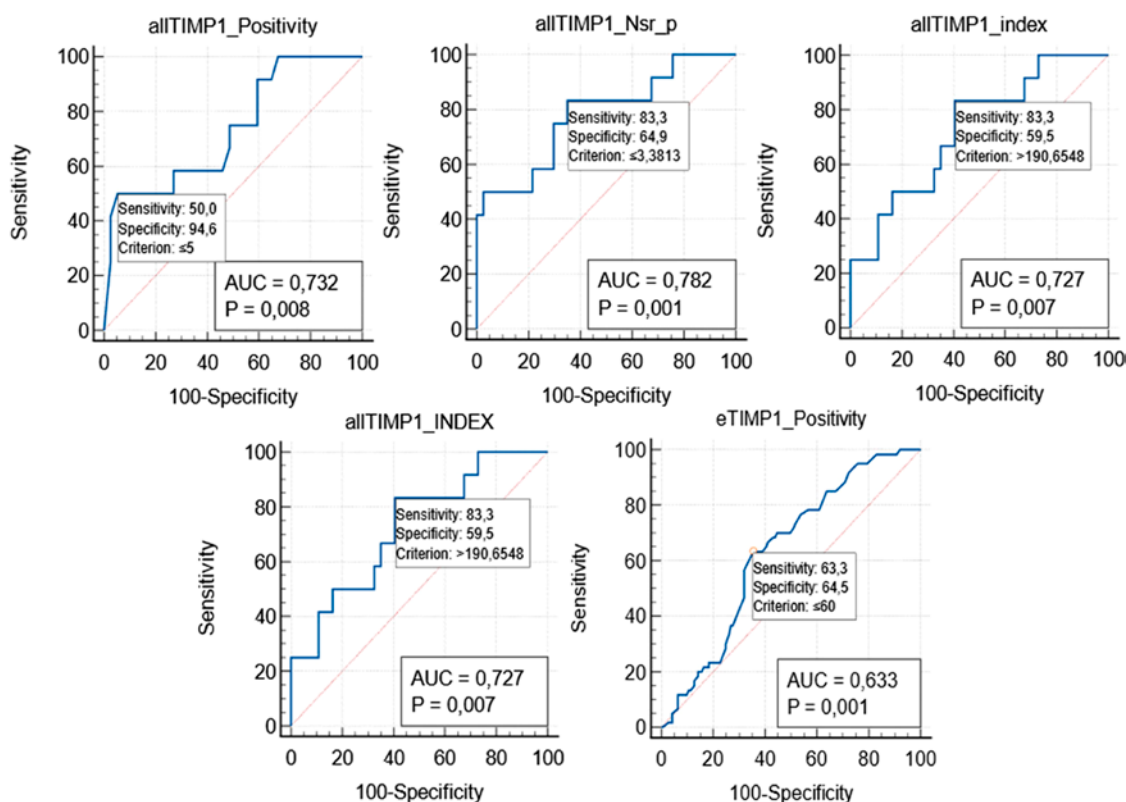


Рис. 5. Информативность показателей TIMP1 для дифференциальной диагностики быстро прогрессирующего (грейд С) с хронически-ми формами (грейд В) пародонтита

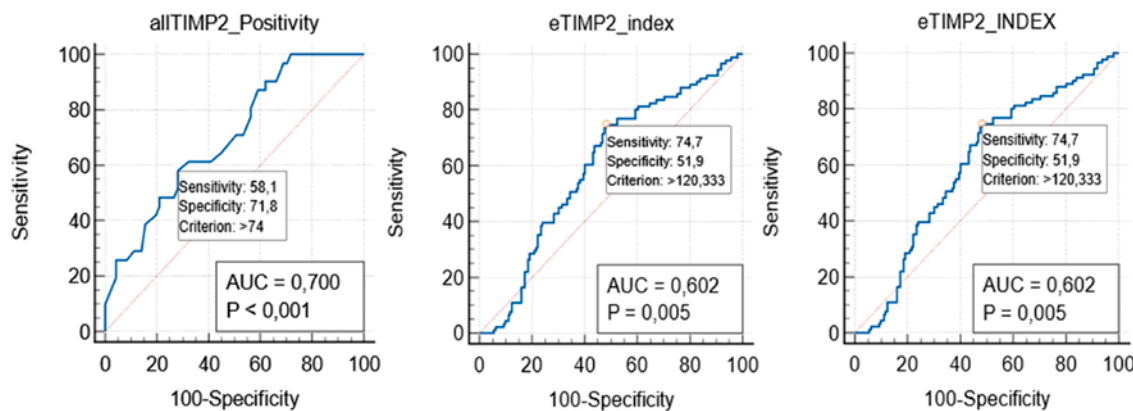


Рис. 6. Информативность показателей TIMP2 для дифференциальной диагностики быстро прогрессирующего (грейд С) с хронически-ми формами (грейд В) пародонтита

- TIMP2 — позитивность общей экспрессии, общий индекс интенсивности эпителиальной экспрессии и индекс интенсивности эпителиальной экспрессии в иммунопозитивных участках (рис. 6).

Проведенный корреляционный анализ параметров экспрессии TIMPs и изученных нами ранее MMPs [24] выявил обратную взаимосвязь параметров экспрессии TIMP1 с наиболее значимыми для быстро прогрессирующего течения пародонтита (грейд С) MMP1 ( $\rho = -0,40$ ), MMP8 ( $\rho = -0,34$ ), MMP13 ( $\rho = -0,46$ ), MMP14 ( $\rho = -0,24$ ) и прямую взаимосвязь с MMP9 ( $\rho = 0,37$ ). Характер экспрессии TIMP2 также обратно коррелировал с таковым MMP8 ( $\rho = -0,41$ ), MMP9 ( $\rho = -0,32$ ) и имел прямую взаимосвязь с экспрессией MMP1 ( $\rho = 0,32$ ), MMP2 ( $\rho = 0,37$ ), MMP13 ( $\rho = 0,39$ ), MMP14 ( $\rho = 0,36$ ),  $p < 0,05$ .

**Нежелательные явления**

Нежелательные явления в ходе проведения исследования не отмечены.

**Обсуждение**

Несмотря на то что основной функцией TIMPs является ингибирование MMPs, они могут принимать участие в транспортировке и стабилизации MMPs, а экспрессия самих TIMPs может зависеть от спектра и уровней экспрессии MMPs, образуя очень сложную многоуровневую систему регуляции [12]. Увеличение при воспалении экспрессии MMPs и относительно более низкие уровни экспрессии TIMPs инициируют деградацию коллагена соединительной ткани пародонта



и альвеолярного отростка кости. Большинство современных исследований в пародонтологии сконцентрировано на изучении MMPs и TIMPs в биологических жидкостях. Так, показано, что появление MMPs и TIMPs в слюне, десневой жидкости или сыворотке крови может свидетельствовать о прогрессировании заболевания [25], а избыточное количество продуктов распада коллагена в десневой жидкости и слюне может быть использовано для прогнозирования потери альвеолярной кости при пародонтите [26]. Преимуществом исследования биологических жидкостей является относительная простота и неизвзависность методов, а недостатком — невозможность с уверенностью исключить влияние на уровни MMPs и TIMPs системных заболеваний и некоторых нозологий местных заболеваний полости рта. В нашем исследовании анализ MMPs и TIMPs в биопсийном материале десны показывает истинные уровни их экспрессии и исключает неоднозначность трактовки полученных результатов.

### **Резюме основного результата исследования**

В рамках проведенного исследования показаны особенности экспрессии TIMP1 и TIMP2 и их взаимосвязь с уровнями экспрессии MMPs в биопсийном материале десен пациентов с различными формами пародонтита, а также установлены диапазоны с «точками отсечения» параметров экспрессии изученных TIMPs для выделения группы пациентов с быстро прогрессирующим течением пародонтита уже на стадии манифестации заболевания.

### **Обсуждение основного результата исследования**

Повышение уровней экспрессии TIMP1 и TIMP2 в биопсийном материале десен пациентов с патологией пародонта на фоне вариабельной экспрессии ингибируемых ими MMPs подтверждает роль данных биомолекулярных маркеров в развитии и скорости прогрессирования воспаления с дезорганизацией экстрацеллюлярного матрикса как тканей пародонта, так и альвеолярного отростка кости. При этом наиболее трудно дифференцируемый по клинко-рентгенологическим данным быстро прогрессирующий (грейд С) и хронический сложный (грейд В) пародонтит характеризовался практически сопоставимыми уровнями экспрессии изученных TIMPs, за исключением более высоких параметров позитивности эпителиальной экспрессии и более низкой интенсивности ее экспрессии TIMP2.

Аналогичных по дизайну исследований в литературе не обнаружено. Большинство из них касается в основном определения TIMPs в биологических жидкостях и имеет достаточно противоречивые результаты, в том числе об отсутствии различий [27, 28] и, наоборот, о более низких уровнях TIMP1 в слюне пациентов с пародонтитом (в целом или только хроническими формами) по сравнению со здоровыми людьми [29]. Результаты проведенного корреляционного анализа показали обратную взаимосвязь параметров экспрессии TIMPs с таковыми MMPs, в том числе с наиболее значимыми для развития быстро прогрессирующего характера течения пародонтита (грейд С) MMP1, MMP8 и MMP14, и согласуются с представлениями о патогенезе воспаления пародонта и данными других исследователей [30].

Также по-своему уникальными с точки зрения практического использования являются полученные параметры экспрессии TIMP1 и TIMP2 с целью классификации и определения скорости прогрессирования пародонтита на стадии первичной диагностики, среди которых наи-

более информативны все изученные параметры общей экспрессии и позитивность эпителиальной экспрессии TIMP1, а также позитивность общей экспрессии и интенсивность эпителиальной экспрессии TIMP2.

### **Ограничения исследования**

Немногочисленность групп обследования связана с относительно низкой частотой выявления отдельных форм патологии пародонта (в частности, быстро прогрессирующего пародонтита, грейд С), трудоемкостью и временными затратами на выполнение клинко-рентгенологических и морфологических исследований, а также стоимостью морфологического и иммуногистохимического исследования.

### **Заключение**

Полученные нами результаты позволяют уточнить некоторые аспекты патогенеза различных форм пародонтита, что дополняет фундаментальные знания в данной области медицины и может способствовать совершенствованию подходов к таргетной регуляции активности изученных молекул, а также обладают прикладным значением в части использования параметра экспрессии TIMP1 и TIMP2 для выделения группы пациентов с быстро прогрессирующим характером течения пародонтита (грейд С) уже на стадии манифестации заболевания. Все это может способствовать максимально ранней индивидуализации лечения пациентов, особенно молодого возраста с быстро прогрессирующим течением пародонтита (грейд С), с целью предупреждения или замедления потери зубов, а также сохранения и/или улучшения качества жизни данной группы пациентов.

### **Дополнительная информация**

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках проекта «Разработать и внедрить метод диагностики быстро прогрессирующего периодонтита, основанный на определении в тканях пародонта матриксных металлопротеиназ» 2018–2020 № ГР 20180436 подпрограммы «Внутренние болезни» государственной научнотехнической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» 2016–2020.

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

**Участие авторов.** Л.А. Казеко — разработка цели, концепции и дизайна исследования, набор пациентов в группы, их обследование и лечение, написание текста и утверждение финальной версии рукописи; В.А. Захарова — согласование концепции и дизайна исследования, статистическая обработка, обобщение данных, критический анализ и корректировка текста рукописи, формата представления полученных результатов; Ю.Д. Бенеш — поиск публикаций по теме, перевод их на русский язык, морфометрический анализ гистологических изображений, написание текста рукописи; Е.Д. Черствый — согласование и утверждение концепции и дизайна исследования, критический анализ и корректировка текста рукописи, формата представления полученных результатов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tatakis D, Kumar P. Etiology and Pathogenesis of Periodontal Diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):491–516. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2005.03.001>
2. Verma R, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical–biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem.* 2007;15(6):2223–2268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.011>
3. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* — 2019. — № 2. — С. 3–16. [Grigorkevich OS, Mokrov GV, Kosova LYu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2019;2:3–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>
4. Gupta S. Quantitative structure-activity relationship studies on zinc-containing metalloproteinase inhibitors. *Chem Rev.* 2007;107(7):3042–3087. doi: <https://doi.org/10.1021/cr030448t>
5. Maskos K. Crystal structures of MMPs in complex with physiological and pharmacological inhibitors. *Biochimie.* 2005;87(3–4):249–263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.11.019>
6. Cathcart JM, Cao J. MMP Inhibitors Past present and future. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2015;20(7):1164–1178. doi: <https://doi.org/10.2741/4365>
7. Whittaker M, Ayscough A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors – current status and future challenges. *Cell transmissions.* 2001;17(1):3–14.
8. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol.* 1997;74(2):111–122.
9. Herron GS, Banda MJ, Clark EJ et al. Secretion of metalloproteinases by stimulated capillary endothelial cells. II. Expression of collagenase and stromelysin activities is regulated by endogenous inhibitors. *J Biol Chem.* 1986;261(6):2814–2818.
10. De Clerck Y, Yean TD, Ratzkin BJ, et al. Purification and characterization of two related but distinct metalloproteinase inhibitors secreted by bovine aortic endothelial cells. *J Biol Chem.* 1989;264(29):17445–17453.
11. Kubota T, Matsuki Y, Nomura T, et al. In situ hybridization study on tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) mRNA-expressing cells in human inflamed gingival tissue. *J Periodontal Res.* 1997;32(5):467–472. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1997.tb00559.x>
12. Pavloff N, Staskus PW, Kishnani NS, et al. A new inhibitor of metalloproteinases from chicken: ChIMP-3. A third member of the TIMP family. *J Biol Chem.* 1992;267(24):17321–17326.
13. Apte S, Hayashi K, Seldin M, et al. Gene encoding a novel murine tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP), TIMP-3, is expressed in developing mouse epithelia, cartilage, and muscle, and is located on mouse chromosome 10. *Dev Dyn.* 1994;200(3):177–197. doi: <https://doi.org/10.1002/aja.1002000302>
14. Greene J, Wang M, Liu YE, et al. Molecular cloning and characterization of human tissue inhibitor of metalloproteinase 4. *J Biol Chem.* 1996;271(48):30375–30380. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.48.30375>
15. Bigg H, Shi Y, Liu Y, et al. Specific, high affinity binding of tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (TIMP-4) to the COOH-terminal hemopexin-like domain of human gelatinase A. *J Biol Chem.* 1997;272(24):15496–15500. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.24.15496>
16. Tokuhara C, Santesso M, Oliveira G, et al. Updating the role of matrix metalloproteinases in mineralized tissue and related diseases. *J Appl Oral Sci.* 2019;27:e20180596. doi: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0596>
17. Chang Y-Ch, Yang S-F, Lai Ch-Ch, et al. Regulation of matrix metalloproteinase production by cytokines, pharmacological agents and periodontal pathogens in human periodontal ligament fibroblast cultures. *J Periodontal Res.* 2002;37(3):196–203. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2002.00663.x>
18. Mouzakiti E, Pepelassi E, Fanourakis G, et al. Expression of MMPs and TIMP-1 in smoker and nonsmoker chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. *J Periodontal Res.* 2012;47(4):532–542. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01465.x>
19. Rathnayake N, Åkerman S, Klinge B, et al. Salivary biomarkers of oral health – a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2012;40(2):140–147. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12038>
20. Mattot V, Raes MB, Henriët P, et al. Expression of interstitial collagenase is restricted to skeletal tissue during mouse embryogenesis. *J Cell Sci.* 1995;108(2):529–535. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.108.2.529>
21. Chin JR, Werb Z. Matrix metalloproteinases regulate morphogenesis, migration and remodeling of epithelium, tongue skeletal muscle and cartilage in the mandibular arch. *Development.* 1997;124(8):1519–1530. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.124.8.1519>
22. Dew G, Murphy G, Stanton H, et al. Localisation of matrix metalloproteinases and TIMP-2 in resorbing mouse bone. *Cell Tissue Res.* 2000;299(3):385–394. doi: <https://doi.org/10.1007/s004419900166>
23. Hatori K, Sasano Y, Takahashi I, et al. Osteoblasts and osteocytes express MMP2 and -8 and TIMP1, -2, and -3 along with extracellular matrix molecules during appositional bone formation. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004;277(2):262–271. doi: <https://doi.org/10.1002/ar.a.20007>
24. Казеко Л.А., Захарова В.А., Анфиногенова Е.А., и др. Значение экспрессии матриксных металлопротеиназ в дифференциальной диагностике патологии пародонта // *Архив патологии.* — 2021. — Т. 83. — № 3. — С. 20–29. [Kazeko LA, Zakharava VA, Anfinogenova EA, et al. The significance of the expression of matrix metalloproteinases in the differential diagnosis of periodontal diseases. *Arkhiv Patologii.* 2021;83(3):20–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/patol20218303120>
25. Soell M, Elkaim R, Tenenbaum H. Cathepsin C, matrix metalloproteinases, and their tissue inhibitors in gingiva and gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J Dent Res.* 2002;81(3):174–178.
26. Taba M, Kinney J, Kim A, et al. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):551–571. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2005.03.009>
27. Balogun AO, Taiwo JO, Opeodu OI, et al. Impact of Non-Surgical Periodontal Therapy on the Salivary Levels of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 (TIMP-1) in Patients with Chronic Periodontitis: A Third World Experience. *Open Journal of Stomatology.* 2021;11:197–207. doi: <https://doi.org/10.4236/ojst.2021.115017>
28. de Brouwer P, Bikker FJ, Brand HS, et al. Is TIMP-1 a biomarker for periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J Periodont Res.* 2021;57(2):235–245. doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12957>
29. Bostanci N., Mitsakakis K., Afacan B, et al. Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. *Sci Rep.* 2021;11(1):6406. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85120-w>
30. Pozo P, Valenzuela MA, Melej C, et al. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J Periodontal Res.* 2005;40(3):199–207. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2005.00786.x>

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Захарова Виктория Алексеевна**, к.м.н., доцент [*Viktoryia A. Zakharava*, MD, PhD, Associate Professor];  
адрес: Республика Беларусь, 223040, аг. Лесной, Минский район, Минской области [address: 223040, Lesnoy, Minsk District, Minsk Region, Republic of Belarus]; e-mail: zakharava.vikt@gmail.com, SPIN-код: 6638-7980,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2050-9800>

**Казеко Людмила Анатольевна**, к.м.н., доцент [*Ludmila A. Kazeko*, MD, PhD, Associate Professor];  
e-mail: 1kaf.terstom@gmail.com, SPIN-код: 7607-7910, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0821-0366>

**Бенеш Юлия Дмитриевна**, ассистент [*Julia D. Benesh*, assistant]; e-mail: julia.benesh@gmail.com, SPIN-код: 8744-8970,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3207-9203>

**Черствый Евгений Давыдович**, д.м.н., профессор [*Eugeny D. Cherstvoy*, MD, PhD, Professor];  
e-mail: patanat@bsmu.by, SPIN-код: 1350-0976, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2554-1431>

А.С. Панкратов<sup>1, 2</sup>, З.П. Гоциридзе<sup>3</sup>, С.И. Куршина<sup>3</sup>,  
А.В. Каралкин<sup>2</sup>, В.М. Гринин<sup>1</sup>, Л.У. Валиева<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Городская клиническая больница № 1, Москва, Российская Федерация

# Опыт использования стандартизованного алгоритма оперативного лечения пациентов с переломами нижней челюсти

**Обоснование.** В последние десятилетия в клиническую практику были внедрены новые оперативные технологии лечения больных с переломами нижней челюсти. Однако частота развития осложнений по-прежнему остается высокой, практически не отличаясь от значений 30-летней давности. По данным Стоматологической ассоциации России, частота развития осложнений составляет 15–19%. Вероятно, изменить сложившуюся ситуацию для широкой клинической практики может внедрение правил, регламентирующих вопросы применения новых методов лечения. **Цель исследования** — на значительном клиническом материале оценить эффективность применения алгоритма хирургического лечения больных с переломами нижней челюсти, разработанного на основе клинических наблюдений и биомеханических исследований. **Методы.** Проведено ретроспективное изучение за трехлетний период медицинских карт стационарных больных с переломами нижней челюсти и их осложнениями, в оперативном лечении которых использовали хирургический алгоритм, разработанный авторами. **Результаты.** Были изучены истории болезни 442 пациентов, удовлетворяющих критериям поиска. Исследуемая группа по составу входящих в нее пациентов отражает типичную картину для данного вида травмы, характерную для отечественной клинической практики. Частота развития послеоперационных осложнений составила 4,1% (из них сопровождающихся удлинением сроков лечения — 2%). **Заключение.** Результаты настоящей работы показали: частота развития осложнений у пострадавших с повреждениями нижней челюсти может быть значительно снижена за счет четкого соблюдения требований алгоритма, о чем свидетельствует ретроспективный анализ медицинской документации стационарных больных за трехлетний период, отражающий результаты лечения значительного количества больных. Полученные данные могут служить основанием для проведения соответствующих многоцентровых клинических испытаний.

**Ключевые слова:** нижняя челюсть, переломы, протоколы лечения, остеосинтез

**Для цитирования:** Панкратов А.С., Гоциридзе З.П., Куршина С.И., Каралкин А.В., Гринин В.М., Валиева Л.У. Опыт использования стандартизованного алгоритма оперативного лечения пациентов с переломами нижней челюсти. *Вестник РАМН.* 2023;78(3):227–233. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2128>

227

A.S. Pankratov<sup>1, 2</sup>, Z.P. Gotsiridze<sup>3</sup>, S.I. Kurshina<sup>3</sup>, A.V. Karalkin<sup>2</sup>, V.M. Grinin<sup>1</sup>, L.U. Valieva<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

## Experience in a Standardized Algorithm for Surgical Treatment of Patients with Mandibular Fractures

**Background.** In recent decades, new surgical technologies for the treatment of patients with mandibular fractures have been introduced into clinical practice. However, the incidence of complications still remains high, practically not differing from the values 30 years ago. According to the Russian Dental Association, the incidence of complications is 15–19%. Probably, the introduction of rules governing the use of new methods of treatment can change the current situation for general clinical practice. **Aims** — to evaluate the effectiveness of the algorithm for the surgical treatment of patients with mandibular fractures, developed on the basis of clinical observations and biomechanical studies, based on significant clinical material. **Methods.** A retrospective study over a 3-year period of medical records of inpatients with mandibular fractures and their complications was carried out, in the surgical treatment of which, in the conditions of the basic clinic, the surgical algorithm developed by the authors was used. **Results.** Case histories of 442 patients who met the search criteria were examined. In terms of the composition of the patients included in the study group, it reflects a typical picture for this type of injury, which is typical for domestic clinical practice. The incidence of postoperative complications was 4.1% (of which accompanied by a prolongation of treatment — 2% of cases). **Conclusion.** The results of this work showed that the real percentage of complications in patients with injuries of the lower jaw can be significantly reduced due to strict compliance with the requirements of the algorithm, which was shown by a retrospective analysis of medical records of inpatients over a three-year period, reflecting the results of treatment of a significant number of patients. The data obtained can serve as the basis for appropriate multicenter clinical trials.

**Keywords:** mandible, fractures, osteosynthesis, clinical recommendations

**For citation:** Pankratov AS, Gotsiridze ZP, Kurshina SI, Karalkin AV, Grinin VM, Valieva LU. Experience in Using a Standardized Algorithm for Surgical Treatment of Patients with Mandibular Fractures. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(3):227–233. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2128>

## Обоснование

Травмы челюстно-лицевой области по-прежнему представляют серьезную проблему здравоохранения [1, 2], составляя 6–16% в общей структуре травматизма [3]. Среди пациентов стационаров челюстно-лицевой хирургии в Российской Федерации пострадавшие с травмой составляют до 30–38% [4]. Наиболее распространены переломы нижней челюсти, на долю которых приходится до 80% всех повреждений костей лицевого скелета [3–6].

Общая концепция оказания медицинской помощи больным с переломами нижней челюсти радикально менялась на протяжении последних десятилетий. В конце 1980-х — начале 1990-х годов господствовало сдержанное отношение к проведению оперативных вмешательств у этой категории пострадавших в связи с высоким риском развития осложнений, прежде всего воспалительного характера. Это ярко демонстрируют распространенные цитаты тех лет: «Переломы челюстей — случай, при котором показана минимальная врачебная интервенция» [7]; «Применение оперативных методов лечения оправдано лишь тогда, когда преимущества остеосинтеза превосходят его биологические недостатки» [8]. Тем не менее частота развития осложнений была достаточно высокой, доходя, по некоторым литературным данным, до 41% [9]. Только травматический остеомиелит наблюдался в 10–12% случаев [8].

В последующем показания к хирургическому лечению были существенно расширены за счет внедрения в клиническую практику новых оперативных технологий остеосинтеза. Тем не менее частота развития осложнений по-прежнему остается достаточно высокой, достигая порой 37% [10–14]. Согласно клиническим рекомендациям «Перелом нижней челюсти», утвержденным постановлением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая ассоциация России» от 19 апреля 2016 г. № 13, Стоматологическая ассоциация России приняла клинический протокол ведения больных с переломами нижней челюсти, в котором общее количество осложнений при этом виде травмы составляет 15% (включая так называемые ятрогенные). При открытом переломе этот показатель уже равен 19% [15].

Фактически приведенные данные не отличаются от тех, которые отмечались четверть века назад. Соответственно, напрашивается вывод о том, что новые оперативные технологии не оправдали возлагавшихся на них надежд в условиях массового клинического применения, не позволив реально повысить эффективность лечения данной категории больных.

В нашей предшествующей публикации [16] были представлены данные ретроспективного анализа причин развития осложнений после использования современных технологий остеосинтеза в лечении 88 соматически здоровых пациентов с переломами нижней челюсти. Из них в лечении 55 человек были нарушены требования соответствующих оперативных технологий. Это составило 62,5% наблюдений в данном исследовании, т.е. большинство случаев. К таким нарушениям относятся: игнорирование силовых линий остеосинтеза при наложении пластин; установка недостаточного количества фиксирующих винтов; использование мини-пластин при наличии костного дефекта; повреждение корневой зубов и канала нижнего альвеолярного нерва; потеря стабильности положения винта в кости под действием функциональной нагрузки; дизокклюзии вследствие неадекватного сопоставления фрагментов нижней челюсти, что может маскироваться

плоскостным характером изображения на послеоперационных рентгенограммах. Кроме того, было выявлено, что среди оставшихся 33 человек у 21 больного (25,6% общего числа исследуемых больных) был использован только один наконечный фиксатор при переломах в области угла или тела нижней челюсти при отсутствии зубов на одном из отломков. Это согласуется с концепцией M. Champy et al. [17], однако, на наш взгляд, не обеспечивает достаточной стабильности фиксации. В случаях когда подвижность фрагментов нижней челюсти, подвергающихся постоянному воздействию произвольных или непроизвольных сокращений жевательных мышц, сохраняется, вглубь костной раны «подсасывается» ротовая жидкость, содержащая патогенную микрофлору. Соответственно, результат лечения в первую очередь будет зависеть от того, достигнута или не достигнута адекватная стабильность костных отломков.

На основании полученных данных нами сформулирована рабочая гипотеза о том, что точное соблюдение требований хирургического алгоритма, разработанного для достижения необходимой стабильности фиксации фрагментов нижней челюсти, позволит реально сократить частоту развития осложнений в послеоперационном периоде в условиях его применения в широкой клинической практике. **Цель работы** — проверка настоящей гипотезы.

## Методы

### Дизайн исследования

Произведено ретроспективное изучение историй болезни пациентов, находившихся на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (клиническая база кафедр) в течение трехлетнего периода, которым выполняли оперативные вмешательства в связи с переломами нижней челюсти и их осложнениями, в различные сроки после получения травмы (сплошное ретроспективное исследование). В качестве осложнений рассматривали случаи развития воспалительного процесса в области повреждения, неправильно консолидированные переломы или случаи замедленной консолидации. У всех пациентов, включенных в исследование, применялись технологии наконечного остеосинтеза в соответствии с разработанным алгоритмом, основные положения которого описаны нами ранее [18].

### Критерии соответствия

**Показаниями к операции** являлись:

- неправильное положение костных фрагментов;
- замедленная консолидация отломков;
- противопоказания к использованию ортопедических методов фиксации (эпилепсия, психические заболевания и пр.).

**В настоящее исследование не включали** медицинские карты пациентов:

- с тяжелой сочетанной травмой, хирургическое вмешательство в челюстно-лицевой области у которых откладывалось на длительный срок;
- продолжительное время находившихся на лечении в реанимационных отделениях;
- перенесших инвазивные нейрохирургические и травматологические оперативные вмешательства;
- с сахарным диабетом, постоянно нуждающихся в проведении инсулинзамещающей терапии в высоких дозах;

- с гепатитами В, С, циррозом печени;
- с патологическими переломами нижней челюсти на фоне остеонекрозов различного происхождения.

### Условия проведения

Хирургическое лечение пациентов с переломами нижней челюсти, согласно исследуемому алгоритму, проводилось штатными сотрудниками — врачами отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова и сотрудниками Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), имеющими действующие сертификаты врача — челюстно-лицевого хирурга и стаж медицинской деятельности от 3 до 42 лет.

### Описание основных положений используемого алгоритма

При использовании мини-пластины располагали строго по силовым линиям с фиксацией монокортикальными, а во фронтальном отделе вдоль нижней линии — бикортикальными винтами, не менее двух на каждом из отломков. Кроме того, когда на одном из фрагментов нижней челюсти имелось недостаточное количество зубов, что не позволяло эффективно использовать назубные шинирующие конструкции, дополнительно устанавливалась мини-пластина по нижнему краю с фиксацией бикортикальными винтами, с выходом на 1–2 витка за пределы внутреннего кортикального слоя. При наличии протяженных дефектов в пределах как обеих, так и одной из кортикальных пластин применялись уже реконструктивные пластины с бикортикальными винтами. Если определялись выраженные атрофические изменения в боковых отделах тела нижней челюсти, то длину пластины подбирали таким образом, чтобы винты устанавливались в области угла и подбородочного выступа. Низкопрофильные мини- и микропластины использовали только как дополнительный метод фиксации при многооскольчатых переломах в целях закрепления осколков. В случае развития нагноения в зоне повреждения также применялся наkostный остеосинтез, который выполняли после купирования острых воспалительных явлений. Для получения гарантированного клинического результата назубные шинирующие конструкции снимали через 7–10 дней после операции. Наложение lag-винтов при расщепленных переломах осуществляли по общепринятым схемам. В процессе оперативного вмешательства использовались пластины производства «Конмет» (Россия), Le Forte (Южная Корея), DePuy Synthes (США).

### Продолжительность и исходы исследования

Наблюдение за пациентами в послеоперационном периоде осуществлялось ежедневно до момента их выписки из стационара и в дальнейшем — в условиях кабинета реабилитации больницы не реже одного раза в неделю на протяжении не менее 1–1,5 мес. Оценивались следующие клинические характеристики: наличие/отсутствие

подвижности костных отломков; выраженность болезненных ощущений в области перелома; состояние послеоперационной раны и окружающих ее мягких тканей; наличие/отсутствие воспалительных явлений, нарушений чувствительности; состояние прикуса и соседних с зоной повреждения зубов. По рентгенологическим данным оценивались правильность сопоставления костных фрагментов в двух проекциях и наличие/отсутствие деструктивных изменений кости. В качестве критерия успешного лечения считали правильное анатомическое положение костных отломков, регистрируемое при рентгенологическом исследовании в носолобной (переднезадней) и боковой проекциях, восстановление окклюзионных взаимоотношений, движений нижней челюсти в полном объеме при отсутствии клинических признаков подвижности фрагментов и воспалительных явлений. В качестве способов рентгеновского контроля использовались также ортопантомография челюстей и компьютерная томография.

### Этическая экспертиза

Проведение настоящего ретроспективного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (протокол № 13-20 от 28 мая 2020 года) и Локальным этическим комитетом ГБУЗ ГКБ № 1 имени Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы (протокол от 30 мая 2019 г. № 8-1).

229

### Результаты исследования

В ходе исследования были проанализированы истории болезни 442 пациентов, удовлетворяющих критериям поиска. Из них мужчин было 369 (83,5%), женщин — 73 (16,5%). Возраст больных — от 16 до 72 лет. Распределение больных в зависимости от возраста представлено в табл. 1.

Причиной возникновения повреждений в подавляющем большинстве случаев являлась бытовая травма (81,45%), вслед за ней с большим отрывом шли дорожно-транспортные происшествия (10,6%), на долю производственной травмы пришлось 5,2%, спортивной — 2,75%.

Всего у пациентов группы исследования было диагностировано 659 переломов нижней челюсти. У 217 (49,1%) из 442 человек было выявлено несколько линий переломов, у 225 (50,9%) они являлись одиночными. Оскольчатый характер переломов диагностирован у 50 (11,31%) пациентов.

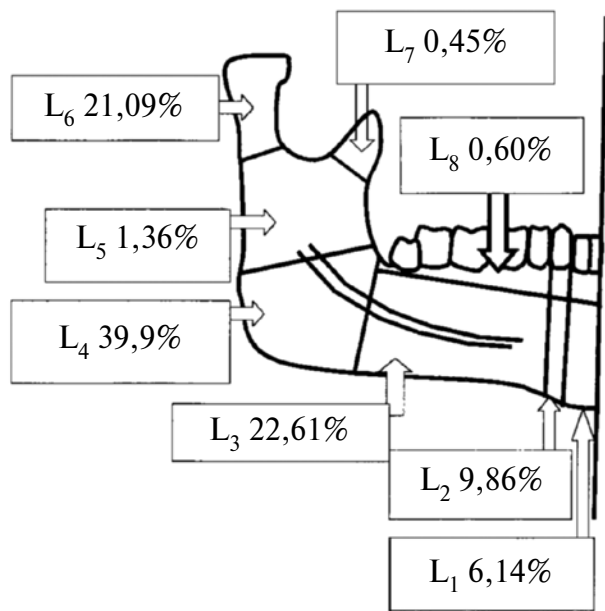
При анализе распределения линий переломов нижней челюсти в зависимости от локализации использовали международную классификацию АО/ASIF [19]. Полученные данные представлены в табл. 2 и проиллюстрированы на рис. 1. Наиболее часто повреждения располагаются в области угла нижней челюсти (сектор L<sub>4</sub>). Второе и третье места занимают соответственно боковые отделы тела

Таблица 1. Распределение больных с переломами нижней челюсти по возрасту

| Возрастная группа, лет | Количество пациентов в группе, абс. | Удельный вес по отношению к общему числу больных, % |
|------------------------|-------------------------------------|---|
| До 20                  | 27                                  | 6,11  |
| 20–29                  | 165                                 | 37,33   |
| 30–39                  | 132                                 | 29,86   |
| 40–49                  | 83                                  | 18,78   |
| Свыше 50               | 35                                  | 7,92  |
| Всего                  | 442                                 | 100,00  |

**Таблица 2.** Распределение линий переломов нижней челюсти в зависимости от локализации (*n* = 659)

| Область повреждения | Количество линий переломов | Доля в общем числе переломов, % |
|---------------------|----------------------------|---------------------------------|
| L <sub>1</sub>      | 27                         | 4,09                            |
| L <sub>2</sub>      | 65                         | 9,86                            |
| L <sub>3</sub>      | 149                        | 22,61                           |
| L <sub>4</sub>      | 263                        | 39,90                           |
| L <sub>5</sub>      | 9                          | 1,36                            |
| L <sub>6</sub>      | 139                        | 21,09                           |
| L <sub>7</sub>      | 3                          | 0,45                            |
| L <sub>8</sub>      | 4                          | 0,60                            |



**Рис. 1.** Частота встречаемости переломов нижней челюсти в зависимости от локализации

(сектор L<sub>3</sub>) и область мышелкового отростка (сектор L<sub>6</sub>). Далее шли переломы, локализующиеся в области клыка (сектор L<sub>2</sub>) и резцов (сектор L<sub>1</sub>). Повреждения в области ветви нижней челюсти (сектор L<sub>5</sub>) встречались значительно реже. Пациенты с изолированными повреждениями венечного отростка (сектор L<sub>7</sub>) и альвеолярной части нижней челюсти (сектор L<sub>8</sub>) в данное исследование не включались. Рассматривались только случаи, когда этот вид травмы сочетался с переломами, локализующимися в других отделах нижней челюсти.

Закрытые переломы диагностированы в 224 из 659 случаев переломов, что составило 34,0% наблюдений, открытые — в 435 случаях (66,0%) (табл. 3). Столь высокая частота открытых переломов нижней челюсти объясня-

ется сообщением области повреждения с полостью рта, что встречается почти всегда при локализации линии перелома в пределах зубного ряда. Данное обстоятельство является фактором, предрасполагающим к развитию воспалительных осложнений.

Проведение оперативной фиксации отломков потребовалось в 564 (85,58%) случаях переломов. Применялись поднижнечелюстной, позадичелюстной, внутриротовой, мини-трансмассетериальный и транстрагальный хирургические доступы. При необходимости использовали технологии эндоскопического или фиброоптического ассистирования. Результаты клинических наблюдений представлены в табл. 4.

Дизокклюзий, образования ложных суставов, вторичной дислокации костных отломков мы не наблюдали. В ряде случаев отмечались преходящие парестезии и нарушения мимики. Развития стойких невритов, связанных с оперативным вмешательством, не отмечалось.

### Обсуждение результатов

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, переломы нижней челюсти представляют собой значительную социальную проблему, так как широко распространены, прежде всего у лиц наиболее трудоспособного возраста. Максимальное количество пациентов наблюдалось в возрастных группах от 20 до 29 лет (37,3%) и от 30 до 39 лет (29,86%), т.е. принадлежащих к самой социально активной категории населения.

Этиологическая структура переломов нижней челюсти может существенно варьировать в различных странах и даже регионах. Хотя в последние годы значительно возросла роль дорожно-транспортных происшествий, которые ряд авторов указывает как ведущую причину переломов нижней челюсти [10, 20], в настоящем исследовании преимущественно встречалась бытовая травма, что свидетельствует о том, что в нашей стране она все еще играет главенствующую роль для данного вида повреждений.

В некоторых работах наиболее распространенной локализацией переломов нижней челюсти называется ее фронтальный отдел [10, 20]. Однако, по нашим данным, наиболее часто повреждения располагались в области угла челюсти. Здесь же наиболее часто определялась дислокация отломков, не устраняемая при осуществлении первичной репозиции. Наличие двух и более линий переломов L.V. Mouga et al. наблюдали приблизительно в трети случаев [13]. В настоящем исследовании этот показатель был выше почти у половины пациентов, что коррелирует с результатами исследования С.L. Chen et al., в котором он отмечался в 65,2% наблюдений [14]. Наличие двух и более переломов считается одним из факторов, предрасполагающих к развитию осложнений [11, 21, 22]. В этой клинической ситуации, по сообщению L.V. Mouga et al. [13], в 10,8% наблюдений лечение было неэффективным.

**Таблица 3.** Соотношение открытых и закрытых переломов нижней челюсти (по классификации AO/ASIF® [19])

|   | S <sub>0</sub> | S <sub>1</sub> | S <sub>2</sub> | S <sub>3</sub> |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Количество переломов                              | 224            | 420            | 4              | 11             |
| Доля в общем числе переломов ( <i>n</i> = 659), % | 34,00          | 63,73          | 0,60           | 1,66           |

*Примечание.* S<sub>0</sub> — закрытый перелом; S<sub>1</sub> — открытый перелом, сообщающийся с полостью рта; S<sub>2</sub> — открытый перелом, сопровождающийся повреждением кожных покровов; S<sub>3</sub> — открытый перелом, открытый интра- и экстраорально. Пациенты категории S<sub>4</sub> (переломы, сопровождающиеся образованием дефекта мягких тканей), в настоящее исследование не включались.

**Таблица 4.** Общее количество осложнений, развившихся после остеосинтеза нижней челюсти на костными пластинами, человек (%)

| Всего больных | Обнажение пластины | Гематомы | Воспаление | Всего осложнений | В том числе сопровождающихся удлинением сроков лечения* |
|---------------|--------------------|----------|------------|------------------|---|
| 442 (100)     | 9 (2,03)           | 4 (0,9)  | 5 (1,13)   | 18 (4,07)        | 9 (2,03)  |

\*Связаны с нагноительными явлениями, образованием гематом в области хирургического вмешательства.

Среди других обстоятельств, неблагоприятно влияющих на прогноз развития заболевания, указывают на наличие зубов в щели перелома [23, 24], систематический прием алкоголя и курение [11, 14, 22, 25], характер микрофлоры полости рта [26]. Фактором риска называют локализацию перелома в области симфиза [20, 27], боковых отделов тела [12], угла [14, 21, 27, 28] нижней челюсти.

Как уже отмечалось, все эти факторы, по нашему мнению, не имеют столь серьезного значения, как стабильная фиксация фрагментов нижней челюсти. Поэтому настоящее исследование проводилось не на ограниченном выборочном контингенте больных, а являлось сплошным. Из него не исключались курильщики, пациенты, имеющие несколько переломов, с оскольчатыми переломами, поступавшие в клинику спустя 4 сут после травмы, а также с явлениями нагноения в области повреждения. В последнем случае остеосинтез производился после купирования острых воспалительных явлений. Результаты настоящего исследования показали, что при соблюдении единых требований хирургического алгоритма частота развития послеоперационных осложнений может быть реально снижена до 4,1% (из них сопровождающихся удлинением сроков лечения — до 2,0%). Такими осложнениями являются случаи образования послеоперационных гематом и нагноение послеоперационной раны.

Значимость полученных результатов обусловлена тем, что количество пациентов с переломами нижней челюсти возрастает, чему, помимо бытовых причин и личностных конфликтов, способствуют индустриализация общества, увеличение числа высокоскоростных транспортных средств, ускорение самого ритма жизни и т.д. В настоящее время решать вопрос оказания им медицинской помощи путем простого расширения коечного фонда стационаров вряд ли оправданно как с медицинской, так и с экономической точек зрения. В то же время новые лечебные технологии, показавшие свою эффективность на ограниченном контингенте больных, зачастую начинают затем использоваться стихийно, без понимания их физиологического обоснования. В связи с этим представляется целесообразным внедрение регламентирующих правил, направленных на формирование адекватного отношения к применению новых методов лечения в широкой клинической практике.

Вышесказанное регламентируется приказом Минздрава России от 8 февраля 2018 г. № 53н «Об утверждении порядка разработки стандартов медицинской помощи» [29]. Основой данных стандартов должны явиться клинические рекомендации (протоколы лечения), составленные профессиональными врачебными ассоциациями (п. 8 приказа).

В настоящее время при диагнозе «перелом нижней челюсти» действуют упоминавшиеся выше клинические рекомендации Стоматологической ассоциации России, утвержденные в 2016 г., и клинические рекомендации Общества специалистов в области челюстно-лицевой хирургии, утвержденные в 2020 г. На их основе издан приказ Минздрава России от 1 июня 2022 г. № 369 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи взрослым при переломе нижней челюсти (диа-

гностика и лечение)». Однако на I съезде Общества специалистов в области челюстно-лицевой хирургии (2022 г.) декларировалась необходимость работы по дальнейшему совершенствованию настоящих документов.

Чтобы быть действенным инструментом, направленным на повышение эффективности оказания медицинской помощи, клинические рекомендации должны не быть декларативным повторением общеизвестных истин, а содержать достаточно детализированный алгоритм проведения соответствующих лечебно-диагностических мероприятий. В отношении больных с переломами нижней челюсти эти клинические рекомендации целесообразно расширить, прежде всего за счет разработки алгоритма оперативного лечения. Таким образом, как показали результаты настоящего исследования, можно существенно снизить частоту развития осложнений по сравнению с нынешним недопустимо высоким уровнем.

В нашей работе представлен клинический опыт двух коллективов за определенный промежуток времени. Нельзя также не учитывать данные литературы, согласно которым частота послеоперационных осложнений после остеосинтеза нижней челюсти варьирует в очень широких пределах — от 0 до 32% [14]. Она иногда достигает достаточно высоких значений, в том числе и при попытках достижения стабильной фиксации отломков. Высказывается, например, мнение о том, что менее стабильная фиксация переломов в области угла нижней челюсти оказывается даже более предпочтительной в плане необходимости проведения повторных операций, которая у некоторых авторов возникала в 27% случаев [30]. По сравнению с результатами нашего исследования эти данные выглядят экстремальными, однако свидетельствуют о том, что для достижения гарантированной эффективности хирургического алгоритма необходимо продолжение этой работы, прежде всего путем проведения многоцентровых клинических испытаний, осуществляемых под общим контролем профессиональной ассоциации. Полагаем, что наш опыт, представленный в настоящей статье, может послужить обоснованием проведения таких испытаний, а разработанный алгоритм — учитываться при создании схемы их проведения. Возможно, для удобства клинического применения данный алгоритм целесообразно использовать для создания соответствующих компьютерных программ, что будет являться задачей дальнейшей работы авторов.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках бюджетного 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, аналитическая работа с первичным материалом, проведение поисково-аналитической работы с литературными источниками; З.П. Гоциридзе — аналитическая работа с первичным материалом, участие



в редактировании статьи; С.И. Куршина — аналитическая работа с первичным материалом, участие в редактировании статьи; А.В. Каралкин — аналитическая работа с первичным материалом, участие в редактировании ста-

ты; В.М. Гринин — проведение поисково-аналитической работы с литературными источниками, участие в редактировании статьи; Л.У. Валиева — проведение поисково-аналитической работы с литературными источниками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wusiman P, Maimaituerxun B, Guli, et al. Epidemiology and Pattern of Oral and Maxillofacial Trauma. *J Craniofac Surg.* 2020;31(5):e517–e520. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000006719>
2. Ferrer ÚMJ, Sanfrutos BS, Clavero GMA, et al. Epidemiological Study of the Socioeconomic Impact of Mandible Fractures in a Spanish Tertiary Hospital: Review of the Literature. *J Maxillofac Oral Surg.* 2019;18(2):217–223. doi: <https://doi.org/10.1007/s12663-018-1148-6>
3. Челюстно-лицевая хирургия: Национальное руководство / под ред. А.А. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 692 с. [*Hirurgicheskaya stomatologiya i chelyustno-licevaya hirurgiya. Nacional'noe rukovodstvo* / Ed. by A.A. Kulakov. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 692 p. (In Russ.)]
4. Сипкин А.М., Ахтямова Н.Е., Ахтямов Д.В. Характеристика острых травматических повреждений челюстно-лицевой области // *Российский медицинский журнал.* — 2016. — № 14. — С. 932–935. [Sipkin AM, Ahtyamova NE, Ahtyamov DV. Characteristics of acute traumatic injuries of maxillofacial region. *RMJ.* 2016;14:932–935. (In Russ.)]
5. Singh RK, Pal US, Agrawal A, et al. Single miniplate osteosynthesis in angle fracture. *Natl J Maxillofac Surg.* 2011;2(1):47–50. doi: <https://doi.org/10.4103/0975-5950.85853>
6. Sbordone C, Barca I, Petrocelli M, et al. The Influence of Socioeconomic Factors on the Epidemiology of Maxillofacial Fractures in Southern Italy. *J Craniofac Surg.* 2018;29(8):2119–2123. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004603>
7. Winstanley RP. Fractures of the mandible: the case for minimal intervention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;80(4):380. doi: [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(05\)80326-9](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(05)80326-9)
8. Козлов В.А. Неотложная стационарная стоматологическая помощь. — Л.: Медицина, 1988. — 288 с. [Kozlov VA. *Neotlozhnaya stacionarnaya stomatologicheskaya pomoshch'*. Leningrad: Medicina; 1988. 288 s. (In Russ.)]
9. Аджиев К.С. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений переломов нижней челюсти с помощью вибромассажа на собственных частотах сердечно-сосудистой системы пациентов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 16 с. [Adzhiev KS. *Profilaktika gnojno-vospalitel'nyh oslozhenij perelomov nizhnej chelyusti s pomoshch'yu vibromassazha na sobstvennyh chastotah serdechno-sosudistoj sistemy pacientov*: avtoreferat diss. kand. med. nauk. Moscow; 1991. 16 s. (In Russ.)]
10. Munante-Cardenas JL, Henrique P, Nunes F, et al. Etiology, treatment, and complications of mandibular fractures. *J Craniofac Surg.* 2015;26(3):611–615. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001273>
11. Odom EB, Snyder-Warwick AK. Mandible Fracture Complications and Infection: The Influence of Demographics and Modifiable Factors. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(2):282e–289e. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002385>
12. Lee UK, Rojhani A, Herford AS, et al. Immediate Versus Delayed Treatment of Mandibular Fractures: A Stratified Analysis of Complications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(6):1186–1196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.01.019>
13. Moura LB, Dos Santos Trento G, de Azambuja Carvalho PH, et al. Double unilateral, bilateral and multiple mandibular fractures: an observational study. *Oral Maxillofac Surg.* 2018;22(3):315–321. doi: <https://doi.org/10.1007/s10006-018-0713-y>
14. Chen CL, Zenga J, Patel R, et al. Complications and Reoperations in Mandibular Angle Fractures. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018;20(3):238–243. doi: <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2017.2227>
15. *Клинические рекомендации (протоколы лечения). Перелом нижней челюсти* // Стоматологическая ассоциация России [Электронный ресурс]. Available from: [https://e-stomatology.ru/director/protokols/protokol\\_perelom.php](https://e-stomatology.ru/director/protokols/protokol_perelom.php) (accessed: 10.05.2022).
16. Панкратов А.С. Анализ послеоперационных осложнений при использовании современных технологий наложения остеосинтеза нижней челюсти (к 130-летию разработки Hausmann первых наложения пластин для фиксации фрагментов нижней челюсти) // *Российский стоматологический журнал.* — 2016. — Т. 20. — № 5. — С. 237–244. [Pankratov AS. The analysis of postoperative complications with the use of modern technologies of osteosynthesis of the lower plate of four-jaw position (to the 130th anniversary of the development hausmann first plate pla stin for fixation of fragments of the lower jaw). *Russian Journal of Dentistry.* 2016;20(5):237–244. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.18821/1728-28022016;20\(5\):237-244](https://doi.org/10.18821/1728-28022016;20(5):237-244)
17. Champy M, Pape HD, Gerlach KL, et al. Mandibular fractures. The Strasbourg miniplate osteosynthesis. *Int J Oral Maxillofacial Surg.* 1986;1:98–102.
18. Панкратов А.С. Совершенствование методов оперативного лечения больных с переломами нижней челюсти и их осложнениями: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 365 с. [Pankratov AS. *Sovershenstvovanie metodov operativnogo lecheniya bol'nyh s pe-relomami nizhnej chelyusti i ih oslozheniyami*. Diss. d-ra med. nauk. Moscow; 2005. 365 s. (In Russ.)]
19. Gratz K. *Eine neue Klassifikation zur Einteilung von Unterkieferfrakturen*. Med. Dissertation. Basel, 1986.
20. Liu X-D, Wang Q-X, Liu W-X. Epidemiological pattern of maxillofacial fractures in northern China: A retrospective study of 829 cases. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(9):e19299. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019299>
21. Fox AJ, Kellman RM. Mandibular Angle Fractures: Two-Miniplate Fixation and Complications. *Arch Facial Plast Surg.* 2003;5(6):464–469. doi: <https://doi.org/10.1001/archfaci.5.6.464>
22. Furr AM, Schweinfurth JM., May WL. Factors associated with long-term complications after repair of mandibular fractures. *Laryngoscope.* 2006;116(3):427–430. doi: <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000194844.87268.ED>
23. Gordon PE, Lawler ME, Kaban LB, et al. Mandibular fracture severity and patient health status are associated with postoperative inflammatory complications. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(8):2191–2197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.071>
24. Медведев Ю.А., Милокова Д.Ю. Тактика лечения пациентов с переломами нижней челюсти в пределах зубного ряда // *Стоматология.* — 2012. — Т. 91. — № 6. — С. 48–51. [Medvedev YuA, Milyukova DYu. Treatment tactics by mandibular fractures in teeth-bearing area. *Stomatologiya.* 2012;91(6):48–51. (In Russ.)]
25. Daar DA, Kantar RS, Cammarata MJ, et al. Predictors of Adverse Outcomes in the Management of Mandibular Fractures. *J Craniofac Surg.* 2019;30(2):571–577. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000005195>
26. Иванюшко Т.П., Тумбинская Л.В., Смирнов А.В., и др. Роль условно-патогенной микрофлоры полости рта в развитии травматического остеомиелита нижней челюсти // *Стоматология.* — 2012. — Т. 91. — № 6. — С. 37–40. [Ivanyushko TP, Tumbinskaya LV, Smirnov AV, et al. Role of oral cavity anaerobic microflora in the pathogenesis of mandible traumatic osteomyelitis. *Stomatologiya.* 2012;91(6):37–40. (In Russ.)]

27. Murthy AS, Lehman Jr JA. Symptomatic plate removal in maxillofacial trauma: a review of 76 cases. *Ann Plast Surg.* 2005;55(6):603–607. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000183802.38116.37>
28. Bell RB, Wilson DM. Is the use of arch bars or interdental wire fixation necessary for successful outcomes in the open reduction and internal fixation of mandibular angle fractures? *J Oral Maxillofacial Surg.* 2008;66(10):2116–2122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.05.370>
29. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 08.02.2018 № 53н «Об утверждении порядка разработки стандартов медицинской помощи» // Медвестник. Портал российского врача [Электронный ресурс]. Available from: <https://medvestnik.ru/content/documents/53n-ot-08-02-2018-g.html>
30. Regev E, Shiff JS, Kiss A, et al. Internal fixation of mandibular angle fractures: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(6):1753–1760. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181d0a9fc>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Панкратов Александр Сергеевич**, д.м.н., доцент [*Alexander S. Pankratov*, MD, PhD, Assistant Professor];  
адрес: 119048, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, с. 2 [address: 8-2, Trubetckaya str., 119991, Moscow, Russia];  
e-mail: stomat-2008@mail.ru, SPIN-код: 9785-2632, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9620-3547>

**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>

**Гоциридзе Заури Петрович**, врач [*Zauri P. Gotsiridze*, MD]; e-mail: zaurigoc@gmail.com

**Куршина Светлана Ивановна**, врач [*Svetlana I. Kurshina*, MD]; e-mail: parrera@mail.ru

**Каралкин Анатолий Васильевич**, д.м.н., профессор [*Anatoly V. Karalkin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: avkrar@list.ru,  
SPIN-код: 8049-2738, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3327-5206>

**Валиева Лейли Умидовна**, аспирант [*Leyli U. Valieva*, Postgraduate Student]; e-mail: leyka3@yandex.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3990-3843>

А.М. Пятигорский<sup>1</sup>, Г.Э. Бркич<sup>2</sup>,  
В.В. Береговых<sup>2</sup>, Н.В. Пятигорская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-практический образовательный центр Научно-исследовательского института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

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

# Комплексная оценка технологической готовности инновационного проекта при разработке фармацевтического продукта

Результатом большей части выполненных в России НИР, ПНИЭР и НИОКТР является разработка технологий низкого уровня готовности к возможной интеграции в производственные циклы промышленных предприятий различных отраслей, что, с одной стороны демонстрирует недостаточное понимание разработчиками требований к жизненному циклу продукта, а с другой — возможно, является причиной низкой доли России в общем мировом экспорте высокотехнологичных товаров. Для создания научно-технического задела к заданному сроку в мировой практике используется шкала уровня готовности технологий — TRL. Этот подход применяется в различных отраслях, и опыт показал, что он дает возможность к заданному времени разработать технологии и начать производство инновационного продукта. Однако Министерство образования и науки РФ отмечает, что для определения уровней готовности химико-технологических процессов и фармацевтических технологий данный подход еще не используется. В статье рассматриваются основные научные проблемы, связанные с проведением комплексной оценки уровня технологической готовности инновационного проекта при разработке готового фармацевтического продукта, используя шкалу TRL и концепцию QbD для систематического и заблаговременного подхода к разработке, основанной на научном понимании процессов жизненного цикла лекарственного средства.

**Ключевые слова:** уровни технологической готовности, концепция «качество через разработку», разработка готового фармацевтического продукта

**Для цитирования:** Пятигорский А.М., Бркич Г.Э., Береговых В.В., Пятигорская Н.В. Комплексная оценка технологической готовности инновационного проекта при разработке фармацевтического продукта. *Вестник РАМН*. 2023;78(3):234–241. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8349>

## Введение

Программой фундаментальных научных исследований на долгосрочный период, утвержденной распоряжением Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. № 3684-р, поставлены задачи развития приоритетных направлений

фундаментальных и поисковых научных исследований до 2030 г., включающих в том числе поиск и разработку инновационных лекарственных средств. Государство традиционно доминирует в финансировании фундаментальных и поисковых исследований, которые нацелены на получение новых знаний. Прикладные исследования

А.М. Pyatigorsky<sup>1</sup>, G.E. Brkich<sup>2</sup>, V.V. Beregovykh<sup>2</sup>, N.V. Pyatigorskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Practical Educational Center of the V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## Comprehensive Assessment of Technological Readiness of an Innovative Project during the Development of a Pharmaceutical Product

Most of R&D, technological and experimental works carried out in Russia result in the development of technologies with low-level readiness for possible integration into the production cycles of industrial enterprises, which, on the one hand, demonstrates a lack of understanding by developers of the requirements for the product life cycle, and on the other hand, it is the possible reason for the low share of Russia in the total world exports of high-technology goods. In order to create a scientific and technical reserve in a target time, the world practice uses the Technology Readiness Levels (TRL) scale. This approach is used in various industries and has shown the possibility to develop technologies and launch production of innovative product by a target time. However, the Ministry of Education and Science notes that this approach has not yet been used to determine the readiness levels of chemical-technological processes and pharmaceutical technologies. The article discusses main scientific problems associated with conducting a comprehensive assessment of technological readiness levels of an innovative project during the development of a pharmaceutical product, using the TRL scale and the QbD concept for a systematic and early approach to development, based on a scientific understanding of the drug life cycle processes.

**Keywords:** Technology Readiness Levels, Quality by Design, drug product development

**For citation:** Pyatigorsky AM, Brkich GE, Beregovykh VV, Pyatigorskaya NV. Comprehensive Assessment of Technological Readiness of an Innovative Project during the Development of a Pharmaceutical Product. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(3):234–241. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8349>

ориентированы на практическое воплощение научных результатов в новых технологиях и продуктах. Они могут давать коммерчески перспективные результаты и характеризуются гораздо меньшими рисками.

Вывод на рынок лекарственных средств для медицинского применения — чрезвычайно дорогостоящий и ресурсоемкий процесс, связанный с длительной разработкой, высокими рисками, гарантией качества конечного продукта, безопасностью и эффективностью, при этом ограниченный жесткими регуляторными требованиями [1].

Научные исследования больше не изолированы — они живут на протяжении всего жизненного цикла лекарственного средства или процесса в рамках системы управления знаниями. Это обеспечивает комплексный подход к разработке, производству и качеству как для промышленности, так и для регулирующих органов. На каждом этапе разработки, исследования, производства и реализации лекарственных средств принимаются специфические для этого этапа меры по недопущению ошибок и отклонений, которые могут отрицательно повлиять на качество лекарственного средства. В последние десятилетия содержание понятия «качество фармацевтических продуктов» расширилось. Если раньше оно сводилось в основном к соответствию фармакопейным или иным официальным стандартам, то в настоящее время под качеством фармацевтических продуктов понимают их соответствие всем условиям регистрации по составу, условиям производства и свойствам [2, 3].

В результате деятельности Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) на базе документов, известных в настоящее время как «QbD трио» — ICH Q8, ICH Q9 и ICH Q10, была выработана концепция QbD (Quality-by-Design), которая базировалась на понятии «качество, запланированное при разработке» («качество путем разработки» или «качество через дизайн») и представляла собой систематический и заблаговременный подход к разработке, основанный на научном понимании процессов жизненного цикла лекарственного средства [4, 5].

Концепция QbD появилась в фармацевтической отрасли вследствие выработки концептуального подхода, ставящего задачу превращения отрасли в эффективный, динамичный, гибкий сектор промышленности, производящий высококачественные лекарственные средства. Накопление информации о готовом продукте и углубленное понимание технологического процесса помогают значительно снизить уровень риска для пациентов. Концепция QbD может служить основой, связывающей исследование и разработку, производство и соответствие нормативным требованиям с помощью общего базового языка, сформировавшегося при применении научных подходов и учете рисков для качества [4, 5].

Основным инструментом реализации поставленных целей является R&D (Research&Development). Особенно важен и непредсказуем для компании — организатора исследований именно I этап, цель которого — найти новые соединения. Этот этап состоит из ряда последовательных действий, таких как: понимание механизмов развития заболевания; идентификация терапевтической цели (геномика/протеомика/биоинформатика); разработка модели болезни *in vitro* (*in silico*); химический синтез активных фармацевтических субстанций (АФС); их химическое тестирование *in vitro* (высокоскоростной скрининг). Этап

занимает от двух до четырех лет, в процессе которых анализируется до 500 тыс. соединений. При этом до II этапа (доклинических исследований) и III этапа (клинических исследований) доходит не более 5 кандидатов в лекарственные препараты, а общие затраты достигают порой 1 млрд долл. Весь процесс продолжается 10–15 лет. Понимание природы продукта, технологии и управление рисками имеют решающее значение для успеха разработки инновационных продуктов и технологий. Проработанные программы R&D позволяют существенно снизить неопределенность на всех следующих этапах жизненного цикла продукта.

В практике оценки развития технологий и систем с их применением, а также обеспечивающих систем (в том числе производственных) используется понятие зрелости, характеризующее их продвижение по жизненному циклу — от замысла до применения. Оценка достижения той или иной зрелости осуществляется с применением шкал, так называемых уровней готовности. Национальный стандарт ГОСТ Р 58048-2017 «Трансфер технологий. Методические указания по оценке уровня зрелости технологий и систем с их применением через соответствующие уровни готовности вновь разрабатываемых или приобретаемых технологий и компонентов сложных технических систем [6, 7].

### Дискуссия и обсуждения

Результатом большей части выполненных в России НИР, ПНИЭР и НИОКТР является разработка технологий низкого уровня готовности к возможной интеграции в производственные циклы промышленных предприятий различных отраслей, что, с одной стороны демонстрирует недостаточное понимание разработчиками требований к жизненному циклу продукта, а с другой — возможно, является причиной низкой доли России в общем мировом экспорте высокотехнологичных товаров [11]. Указанные проблемы являются серьезным вызовом, который требует осмысления и выработки соответствующих путей по их решению [2, 3].

Для решения этих проблем была предложена методология TPRL (Technology Project Readiness Level), разработанная ФГБНУ «Дирекция НТП», основанная на создании специфических механизмов и инструментов для комплексной оценки проектов [7], в рамках которой степень готовности инновационного научно-технологического проекта оценивается по следующим унифицированным параметрам:

- технологическая готовность — TRL (Technology Readiness Levels);
- производственная готовность — MRL (Manufacturing Readiness Levels);
- инженерная готовность — ERL (Engineering Readiness Levels);
- организационная готовность — ORL (Organisation Readiness Levels);
- преимущества и оценка рисков — B&RRL (Benefit&Risk Assessment Readiness Levels);
- рыночная готовность — CRL (Commercial Readiness Level).

Научно-технологический проект должен пройти ряд стадий, на которых исполнители проекта решают задачи, связанные с проведением исследований в рамках одного из шести приведенных параметров — TRL, MRL,

ERL, ORL, B&RRL, CRL. К каждому из этих параметров предъявляются определенные требования, связанные с последовательностью решения задач, что позволяет осуществлять процедуры планирования выполнения проектов полного цикла, в том числе и при координации их выполнения на различных этапах жизненного цикла на протяжении всей инновационной цепочки в рамках различных институтов развития.

Для сбалансированного управления развитием проекта и его рисками в целом в рамках коммерциализации необходимо применение всех параметров методологии TPRL, которые характеризуют ценность проекта. На сегодняшний день основным средством определения уровня готовности научно-технологических проектов являются экспертные оценки как результат работы соответствующих экспертных систем [8–10]. В табл. 1 приведены примеры основных характеристик, используемых в методологии TPRL унифицированных параметров [7].

Оценка сбалансированности проекта и ранняя диагностика проблемных зон делаются на основании индексов всех шести параметров. Если оценка включает более одного уровня технологии, которые предназначены для дальнейшей работы, необходимо оценивать как отдельные технологии на каждом уровне по их

собственным достоинствам, так и несколько уровней в совокупности для возможности управления знаниями на всех уровнях [7].

Разработка лекарственного средства должна происходить при участии большого количества междисциплинарных групп. Каждая команда отвечает за один или несколько аспектов трансфера знаний при разработке лекарственного средства на этапе всего жизненного цикла [12]. Эти направления включают общие базовые темы, такие как химия, биология, доклиническая разработка, фармацевтическая разработка, клиническая разработка, аналитические и биоаналитические исследования, регуляторная наука, промышленное производство, обеспечение качества и коммерциализация. Алгоритм разработки готового фармацевтического продукта необходим для оптимизации процесса и отслеживания всех его ключевых этапов (рис. 1).

Процессы научного обоснования и управления рисками для качества используются для получения знаний о том, что такое критические характеристики качества и критические параметры процесса для данного лекарственного средства. При этом стратегия контроля качества обеспечивается воспроизводимостью процесса и соблюдением критериев приемлемости во время ис-

**Таблица 1.** Примеры основных характеристик, используемых в методологии TPRL унифицированных параметров [7]

| Параметр                               | Основные характеристики   |
|--|---|
| <b>Технологическая готовность TRL</b>  | Определяет подуровни изготовления и проверки объекта разработки от идеи до серийного образца, изготовленного последовательно по лабораторной, опытной, промышленной полномасштабной технологии. Отражает статус испытаний объекта последовательно от проверки единичных критических функций до полной проверки работоспособности с полномасштабной интеграцией во внешнюю систему как в условиях, максимально воспроизводящих окружающую среду в лабораторной, так и в реальных условиях функционирования системы. Подтверждается готовностью лабораторного стенда, который может представлять собой на уровнях 3–4 единичные приборы, комбинацию из подручных средств и нескольких специализированных компонентов, которые нужно обслуживать в ручном режиме, калибровать и подстраивать для совместной работы. На последующих уровнях 5–6 стенд представляет максимально возможную в лабораторных условиях модель системы и окружающей среды. На уровнях 7–9 экспериментальный образец испытывается в составе системы [7]   |
| <b>Инженерная готовность ERL</b>       | Характеризуется доступным набором научных и инженерных компетенций, необходимых для разработки технологии, наличием/отсутствием конкурентных решений. Включает анализ воздействия технологии на архитектуру и характеристики конечной системы, отражает принятие стратегии разработки технологии. Отражает согласование единых средств инженерной разработки. Фиксирует результат сопоставления индивидуальных функций/модулей продукта с функциональной организацией и финальной инфраструктурой конечной системы. Отражает оценку воздействия технологии на технологический процесс изготовления партнеров и их поставщиков. Включает план снижения рисков по возможной применимой сертификации, проведение внутренней верификации технологии инженерами партнеров. Демонстрирует технологический процесс изготовления модели/макета/образца от отдельных операций до промышленной технологической линии, гармонизацию с существующими технологиями и процессами [7]  |
| <b>Производственная готовность MRL</b> | Определяет готовность создания производства продукта от уровня макета до промышленного образца. Отражает степень интеграции производственного процесса в существующие производственные цепочки (процессы, материалы, оборудование, инфраструктура), демонстрации готовности базовых средств производства партнеров. Определяется детальной экономической оценкой стоимости перестройки производства, повышения квалификации рабочих, перестройки системы поставок, сопоставлением с внутренними затратами, решением вопроса: производить или заказывать. Демонстрирует создание эффективного производства (экспериментального, опытного, серийного), включая систему контроля качества и поставок материалов и компонентов [7]  |
| <b>Организационная готовность ORL</b>  | Включает все основные организационные меры поддержки разработки и производства. Отражает статус формулировки, обсуждения и согласования концепции применения технологии со всеми вовлеченными лицами, отделами исполнителя, внешними организациями — поставщиками, заказчиками. Определяет прогресс многоступенчатых согласований технических характеристик объекта потенциальными заказчиками, демонстрацию критических преимуществ макета/модели/образца заказчиком. Отражает завершение стадий изменений и корректировок, внесенных в объект по результатам испытаний и переговоров с заказчиками, подписание документов по мягким обязательствам на состав и объем закупок с заказчиками. Подтверждает принятие базовых решений, разработку операционных планов, демонстрацию системы оказания сервисной поддержки объекта. Фиксирует готовность плана по участию разработчика в TPRL7–9, проводимых в основном силами и на площадях заказчика. Показывает результат обучения персонала партнеров для передачи технологии заказчику. Демонстрирует решения по интеллектуальной собственности. Подтверждает выбор модели коммерциализации, подачу соответствующих патентных заявок [7] |

Таблица 1. Окончание

| Параметр  | Основные характеристики  |
|---|--|
| <b>Преимущества и риски B&amp;RRL</b>             | Суммирует факты проведения исследования патентного ландшафта и динамики патентования, определения перспективности технологии, наличия конкурентных преимуществ. Идентифицирует факторы (опасности), влияющие на качество продукции, воспроизводимость технологии, бизнес и возможности влияния на них. Создает основу для принятия научно обоснованных решений. Поощряет превентивный подход, использует предупреждающий контроль рисков и неопределенности. Определяет критические факторы успеха, очевидные конкурентные/критические преимущества объекта разработки, факт готовности предложений по поэтапной коррекции технического задания с учетом анализа рисков и формулировки преимуществ. Управляет рисками (системными и технологическими, рисками качества и безопасности) для получения преимуществ [7] |
| <b>Рыночная готовность и коммерциализация CRL</b> | Рыночная готовность и коммерциализация начинают разрабатываться с уровня TRL2. Определяет рыночную готовность технологии, суммирует результат оценки рынка с учетом ценовых и потребительских качеств выводимых на рынок и разрабатываемых продуктов конкурентов. Отражает стадию разработки бизнес-модели коммерциализации. Подтверждает наличие и развитие необходимых компетенций в команде проекта. Фиксирует организацию двустороннего обмена информацией с потенциальными клиентами с целью получения обратной связи по заинтересованности и уточнению характеристик объекта разработки. Фиксирует приближение модели ценообразования и соответствующие корректировки производственных технологий с учетом ограничения по цене продукции [7]   |



Рис. 1. Алгоритм разработки готового фармацевтического продукта

пытаний, т.е. в большей степени с применением подхода «Качество путем тестирования» [2].

### Результаты

После проведения обзора шести унифицированных параметров готовности проекта полного цикла нами выбраны два параметра, наиболее подходящие для разработки готового фармацевтического продукта, — технологическая готовность (TRL), преимущества и оценка рисков (B&RRL).

Параметр TRL представляет собой метрику качества, оценивающую готовность технологии на каждом этапе жизненного цикла продукта, подтвержденную отчетными документами, иллюстрирующими выполнение данных критериев, — шкала от 1 до 9. В качестве оценки по уровню были использованы баллы 0 или 1, что соответствует полностью выполненной или невыполненной работе. Преимуществом TRL является то обстоятельство, что при оценке уровня готовности проектов используются не только критерии, характеризующие тот или иной уро-

вень готовности, но и документы, на основании которых подтверждается выполнение данных критериев, причем такой подход может быть сделан не только независимыми экспертами [14], но и командой разработчиков-исследователей. TRL — полезный инструмент для практического применения, устанавливающий согласованную терминологию и единообразную оценку текущего уровня зрелости технологий для различных объектов, как инновационных, так и воспроизведенных [13].

Параметр преимущества и оценка рисков B&RRL выявляет и идентифицирует факторы (риски), которые могут оказать влияние на качество продукции и воспроизводимость технологии, создает основу для принятия научно обоснованных решений и обеспечивает преимущества при своевременной оценке этих факторов для возможности влияния на них.

Для проведения оценки технологической готовности на любом уровне необходимо изучить одни и те же типы информации, чтобы установить, что данный уровень был или не был достигнут. Поскольку каждый уровень имеет определенные целевые индикаторы, их достижение фиксируется конкретными документами, например про-

токолами, актами, отчетами, включая требования по их оформлению.

В табл. 2 представлены основные виды исследований, выполняемых на каждом уровне TRL (от молекулы до лекарственного препарата) через уровень готовности технологий, из которой видно, что для проведения оценки технологической готовности на любом уровне жизненного цикла лекарственного препарата необходимо предварительно изучить основные виды исследований и увязать оценку TRL с фактическим использованием по уже проделанной работе [2].

При переходе от разработки состава и технологии к разработке готового фармацевтического продукта риски возрастают, если уровень готовности низкий. Что касается фармацевтических технологий, то изменение параметра B&RRL не является линейным по всем уровням TRL. Уровень риска может быть снижен при раннем использовании соответствующих инструментов управления рисками в случае систематической оценки, контроля, информирования и анализа рисков для качества лекарственного средства на протяжении всего жизненного цикла продукта.

Таблица 2. Основные виды исследований, выполняемых на уровнях TRL при разработке лекарственного препарата

| Уровень TRL | Общие определения уровня готовности технологии  | Комментарии по составу уровня технологической готовности  |
|-------------|---|---|
| 1           | Сформулирована фундаментальная идея продукта, обоснована полезность продукта для лечения или профилактики                                     | Разработан дизайн исследования. Определено целевое назначение продукта и предварительно определены целевые показатели качества. Выявлены механизмы возникновения заболевания, определены молекулярные мишени. Проведено изучение библиотек данных с целью выбора потенциального кандидата прототипа молекулы. Докинг / скрининг / программное прогнозирование с целью выбора кандидата. Определены потенциальные характеристики качества прототипа АФС. Оценена возможность публикации и/или получения патента  |
| 2           | Определены целевые области применения продукта и критические элементы. Поиск потенциального партнера  | Сформулирована концепция будущей технологии получения АФС. Оценена возможность получения с использованием различных сырьевых источников. Начато выявление критических характеристик исходных материалов, критических параметров процесса, потенциальных характеристик качества готового продукта и выявлены ключевые преимущества технологии. Разработаны лабораторная технология и регламент получения АФС. Рассчитаны критические характеристики и риски для бизнеса  |
| 3           | Начата фармацевтическая разработка. Проведен первый этап доклинических исследований   | Наработаны опытные серии образцов с целью изучения физико-химических, биофармацевтических, микробиологических, технологических и других характеристик, допустимых примесей, стабильности в процессе хранения и проведения первого этапа доклинических исследований. Разработан проект опытно-промышленного регламента на АФС. Проведены доклинические исследования первичной и вторичной фармакодинамики, острой токсичности и фармакокинетики. Определены критические характеристики качества, стратегия контроля, аналитический требуемый профиль, разработаны и предварительно валидированы методики анализа. Разработан проект спецификации, оценена возможность публикации и/или получения патента       |
| 4           | Проведена фармацевтическая разработка лекарственного препарата. Проведены доклинические исследования  | Проведена фармацевтическая разработка: выбраны лекарственная форма и вспомогательные вещества, разработан состав и технология получения лекарственного препарата. Выбраны модели для определения пространства проектных параметров. Разработан лабораторный регламент и проект опытно-промышленного регламента на лекарственный препарат, выбрана стратегия контроля. Наработаны опытные серии образцов с целью изучения стабильности в процессе хранения и для проведения второго этапа доклинических исследований. Проведены доклинические исследования хронической токсичности, фармакокинетики, специфической токсичности. Изучены микробиологические характеристики, подобрана система упаковки/укупорки |
| 5           | Разработана опытно-промышленная технология и оценена возможность масштабирования  | Определены критические характеристики качества лекарственного препарата, разработаны и предварительно валидированы методики анализа. Разработан проект мастер-файла АФС. Разработан проект нормативного документа по качеству на лекарственный препарат. Проведен анализ рисков. Разработан опытно-промышленный регламент на лекарственный препарат. Проведено масштабирование технологии с целью переноса на производственную площадку. Оценена возможность публикации и/или получения патента. Подана заявка на получение патента   |
| 6           | Разработан дизайн клинических исследований. Осуществлена защита интеллектуальной собственности и проведено лицензирование (при необходимости) | Разработан дизайн клинических исследований. Разработана брошюра исследователя (включая химические, фармакологические и биологические данные, результаты токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных). Разработан проект инструкции по медицинскому применению. Подготовлено досье на исследуемый препарат. Определена производственная площадка для производства лекарственного препарата для клинических исследований в условиях GMP. Выполнен трансфер аналитических методик и технологий. Получен патент   |
| 7           | Клинические исследования I и II фаз   | Получено разрешение на проведение и выполнены клинические исследования I и II фаз, определена безопасность и эффективность лекарственного препарата. Разработана инструкция по медицинскому применению. Подготовлены отчеты о клинических исследованиях. Проведено масштабирование технологии. Выполнен трансфер аналитических методик и технологий, проведены валидационные испытания. Наработаны серии лекарственного препарата для клинических исследований I и II фаз. Подготовлен проект досье на регистрацию  |

Таблица 2. Окончание

| Уровень TRL | Общие определения уровня готовности технологии | Комментарии по составу уровня технологической готовности  |
|-------------|--|---|
| 8           | Клинические исследования III фазы              | Получено разрешение на проведение клинических исследований III фазы. Нароботан лекарственный препарат для клинических исследований III фазы. Проведены клинические исследования III фазы и/или исследования биоэквивалентности. Подготовлены отчеты о клинических исследованиях (биофармацевтических, фармакокинетических, фармакодинамических, исследованиях эффективности и безопасности). Доработана инструкция по медицинскому применению. Закончены исследования стабильности. Разработан промышленный регламент. Проведены валидационные испытания. Начало регистрации лекарственного препарата |
| 9           | Регистрация лекарственного препарата           | Выбрана производственная площадка для производства лекарственного препарата в условиях GMP. Осуществлена подготовка производства. Закончены валидационные испытания, закончено освоение производства. Получена лицензия на производство и сертификат GMP. Получено регистрационное удостоверение и разрешено медицинское применение лекарственного препарата  |

Оценка рисков должна основываться на научных знаниях, связанных с потребностями пациентов, механизмом действия будущего лекарственного препарата, будущей лекарственной формы, т.е. раннего целевого профиля качества готового продукта. Полученные знания позволят провести анализ рисков для принятия решения о том, что из этих атрибутов оказывает наиболее существенное влияние на критические характеристики качества и в целом на процесс QbD.

Уровень TRL1 начинается с разработки дизайна исследования, чтобы оценить возможные риски в процессе проведения данного исследования. Определение целевого профиля качества лекарственного препарата необходимо для формулировки фундаментальной идеи продукта и обоснования его для лечения или профилактики конкретного заболевания. После проведения скрининга молекул определяют потенциальные характеристики выбранного прототипа.

Для определения целевой области применения продукта и его критических характеристик еще на уровне TRL2 по QbD необходимо «запланировать» качество будущей АФС. Важно придерживаться систематизированного подхода к управлению знаниями как о субстанции, так и о процессе ее производства на протяжении всего жизненного цикла. Во время разработки процесса синтеза АФС следует учитывать свойства исходных и сырьевых материалов, реагентов, растворителей, вспомогательных материалов, технологических добавок и промежуточных продуктов. Все примеси определяются и оцениваются после каждой стадии проведения химического синтеза на уровне TRL2.

Родственные примеси в АФС изучаются и определяются с помощью разработанных аналитических методик на уровне TRL3. На уровне TRL3 также начинается и фармацевтическая разработка, которая базируется на комбинации ранее полученных знаний. Стратегия контроля микробиологических параметров для субстанции осуществляется на уровне TRL3, а для разработанного лекарственного препарата — на уровне TRL4.

Доклиническая фармацевтическая разработка начинается на уровне TRL1 и включает выбор потенциальных кандидатов АФС по свойствам, необходимым для будущих лекарственных препаратов. Эти данные используют в дальнейшем уже на уровне TRL3 для определения исходной безопасной дозы и диапазона доз для будущих клинических исследований, а также для установления параметров клинического мониторинга потенциальных нежелательных эффектов. Результаты проведения первого этапа доклинических исследований по изучению свойств

новой субстанции на уровне TRL3 используются на следующем этапе доклинических исследований на уровне TRL4 для уже разработанной лекарственной формы.

На уровне TRL4 продолжается фармацевтическая разработка с целью выбора лекарственной формы. Как правило, выбор вспомогательного вещества основывается на дозе, лекарственной форме, физико-химических свойствах, химической совместимости с субстанцией, пути доставки, частоте введения, способе производства, технологичности и контейнере или системе укупорки и обеспечивает желаемый целевой профиль качества лекарственного препарата. Качество продукта определяется одновременно правильными значениями всех измеренных свойств, т.е. качество продукта — это признак, характеризующийся многими переменными. Большую часть времени эти переменные сильно взаимосвязаны одна с другой, и ни одна из них в достаточной степени не определяет качество продукта по отдельности. Изучение стабильности требуется для определения влияния различных факторов окружающей среды на лекарственное средство, а также установления рекомендуемых условий его хранения.

Начиная с уровня TRL5 уже необходимо продемонстрировать работоспособность проведенных ранее исследований и разработок и оценить применимость модели в пределах всего диапазона изменений, допускаемых пространством проектных параметров. После этапа разработки состава и технологии получения лекарственного препарата и его апробации следует опытно-промышленная отработка процесса. Главные задачи во время отработки — разработка оптимального технологического процесса производства, его масштабирование и расчет всех технико-экономических данных, необходимых для проектирования производства заданной мощности и трансфера технологии.

На уровне TRL6 должны быть разработаны дизайн клинических исследований и брошюра исследователя, подготовлен проект инструкции по медицинскому применению. Также на уровне TRL6 определяется возможная площадка для производства в условиях GMP, выполняется трансфер аналитических методик в контрольно-аналитическую лабораторию и технологий на производственный участок фармацевтического предприятия, получается патент на готовый продукт.

На уровне TRL7 получают разрешение на проведение и выполняют клинические исследования I и II фаз, определяют безопасность и эффективность лекарственного препарата, разрабатывается инструкция по медицинскому применению; проводят масштабирование технологии



и выполняют трансфер аналитических методик и технологии, проводят валидационные испытания; разрабатывают проект промышленного регламента и на его основе — серии образцов для клинических исследований I и II фаз, а также подготавливают проект досье на регистрацию.

На уровне TRL8 получают разрешение и выполняют клинические исследования III фазы и/или исследования биоэквивалентности; подготавливают отчеты о клинических исследованиях (биофармацевтических, фармакокинетических, фармакодинамических, исследованиях эффективности и безопасности); дорабатывают инструкцию по медицинскому применению; заканчивают изучение стабильности; разрабатывают промышленный регламент; проводят валидационные испытания. Препарат подается на регистрацию.

На последнем уровне — TRL 9 — выбирают производственную площадку для производства лекарственного препарата в условиях GMP; проводят окончательные валидационные испытания; получают лицензию на производство и сертификат GMP; регистрационное удостоверение и разрешение на медицинское применение лекарственного препарата.

### Заключение

Анализ существующих проблем трансформации результатов научно-исследовательских проектов в инновационные продукты и технологии показал необходимость использования критериев, характеризующих уровни готовности и определяющих зрелость научно-технологического проекта при разработке лекарственных препаратов.

Для определения комплексной оценки уровней технологической готовности инновационного проекта были выбраны два параметра, наиболее подходящие для разработки готового фармацевтического продукта, — это технологическая готовность (TRL), преимущества и оценка рисков (B&RRL). Параметр TRL представляет собой метрику качества, оценивающую готовность технологии на каждом этапе жизненного цикла продукта, подтвержденную отчетными документами, иллюстрирующими выполнение данных критериев по шкале от 1 до 9. В качестве оценки подуровней были использованы баллы 0 или 1, что соответствует полностью выполненной или невыполненной работе. Преимуществом TRL является то обстоятельство, что при оценке уровня готовности проектов используются не только критерии, характеризующие тот

или иной уровень готовности, но и документы, на основании которых подтверждается выполнение данных критериев, причем такой подход может быть осуществлен не только независимыми экспертами, но и командой разработчиков-исследователей.

Параметр преимущества и оценки рисков B&RRL выявляет и идентифицирует факторы (риски), которые могут оказать влияние на качество продукции и воспроизводимость технологии, создает основу для принятия научно обоснованных решений и обеспечивает преимущества при своевременной оценке этих факторов для возможности влияния на них.

Для проведения оценки технологической готовности на любом уровне необходимо изучить одни и те же типы информации, чтобы установить, что данный уровень был или не был достигнут. Поскольку каждый уровень имеет определенные целевые индикаторы, их достижение фиксируется конкретными документами, например протоколами, актами, отчетами, включая требования по их оформлению.

Подход к исследованиям инновационных лекарственных средств должен быть направлен на использование концепции «Качество, запланированное при разработке» — QbD, являющейся гарантией обеспечения эффективности, безопасности и качества лекарственных средств, при этом жизненный цикл фармацевтического продукта должен обеспечиваться системным подходом к качеству, учитывающим уровни готовности.

### Дополнительная информация

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

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

**Участие авторов.** А.М. Пятигорский — сбор, анализ и обобщение данных, вклад в концепцию, редактирование текста рукописи; Г.Э. Бркич — разработка концепции, написание текста рукописи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; В.В. Береговых — вклад в концепцию, критический пересмотр текста; Н.В. Пятигорская — критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. № 3684-р «Об утверждении Программы фундаментальных научных исследований в РФ на долгосрочный период (2021–2030 гг.)».
2. Бркич Г.Э. Методологическое и экспериментальное обоснование реализации концепции «Качество, запланированное при разработке» для лекарственных средств: дис. ... д-ра фарм. наук. — М., 2023. [Brkich GE. Metodologicheskoe i eksperimentalnoe obosnovanie realizatsii kontseptcii “Kachestvo, zaplanirovanное pri razrabotke” dlia lekarstvennykh sredstv: dissertation. Moscow; 2023. (In Russ.)]
3. Распоряжение Правительства РФ от 11 ноября 2010 г. № 1950-р «Об утверждении перечня государственных программ Российской Федерации» (в ред. 01.07.2022) // *Собрание законодательства РФ*. — 2010. — № 47. — Ст. 6166. [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 11 noyabrya 2010 g. No. 1950-r “Ob utverzhdenii perechnya gosudarstvennykh programm Rossijskoj Federatsii” (v red. 01.07.2022). *Sobranie zakonodatel'stva RF*. 2010. No. 47. St. 6166. (In Russ.)]
4. Уотсон Т.Дж., Носаль Р. Научный подход при внедрении принципа QbD — «качество, запланированное при разработке» // Дэвид Дж. ам Энде (ред.). *Производство лекарственных средств. Химическая технология от R&D до производства*: пер. с англ. / под ред. В.В. Береговых. — СПб.: Профессия, 2015. — С. 106–110. [Uotson TDzh, Nosal' R. Nauchnyy podhod pri vnedrenii principa QbD — “kachestvo, zaplanirovanное pri razrabotke”. Devid Dzh. am Ende (red.). *Proizvodstvo lekarstvennykh sredstv. Himicheskaya tekhnologiya ot R&D do proizvodstva*: per. s angl.; pod red. VV. Beregovykh. Sankt-Peterburg: Professiya; 2015. S. 106–110. (In Russ.)]
5. Гэд Ш.К. *Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование. Практическое руководство*: пер. с англ.;

- под ред. В.В. Береговых. — СПб.: Профессия, 2013. — 960 с. [Ged ShK. *Proizvodstvo lekarstvennykh sredstv. Kontrol' kachestva i regulirovanie. Prakticheskoe rukovodstvo*: per. s angl.; pod red. VV. Beregovykh. Sankt-Peterburg: Professiya; 2013. 960 s. (In Russ.)]
6. Комаров А.В., Слепцова М.А., Четчин Е.В., и др. Оценка команды исполнителей научно-технологического проекта // *Экономика науки*. — 2017. — Т. 3. — № 4. — С. 250–261. [Komarov AV, Slepцова MA, Chechetkin EV, et al. Performance evaluation of the scientific-technical project's executive team (Directorate of State Scientific and Technical Programmes, Moscow, Russia). *Economics of Science*. 2017;3(4):250–261. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22394/2410-132X-2017-3-4-250-261>
  7. Петров А.Н., Сартори А.В., Филимонов А.В. Комплексная оценка состояния научно-технических проектов через уровень готовности технологий // *Экономика науки*. — 2016. — Т. 2. — № 4. — С. 244–250. [Petrov AN, Sartory AV, Filimonov AV. Comprehensive assessment of the status scientific and technical projects using Technology Project Readiness Level. *Economics of Science*. 2016;2(4):244–260. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22394/2410-132X-2016-2-4-244-260>
  8. Стукало Ю.Е., Артёмов В.Б., Нестеров Д.В. Подход к оценке уровня готовности результатов интеллектуальной деятельности для их практического внедрения в образцы техники военного и гражданского назначения // *Межотраслевая информационная служба*. — 2012. — № 3. — С. 21–29. [Stukalo YuE, Artyomenko VB, Nesterov DV. Podhod k ocenke urovnya gotovnosti rezul'tatov intellektual'noj deyatel'nosti dlya ih prakticheskogo vnedreniya v obrazyz tekhniki voennogo i grazhdanskogo naznacheniya. *Mezhotraslevaya informacionnaya sluzhba*. 2012;3:21–29. (In Russ.)]
  9. Бухарин С.Н., Гукасов В.М., Лазаренко Н.Е. Теоретические и методические основы экспертизы фундаментальных и прикладных научно-технических проектов // *Инноватика и экспертиза*. — 2011. — № 2 (7). — С. 58–66. [Buharin SN, Gukasov VM, Lazarenko NE. Teoreticheskie i metodicheskie osnovy ekspertizy fundamental'nykh i prikladnykh nauchno-tekhnicheskikh proektov. *Innovatika i ekspertiza*. 2011;2(7):58–66. (In Russ.)]
  10. Плетнев К.И., Лазаренко Н.Е. Экспертиза в научно-технической сфере: методология и организация. — М.: Изд-во РАГС, 2003. [Pletnev KI, Lazarenko NE. *Ekspertiza v nauchno-tekhnicheskoy sfere: metodologiya i organizatsiya*. Moscow: Izd-vo RAGS; 2003. (In Russ.)]
  11. Хаматханова А.М. Готовность к промышленному внедрению как индикатор выбора приоритетных технологических направлений // *Экономика науки*. — 2016. — Т. 2. — № 1. — С. 23–34. [Khamatkanova AM. Criteria for choosing priority technological fields for development – viability of technological inventions for industrial implementation. *Economics of Science*. 2016;2(1):23–34. (In Russ.)]
  12. Аладышева Ж.И., Береговых В.В., Демина Н.Б., и др. *Промышленная фармация. Путь создания продукта*: монография / под ред. А.Л. Хохлов, Н.В. Пятигорская. — М.: Изд-во РАН, 2019. — 394 с. [Aladysheva ZhI, Beregovykh VV, Demina NB, i dr. *Promyshlennaya farmatsiya. Put' sozdaniya produkta*: monografiya / pod red. AL. Hohlov, NV. Pyatigorskaya. Moscow: Izd-vo RAN; 2019. 394 s. (In Russ.)]
  13. Mankins JC. Technology readiness levels / Advanced Concepts Office of Space Access and Technology NASA, 1995. Available at: [http://www.artemisinnovation.com/images/TRL\\_White\\_Paper\\_2004-Edited.pdf](http://www.artemisinnovation.com/images/TRL_White_Paper_2004-Edited.pdf)
  14. Комаров А.В., Петров А.Н., Сартори А.В. Модель комплексной оценки технологической готовности инновационных научно-технологических проектов // *Экономика науки*. — 2018. — Т. 4. — № 1. — С. 47–57. [Komarov AV, Petrov AN, Sartory AV. The model of integrated assessment of technological readiness of innovative scientific and technological projects. *Economics of Science*. 2018;4(1):47–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22394/2410-132X-2017-4-1-47-57>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Пятигорская Наталья Валерьевна**, д.фарм.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Natalia V. Pyatigorskaya*, PhD of Pharmaceutical Sciences, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес**: 119048, Москва, ул. Трубцевская, д. 8, стр. 2 [**address**: 8-2, Trubetskaya str., 119048, Moscow, Russia]; **e-mail**: [pyatigorskaya\\_n\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:pyatigorskaya_n_v@staff.sechenov.ru), **SPIN-код**: 8128-1725, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

**Пятигорский Александр Михайлович**, заведующий научно-производственного отдела [*Alexander M. Pyatigorsky*]; **e-mail**: [aryatigorsky@yandex.ru](mailto:aryatigorsky@yandex.ru), **SPIN-код**: 3852-4330, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-6671-5832>

**Бркич Галина Эдуардовна**, д.фарм.н., доцент [*Galina E. Brkich*, PhD of Pharmaceutical Sciences, Assistant Professor]; **e-mail**: [brkich\\_g\\_e@staff.sechenov.ru](mailto:brkich_g_e@staff.sechenov.ru), **SPIN-код**: 6677-0344, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

**Береговых Валерий Васильевич**, д.т.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, PhD of Technical Sciences, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: [beregovykh\\_v\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:beregovykh_v_v@staff.sechenov.ru), **SPIN-код**: 5940-7554, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

О.Ю. Кыткова, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Российская Федерация

# Биохимическая и сигнальная функции плазмалогенов в норме и при различных заболеваниях

Плазмалогены (ПЛ) — это алкенилэфирные глицерофосфолипиды, выполняющие множество физиологически важных функций в организме и обладающие разнообразными свойствами. Хорошо изучена роль ПЛ как эндогенных антиоксидантов, также ПЛ определяют физико-химические свойства биомембран, депонируют полиненасыщенные жирные кислоты, участвуют в биосинтезе холестерина, процессах ферроптоза и адаптации клеток к гипоксии, являются источниками для синтеза фактора активации тромбоцитов и выступают в качестве его антагонистов. В то же время ПЛ вовлечены в патогенез нейродегенеративных, воспалительных, онкологических заболеваний и ряд других патологий. Данные состояния объединены развитием хронического воспаления и окислительного стресса, сопровождающихся изменением активности синтеза и содержания ПЛ в клетках. Несмотря на то что заместительная терапия ПЛ ингибирует воспаление, молекулярные механизмы связи ПЛ с воспалением окончательно не раскрыты. Цель этого обзора — обобщить последние литературные данные о структуре, биосинтезе и функциях ПЛ, их взаимосвязи с сигнальными каскадами, вовлеченными в патогенез хронических воспалительных и нейровоспалительных заболеваний, а также показать современные достижения и перспективы применения ПЛ в лечении некоторых заболеваний.

**Ключевые слова:** плазмалогены, глицерофосфолипиды, воспаление, структура, биосинтез

**Для цитирования:** Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Биохимическая и сигнальная функции плазмалогенов в норме и при различных заболеваниях. *Вестник РАМН.* 2023;78(2):242–255. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn4917>

## Введение

Этерные липиды, или липиды с простой эфирной связью, подразделяются на алкилэфирные и алкенилэфирные (плазмалогены, ПЛ) глицерофосфолипиды, различающиеся химической структурой, физико-химическими свойствами и функциями [1]. Плазмалогены — наиболее изученный подкласс этерных липидов [2, 3]. Особенностью строения ПЛ является наличие в положении sn-1 остатка глицерина ненасыщенных спиртов, в положении sn-2 — полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а в положении sn-3 — холина, этаноламина или серина

[4–6]. Простая эфирная связь, сопряженная с виниловой связью в положении sn-1 остатка глицерина, определяет уникальные физические, химические и биологические свойства ПЛ [4, 7]. При этом ω-3 и ω-6 ПНЖК, входящие в состав ПЛ, превращаются в провоспалительные и эндогенные специализированные проразрешающие медиаторы (СПМ), регулирующие воспаление [8, 9]. Первоначально ПЛ были идентифицированы как соединения, выполняющие функции эндогенных антиоксидантов [3, 7, 10–14], однако позже были обнаружены их уникальные роли в организации биомембран и участии в различных сигнальных путях [6, 15].

O.Y. Kytikova, T.P. Novgorodtseva, Y.K. Denisenko

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok, Russian Federation

## Biochemical and Signaling Functions of Plasmalogens in the Norm and in Various Diseases

Plasmalogens (PL) are alkenyl ether glycerophospholipids that perform many physiologically important functions in the body and have a variety of properties. The role of PLs as endogenous antioxidants is well studied, as well as PLs that determine the physicochemical properties of biomembranes, deposit polyunsaturated fatty acids, participate in cholesterol biosynthesis, the process of ferroptosis and adaptation of cells to hypoxia, are sources for the synthesis of platelet activating factor and act as its antagonists. At the same time, PLs are involved in the pathogenesis of neurodegenerative, inflammatory, oncological diseases and a number of other pathologies. These conditions are united by the development of chronic inflammation and oxidative stress, accompanied by a change in the activity of synthesis and the content of PL in cells. Despite the fact that PL replacement therapy inhibits inflammation, the molecular mechanisms of the association of PL with inflammation have not been fully elucidated. The purpose of this review is to summarize the latest literature data on the structure, biosynthesis, and functions of PL, their relationship with signaling cascades involved in the pathogenesis of chronic inflammatory and neuroinflammatory diseases, as well as to show current achievements and future prospects for the use of PL in the treatment of certain diseases.

**Keywords:** plasmalogens, glycerophospholipids, inflammation, structure, biosynthesis

**For citation:** Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Denisenko YK. Biochemical and Signaling Functions of Plasmalogens in the Norm and in Various Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(2):242–255. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn4917>

Так, в настоящее время известно, что ПЛ определяют физико-химические свойства биомембран (текучесть, толщину и латеральное давление) и вовлечены в локальные изменения их целостности, направленные на создание новых структур [3, 7, 16, 17]. Плазмалогены регулируют воспаление [10, 18–21], вовлечены в передачу клеточных сигналов, экспрессию генов и дифференцировку клеток [15, 18, 22, 23], являются депо ПНЖК [6, 24] и источниками для синтеза фактора активации тромбоцитов и выступают в качестве его антагонистов [6, 10, 20]. Плазмалогены также участвуют в биосинтезе холестерина [2, 10, 25], вовлечены в ферроптоз [26–28] и адаптацию клеток к гипоксии [29].

Первичный дефицит ПЛ имеет генетический компонент [2, 5, 30], вторичный дефицит может быть результатом снижения их синтеза или повышенной деградации [31]. Плазмалогены вовлечены в патогенез кардиометаболических нарушений [32], старения и нейродегенеративных заболеваний [6, 18, 31, 33–36], болезней органов дыхания [7], вирусных заболеваний [17], онкологии [37–39], сахарного диабета [40], пероксисомных [2, 5, 30], митохондриальных заболеваний [30] и ряда других патологий. Данные состояния объединены развитием хронического воспаления, вызванного окислительным стрессом (ОС) [4, 41].

Заместительная терапия ПЛ ингибирует воспаление, однако молекулярные механизмы связи ПЛ с воспалением окончательно не раскрыты [21, 42–46]. Интересно, что ПЛ инициируют как противовоспалительный, так и провоспалительный ответ [10], а также не только защищают клетки от ОС, но и при определенных условиях способствуют их повреждению в результате активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [47, 48]. Деградация ПЛ приводит к высвобождению арахидоновой кислоты (АК, C20:4 $\omega$ -6), образованию эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов, которые в низких концентрациях оказывают трофическое действие, а в высоких инициируют развитие воспалительных реакций [10, 49]. Вероятно, эндогенные ПЛ могут регулировать передачу клеточных сигналов посредством выработки свободных жирных кислот, таких как АК (C20:4 $\omega$ -6), которые активируют сигнальные пути ERK–АКТ [22, 23]. Известно, что ПНЖК высвобождаются из мембранных фосфолипидов при участии фосфолипаз PLA2 (phospholipase A2, PLA2) и окисляются с образованием широкого спектра метаболитов с про- или противовоспалительной активностью (эйкозаноидов из АК и специализированных проразрешающих медиаторов из  $\omega$ -3 ПНЖК) [9]. Недавно установлено, что PLA2 проявляет селективность в отношении ПЛ *in vitro* [50–54]. В связи с данными функциями ПЛ активно изучается роль этих глицерофосфолипидов в патогенезе хронического воспаления. Также в настоящее время исследуется роль хлорированных ПЛ в патогенезе воспаления и сепсисе [52, 53]. Известно, что хроническое системное воспаление низкой степени интенсивности ассоциировано с постоянной активацией провоспалительных иммунных путей и секрецией провоспалительных медиаторов, которые ассоциированы с многочисленными хроническими неинфекционными заболеваниями [51].

В базах данных PubMed и Elibrary был проведен систематический поиск статей, опубликованных в период с 2019 по 2022 г. В обзор включали источники информации, в которых освещались вопросы, касающиеся цели настоящего обзора. Информационные запросы включали

**Таблица 1.** Результаты систематического поиска статей в базе данных PubMed по теме исследования, 2019–2022 гг.

| Ключевые слова                           | Число статей за период 2019–2022 гг. |
|--|--------------------------------------|
| «plasmalogenes»                          | 417                                  |
| «plasmalogenes» and inflammation         | 49                                   |
| «plasmalogenes» and biosynthesis         | 288                                  |
| «plasmalogenes» and structure            | 64                                   |
| «plasmalogenes» and glycerophospholipids | 183                                  |

следующую совокупность ключевых слов: плазмалогены, воспаление, структура, биосинтез, глицерофосфолипиды (табл. 1).

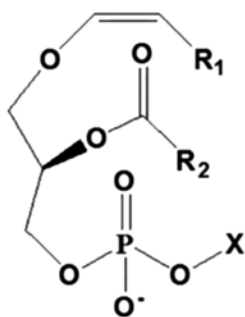
Найденные по запросу названия статей просматривали и, в случае их соответствия тематике литературного обзора, подвергали анализу рефераты статей. При соответствии реферата критериям включения проводили поиск и анализ полнотекстового варианта статьи. Интерес к этерным липидам растет, о чем свидетельствует увеличение количества публикаций в базе данных PubMed, содержащих слово «плазмалоген», до 417 за последние три года, что составляет 15,4% по отношению к общему числу публикаций за период с 1950 по 2022 г. (2,692). За последние три года было опубликовано 48 систематических обзоров. В 2019–2022 гг. в Elibrary было процитировано 25 работ, из них 4 — систематические обзоры, содержащие термин «плазмалоген», что составляет 30,4% по отношению к общему числу публикаций за период с 1994 по 2022 г.

**Цель данного обзора** — анализ современных знаний о структуре и биосинтезе ПЛ, их функциях в качестве антиоксидантов, модуляторов биомембран, регуляторов воспаления, а также их участие в гомеостазе холестерина, ферроптозе, устойчивости клеток к гипоксии, роли депо для ПНЖК, источников липидов для предшественника фактора активации тромбоцитов и его антагонистов.

## Структура плазмалогенов

На основании строения полярной группы молекулы ПЛ выделяют плазменилхолины, или холиновые плазмалогены (choline plasmalogens, PlsCho), плазменилэтанолламины, или этанолламинные плазмалогены (ethanolamine plasmalogens, PlsEtn), и плазменилсерины, или сериновые плазмалогены (serine plasmalogens, PlsSer) [55, 56]. В положении sn-1 ПЛ обычно находится  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный спирт с цепью от 12 до 18 углеродных атомов (чаще остаток пальмитиновой (C16:0 $\omega$ -7) или олеиновой (C18:1 $\omega$ -9) кислоты), в положении sn-2 — арахидоновая (АК, C20:4 $\omega$ -6) или докозагексаеновая (ДГК, C22:6 $\omega$ -3) кислота [6].

На рис. 1 представлена общая формула ПЛ. Наличие в ПЛ простой эфирной связи определяет физические, химические и биологические свойства данных глицерофосфолипидов. Виниловая эфирная связь в положении sn-1 более гидрофобна, подвержена окислению, лабильна к действию кислот, меньше вовлечена в образование водородных связей [4, 7].



**Рис. 1.** Алкенильные фосфолипиды (плазмалогены): R<sub>1</sub> — углеводородный фрагмент жирных спиртов и альдегидов; R<sub>2</sub> — углеводородные фрагменты жирных кислот; X — этаноламин, холин или серин

**Биосинтез плазмалогенов**

Биосинтез ПЛ инициируется в пероксисомах, однако заканчивается в эндоплазматической сети [3, 34, 57]. Данный процесс начинается при участии ацил-КоА и дигидроксиацетонфосфата (DHAP) (рис. 2).

DHAP под действием глицеронфосфат ацилтрансферазы превращается в 1-ацил-DHAP, после чего алкилглицеронфосфатсинтаза катализирует замену ацильной группы 1-О-ацил-DHAP длинноцепочечным жирным спиртом с образованием 1-О-алкил-DHAP [58].

Далее 1-О-алкил-DHAP переносится из пероксисомы в эндоплазматический ретикулум, где алкилацил DHAP редуктаза катализирует его восстановление

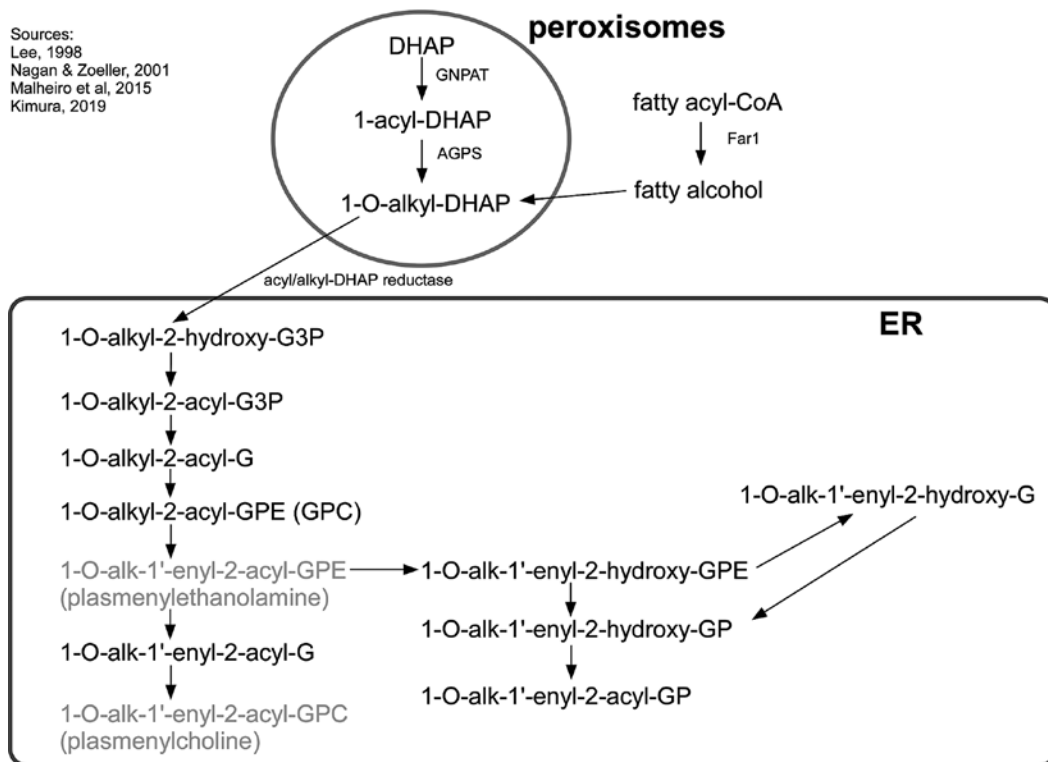
с образованием 1-О-алкил-2-гидрокси-sn-глицерин-3-фосфата. Затем алкилацил глицерофосфат ацилтрансфераза катализирует ацилирование ацил-КоА в положении sn-2 с образованием 1-О-алкил-2-ацил-G3P [58]. Фосфатная группа -О-алкил-2-ацил-G3P удаляется фосфогидролазой с образованием 1-О-алкил-2-ацилглицерина. Головная группа этаноламина фосфата добавляется к 1-О-алкил-2-ацилглицерину с помощью этаноламинфосфотрансферазы с образованием плазманилэтанолamina, который превращается в PlsEtn под действием 1'-алкилдесатуразы в присутствие молекулярного кислорода и НАДФН. PlsCho образуются после гидролиза PlsEtn в 1-О-(1Z-алкенил)-2-ацил-sn-глицерин [33, 43].

Биосинтез ПЛ регулируется механизмом отрицательной обратной связи, который в зависимости от уровня ПЛ контролирует активность редуктазы жирных кислот FAR1 (fatty alcohol reductase 1) [59]. FAR1 катализирует восстановление насыщенных жирных кислот до жирного спирта, необходимого для синтеза ПЛ [27, 59].

Асимметричное распределение ПЛ в биомембране опосредовано ион-транспортирующей АТФазой класса АТР8В2 (АТРase phospholipid transporting 8В2) [59]. М. Honsho et al. предполагают, что АТР8В2 вовлечен в подавление синтеза ПЛ за счет уменьшения уровня белка FAR1 и снижения экспрессии ферментов, катализирующих биосинтез ПЛ [59].

Таким образом, уровни ПЛ регулируются механизмом отрицательной обратной связи и деградации FAR1, но молекулярные механизмы передачи сигналов до настоящего времени остаются неопределенными [59].

244



**Рис. 2.** Путь биосинтеза плазмалогена:

Plasmalogen. In *Wikipedia*. <https://cs.wikipedia.org/wiki/Plasmalogen>

Created: 2019-10-29. Updated: 2019-10-29 11:40:16. License: CC BY-SA 4.0. Usage terms: Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0. Credit: Own work | Phaeton68

FAR1(fatty alcohol reductase 1) — редуктаза жирных спиртов; GNPAT (glycerone phosphate O-acyltransferase) — глицеронфосфат ацилтрансфераза; AGPS (alkylglycerone phosphate synthase) — алкилглицеронфосфатсинтаза; acyl/alkyl DHAP reductase — алкилацил DHAP редуктаза

## Распространенность плазмалогенов

Плазмалогены впервые возникли у анаэробных бактерий. На сегодняшний день ПЛ встречаются у простейших, беспозвоночных и млекопитающих. Растения, грибы, облигатно- или факультативно-аэробные бактерии лишены ПЛ. Содержание ПЛ варьируется в зависимости от организмов, клеточных органелл и тканей [55].

Плазмалогены эукариот высококонцентрированы в микродоменах (липидных рафтах) липидного бислоя цитоплазматических мембран [17], тем самым обеспечивая функционирование липидных рафтов, мембранных белков, передачи клеточных сигналов и дифференцировки клеток [15, 44, 60]. Также ПЛ входят в состав мембранных гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных белков (glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins, GPI-AP), выполняющих функции транспортеров [61].

Помимо цитоплазматических мембран ПЛ также обнаружены в мембранах митохондрий, лизосом и эндоплазматического ретикулума, однако внутриклеточные функции ПЛ практически не исследованы [32].

ПЛ являются медиаторами многих физиологических процессов, их содержание в организме колеблется в разных органах и тканях, а также в зависимости от возраста и многих других параметров [62–64]. Содержание ПЛ в тканях (мозге, сердце, почках, легких, скелетных мышцах и нейтрофилах) достаточно высоко, составляя 18–22% суммарного содержания фосфолипидов у человека. Наибольшее количество ПЛ обнаружено в центральной нервной системе (ЦНС) [35, 58], наименьшее — в печени [62]. Сетчатка, являясь продолжением ЦНС, также богата ПЛ, в частности PlsEtn [63]. PlsCho преобладают в сердечных и скелетных мышцах и менее распространены в других органах и тканях, в то время как PlsEtn составляют около 30% общего количества фосфолипидов мозга [32, 40].

## Функции плазмалогенов

Основные известные функции ПЛ суммированы в табл. 2.

**Антиоксидантная функция плазмалогенов.** Хорошо известно, что ПЛ играют роль эндогенных антиоксидантов, защищающих фосфолипиды, ненасыщенные жирные

кислоты липопротеинов и клеточных мембран от деструктивного влияния ОС [3, 7, 10–14]. Так как активные формы кислорода (АФК) преимущественно окисляют винильную эфирную связь ПЛ, считается, что данные глицерофосфолипиды нейтрализуют АФК.

Е.Е. Pohl et al. показали защитное влияние PlsEtn на функции мембранных транспортеров, каналов, рецепторов и ферментов в условиях ОС [13]. А. Ikuta et al. обнаружили, что ПЛ являются биомаркерами ранних стадий ОС при неалкогольном стеатогепатите [11]. Исследование Y. Wu et al. показало, что PlsEtn и PlsCho способны предотвращать индуцированное свинцом ПОЛ на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека [12]. Так, PlsEtn и PlsCho элиминировали АФК и подавляли накопление гидропероксидов фосфатидилхолина (с  $63,6 \pm 1,8$  до  $80,3 \pm 2,9\%$ ) и гидропероксидов фосфатидилэтаноламина (с  $25,7 \pm 9,3$  до  $76,1 \pm 3,7\%$ ) [12]. Кроме того, ПЛ значительно повышали уровень экспрессии генов ряда антиоксидантных ферментов [14].

**Прооксидантная функция плазмалогенов.** ПЛ не только играют роль эндогенных антиоксидантов, но также обладают прооксидантными свойствами и способны ухудшать жизнеспособность некоторых клеток в условиях ОС. Так, АФК-зависимый катаболизм ПЛ способствует накоплению цитотоксических лизофосфолипидов и  $\alpha$ -гидроксиальдегидов, повреждению клеток [48]. Активация FAR1, вовлеченного в синтез ПЛ, снижает жизнеспособность кардиомиоцитов во время ОС, инициированного ишемией-реперфузией. Данные результаты подразумевают, что ПЛ могут оказывать неблагоприятное воздействие на жизнеспособность кардиомиоцитов в условиях ОС [47].

В настоящее время изучается роль хлорированных липидов в патогенезе воспаления и сепсисе [52, 53].

Обычно в положении sn-1 ПЛ находится  $\alpha, \beta$ -ненасыщенный спирт с цепью от 12 до 18 углеродных атомов [6], однако в PlsEtn нейтрофилов человека в данном положении обнаружены очень длинные углеродные цепи из 20-, 22- и 24-углеродных атомов [52]. Известно, что роль миелопероксидазы (МПО) нейтрофилов заключается в формировании высокореактивных прооксидантов (хлорноватистая кислота (НОС1), реактивные производные азота и свободные радикалы), направленных на нейтрализацию токсического эффекта эндотоксинов при воспалении. Однако МПО способна реагировать не только с патогенами, но и с клетками человека. Так, НОС1 инициирует окислительное хлорирование ПЛ. Во время активации нейтрофилов PlsEtn подвергаются МПО-зависимому окислению с образованием 2-хлоржирного альдегида (2-chlorofatty aldehyde, 2-ClFALD) и 2-хлоржирной кислоты (2-chlorofatty acid, 2-ClFA) [52]. 2-ClFA связана со снижением барьерной функции эндотелия *in vitro*, образованием внеклеточных ловушек нейтрофилов и активацией апоптоза моноцитов [65–67].

F. Dorninger et al. показали, что ПЛ выступают источниками липидов для синтеза предшественника фактора активации тромбоцитов — эндогенного провоспалительного липида [6]. Антагонисты фактора активации тромбоцитов действуют как противовоспалительные агенты [20]. P. Rong et al. обсудили роль плазмалогенных аналогов данного фактора в качестве антагонистов фактора активации тромбоцитов для терапии воспалительных заболеваний [49]. Дегградация ПЛ приводит к образованию АК, эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов, которые в зависимости от концентрации оказывают трофическое или провоспалительное действие [10, 68].

Таблица 2. Функции плазмалогенов

| Функция  | Литературный источник |
|--|-----------------------|
| Антиоксидантная функция                          | [3, 7, 10–14]         |
| Прооксидантная функция                           | [48, 52]              |
| Влияние на физико-химические свойства биомембран | [3, 7, 16, 17]        |
| Сигнальная функция                               | [15, 18, 21]          |
| Регуляция воспаления                             | [10, 18–20]           |
| Источник липидов для PAF, антагонист PAF         | [6, 10, 20]           |
| Депонирование ПНЖК                               | [6, 24]               |
| Биосинтез холестерина                            | [2, 10, 25]           |
| Участие в ферроптозе                             | [26–28]               |
| Адаптация к гипоксии                             | [29]                  |

**Роль плазмалогенов в ферроптозе.** Ферроптоз — это регулируемая гибель клеток, связанная с неконтролируемым ПОЛ и разрушением клеточных биомембран [69].

М.А. Perez et al. не обнаружили широко описанной в литературе антиоксидантной роли ПЛ для защиты от ферроптоза [25]. Вместо этого они показали, что дефицит этерных липидов приводит к изменению соотношения содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) в клеточных мембранах, подчеркивая полезную роль эндогенных и пищевых МНЖК в профилактике ферроптоза. Кроме того, М.А. Perez et al. показали, что дигомо-гамма-линоленовая кислота (DGLA, C20:3 $\omega$ -6) вызывает ферроптоз в эксперименте, а при дефиците этерных липидов повышается чувствительность клеток к DGLA-индуцированному ферроптозу [25].

Участие ПЛ в ферроптозе обусловлено высоким содержанием ПНЖК в положении sn-2 их молекулы, которые склонны к окислению [26]. Интересно, что фермент биосинтеза ПЛ — FAR1 — также активирует ферроптоз [27]. Изучается роль в ферроптозе еще одного фермента биосинтеза ПЛ —  $\Delta$ 1'-десатуразы PEDS1 [70]. Последние исследования предполагают роль опосредованного TMEM189 синтеза ПЛ при ферроптозе [26–28]. Повышенная экспрессия TMEM189, кодирующего фермент плазманилэтаноламиндесатуразу, ответственный за образование виниловой связи в PlsEtn [54], наблюдается при большинстве видов рака [27].

Таким образом, ПЛ играют важную роль в ферроптозе, так как являются субстратами ПОЛ, которое индуцирует ферроптоз.

Было показано, что ферроптоз характерен для сердечно-сосудистых заболеваний [39, 71], патологии почек [67], нейродегенеративных заболеваний [72] и онкологии [26, 27, 73–75]. Во всех этих исследованиях установлено, что специфические ингибиторы ферроптоза защищают от развития данных патологий. Возможно, что регуляция уровня ПЛ также будет влиять на активность ферроптоза и процессы ПОЛ и в конечном итоге — предопределять молекулярный механизм развития многих хронических заболеваний.

В последние годы в многочисленных исследованиях сообщается о роли метаболизма холестерина в регуляции ферроптоза и онкогенеза [73–75]. Повышение уровня клеточных ПЛ снижает биосинтез холестерина за счет деградации скваленмонооксигеназы (squalene monooxygenase, SQLE), катализирующей первую окислительную стадию биосинтеза холестерина. Напротив, дефект синтеза ПЛ вызывает повышение экспрессии SQLE, что приводит к снижению количества 2,3-эпоксисквалена, необходимого для синтеза холестерина [59]. Ассоциация метаболизма холестерина и ПЛ требует дальнейшего исследования, в том числе в контексте онкологических заболеваний, учитывая тот факт, что гиперхолестеринемия влияет на развитие онкологических заболеваний путем формирования резистентности клеток к ферроптозу [39].

**Роль плазмалогенов в структурной организации мембран клеток.** А. Angelova et al. отмечают, что ПЛ вносят весомый вклад в организацию и функцию клеточных мембран, поэтому важность дальнейшего изучения их структурных свойств несомненна [16]. ПЛ определяют физико-химические свойства биомембран (текучесть, толщину, кривизну, латеральное давление), а также участвуют в их слиянии [7, 3]. К.А. Wilson et al. обнаружили, что ПЛ оказывают незначительное влияние на биофи-

зические свойства эпителиальной плазматической мембраны, в то время как гликофинголипиды Форссмана инициируют образование богатых гликофинголипидами, фосфатидилэтаноламином, сфингомиелином и холестеринем наноразмерных липидных доменов [76]. Это снижает латеральную диффузию и площадь липидов, образующих домены. Данное исследование отражает модулирующее влияние разнообразных липидов на свойства мембран.

Известно, что краткосрочные локальные изменения целостности биомембраны направлены на создание новых структур через слияние клеток. Слияние мембран вовлечено в экзоцитоз, секрецию и образование вторичных лизосом. При слиянии мембран накапливаются небислоиные липиды, формирующие искривленные небислоиные структуры. Это приводит к существенному уменьшению жесткости биомембраны и перераспределению липидов. Полиморфизм ПЛ выражается в их способности образовывать структуры разной формы, в частности трубчатых или гексагональных (НП) структур, а также кубических фаз [16]. При изучении свойств синтетических производных PlsCho и PlsEtn с длинными полиненасыщенными цепями (докозапентаеновая кислота (ДПА), C22:5 $\omega$ 6) А. Angelova et al. обнаружили склонность ДПА-PlsEtn к формированию кубической фазы (Im3m) с инвертированной гексагональной (НП) фазой, ДПА-PlsCho — кубической и пластинчатой жидкокристаллических фаз, фосфэтаноламинового ПЛ — к образованию кубической фазы Pn3m [16]. Способность ДПА-PlsEtn к одновременному образованию неламеллярных фаз и структурных интермедиатов может в какой-то мере объяснять изменения биологических мембран в условиях ОС. Одномоментное существование кубической и НП фаз предполагает, что количество двойных связей в длинной полиненасыщенной цепи ДПА (22:5 $\omega$ 6) выше порога образования инвертированной гексагональной (НП) фазы, которая характерна для ПЛ с более низкой степенью ненасыщенности цепей, например для олеиновой (C18:1 $\omega$ 9) и линолевой (C18:2 $\omega$ 6) кислот. Проведенные исследования показали, что производные PlsCho и PlsEtn с ДПА способны к образованию многофазных жидкокристаллических структур, которые влияют на передачу сигналов, метаболизм липидов и ряд других процессов [16]. Способность к изменению кривизны мембран и формированию короткоживущих промежуточных продуктов проливает новый свет на роль ПЛ в организации и активности мембранных белков [77]. Результаты исследования А. West et al. продемонстрировали значительное утолщение бислоя мембран при включении PlsEtn в противовес доказанному ранее факту, что одноцепочечные ПНЖК уменьшают толщину мембраны [77]. Это свидетельствует о том, что ПЛ с ПНЖК существенно влияют на организацию мембранных белков и передачу сигналов [24].

Таким образом, включение ПЛ в мембраны клеток вызывает изменение их кривизны и утолщение бислоя, что изменяет активность мембранных белков. Хотя многие аспекты участия ПЛ в трансформации мембран еще предстоит подтвердить *in vivo*, уже сейчас очевидно, что ПЛ играют важную роль в структурных и морфологических изменениях биомембран.

Так как в молекуле ПЛ положение sn-2 в основном занято ПНЖК, это послужило основой предположения, что ПЛ являются депо для данных ЖК [24]. F. Dorninger et al. обратили внимание, что другие классы фосфолипидов также депонируют ПНЖК [6]. Кроме того, снижение уровня ПЛ не обязательно сопряжено с дефицитом

Таблица 3. Плазмалогены и их ключевые сигнальные пути

| Ключевые сигнальные пути и их компоненты | Литературный источник |
|--|-----------------------|
| PI3K-AKT/mTOR                            | [78–80]               |
| MAPK (ERK, ERK5, JNK, p38)               | [21–23]               |
| BDNF/TrkB/CREB                           | [81]                  |
| PPAR                                     | [82]                  |
| iPLA2                                    | [83, 84]              |

ПНЖК. В настоящее время роль ПЛ в депонировании ПНЖК продолжает изучаться, кроме того, неизвестно о преимуществах депонирования данных ЖК в ПЛ перед другими фосфолипидами.

Изменения уровня ПЛ сопровождается изменением свойств клеточных мембран, тем самым влияя на ключевые сигнальные пути, которые опосредуют воспалительные каскады и иммунные реакции.

**Сигнальная функция плазмалогенов.** В недавних исследованиях продемонстрировано нарушение ряда сигнальных каскадов вследствие недостатка ПЛ (табл. 3). Так, нарушение синтеза или деградации ПЛ приводит к нарушению сигнального пути PI3K/AKT-mTOR (the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) / AKT-mTOR signaling pathway). Активация данного сигнального пути связана с нарушением регуляции аксонов, выработкой АФК, снижением уровня окислительного фосфорилирования и апоптозом нейронов. На экспериментальных моделях дефицита ПЛ обнаружено нарушение рекрутирования киназ АКТ на плазматическую мембрану нервных клеток, результирующее в развитии дефекта миелинизации [78].

Уровень ПЛ влияет на активность сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase). У млекопитающих известно четыре основных пути MAPK: протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK), ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5), c-Jun N-терминальные киназы (c-Jun N-terminal kinase, JNK) и семейство киназ p38. Все пути MAPK вовлечены в регуляцию клеточного метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей и экспрессию ряда генов, а также контроль роста, деления, дифференцировки, апоптоза клеток и ответы клеток на температурные, осмотические и окислительные воздействия. Снижение синтеза ПЛ снижает фосфорилирование ERK в коре головного мозга мышей [22, 23], а также активирует p38MAPK, JNK и NF- $\kappa$ B, вызывая активацию микроглии в мозге мышей, сопровождающей нейродегенеративные заболевания [79, 80–85].

Стоит отметить, что JNK и p38 участвуют в регуляции экспрессии PPARs (PPAR $\alpha$  (NR1C1), PPAR $\beta/\delta$  (NR1C2) и PPAR $\gamma$  (NR1C3)), обладающих противовоспалительным механизмом действия. ПЛ продуцируют сигнальные медиаторы, модулирующие воспалительные и иммунные процессы за счет активации ядерного рецептора PPAR $\alpha$  [82].

Уровень ПЛ также влияет на сигнальный путь BDNF (brain-derived neurotrophic factor) / TrkB (tropomyosin receptor kinase B) / CREB (cAMP response element-binding protein). Установлено, что нейротрофическое действие PlsEtn частично обусловлено активацией пути BDNF/TrkB/CREB и ингибированием апоптоза нейронов [81]. CREB — это cAMP-зависимый транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию некоторых генов, в частности гена *BDNF*, и участвующий в формировании

нейрональной пластичности и долговременной памяти. Астроцитарные пероксисомы регулируют экспрессию *BDNF*, поддерживая целостность нейронов [85]. Прием ПЛ модулирует сигнальные пути, связанные с АКТ, ERK, а также уровень *BDNF*, уменьшая выраженность воспаления в микроглии [18, 19, 22–23, 79] и защищая нейроны от апоптоза [81]. Кроме того, PlsEtns подавляют гибель нейронов гиппокампа за счет ингибирования каспазы-9 и каспазы-3 [86].

Значительная часть передачи сигналов липидов в норме и патологии связана с ферментом iPLA2. Данный фермент занял центральное место в исследованиях окислительного стресса и воспаления благодаря участию в регуляции метаболических процессов и ферроптозе [84]. В исследовании D. Hayashi et al. было показано, что цитозольная Ca<sup>2+</sup>-зависимая PLA2 $\alpha$  (cPLA2 $\alpha$ ) проявляет селективность в отношении ПЛ *in vitro* [50]. Кроме того, iPLA2 $\beta$  предпочтительно взаимодействует с мембранными фосфолипидами, имеющими в положении sn-1 остаток пальмитиновой кислоты (C16:0 $\omega$ -7) или стеароилфосфолипиды [87]. Вероятно, субстратная специфичность cPLA2 $\alpha$  определяется фосфолипидным составом компартмента, в котором он действует. В результате активации PLA2 ПНЖК мембранных глицерофосфолипидов окисляются с образованием широкого спектра метаболитов с про- или противовоспалительной активностью. Неметаболизированные свободные ПНЖК также могут подвергаться нитрированию, сульфатированию и окислению, инициируя образование широкого спектра биологически активных соединений. Фагоцитоз и ферроптоз характеризуются синтезом оксигенированных метаболитов АК и других ПНЖК. Обогащение этаноламиновых плазмалогенов АК ясно указывает на центральную роль этих видов ПЛ в гомеостазе АК, однако их функция все еще остается неясной [88].

Таким образом, очевидно, что нарушение функций ПЛ способно изменять сигнальные пути, участвующие в воспалительном каскаде.

### Плазмалогены и хронические воспалительные заболевания

Хроническое воспаление лежит в основе патогенеза нейродегенеративных, онкологических и большинства хронических заболеваний. Основные хронические воспалительные заболевания, при которых нарушены функции ПЛ, суммированы в табл. 4 [88–101].

**Бронхолегочные заболевания.** Изменение уровня ПЛ связано с бронхолегочной патологией [64, 88–90].

В обзоре R. Zhuo et al. рассматривается способность ПЛ изменять структуру легочного сурфактанта [7]. Так, под воздействием АФК наблюдается снижение уровня ПЛ легочного сурфактанта, что приводит к развитию бронхолегочной дисплазии у младенцев, астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых.

Бронходилатационный ответ у пациентов с бронхиальной астмой снижается на 0,24% в год [64]. J.E. Sordillo et al. впервые показали, что снижение бронходилатационного ответа с течением времени может быть частично объяснено возрастными сдвигами уровней ПЛ [64]. Авторы резюмировали, что ПЛ могут рассматриваться в качестве возможных медиаторов возрастных изменений функций легких у лиц с бронхиальной астмой и служить потенциальными фармакологическими мишенями для улучшения функции легких у таких пациентов [64].



**Таблица 4.** Хронические воспалительные заболевания и патологические состояния, при которых нарушены функции плазмалогенов

| Группа заболеваний / патологических состояний    | Заболевание / патологическое состояние   | Литературный источник |
|--|--|-----------------------|
| Бронхолегочная патология                         | Бронхиальная астма                       | [64, 88–90]           |
|  | Хроническая обструктивная болезнь легких | [91]                  |
| Хронические воспалительные заболевания кишечника | Язвенный колит                           | [92–94]               |
|  | Болезнь Крона                            | [94]                  |
| Кардиометаболические заболевания                 | Неалкогольная жировая болезнь печени     | [95]                  |
|  | Сахарный диабет                          | [40, 96]              |
|  | Диабетическая ретинопатия                | [63, 97]              |
|  | Атеросклероз                             | [98]                  |
|  | Ожирение                                 | [40, 89, 99–101]      |
|  | Гипертония                               | [40]                  |

А. Ven Anes et al. обнаружили, что уровни некоторых молекулярных видов ПЛ (36:1, 36:2, 36:3, 36:4, 38:4, 38:5), триглицеридов (50:0, 50:1, 52:1, 52:2, 52:3, 52:4, 54:4) и фосфатидилхолинов (34:3, 36:0, 36:4, 36:5, 40:6, 40:7) значительно снижены при ХОБЛ [91]. Фосфатидилхолин (34:3) и ТГ (52:3) также коррелируют с измененной функцией легких и ОС ( $p < 0,001$ ) [91].

Обычно в положении sn-2 плазмалогена находятся АК или ДГК, которые являются субстратами для синтеза простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и резолвинов [6]. S. Shakya et al. обнаружили, что ПЛ эпителиальных клеток в положении sn-2 содержит олеиновую кислоту (C18:1ω-9), в отличие от эндотелиальных клеток, которые содержат АК [53]. Это исследование впервые демонстрирует различное распределение молекулярных видов ПЛ в эндотелии и эпителиальных клетках дыхательных путей, что может отражать роль ПЛ эпителия как компонента секретируемого сурфактанта, в то время как эндотелиальные ПЛ могут играть более важную роль в производстве биоактивных липидов [53].

**Хронические воспалительные заболевания кишечника.** У пациентов с хроническим воспалением толстой кишки повышен уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-6, IL-1β, IL-8 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α). На моделях воспалительного заболевания кишечника и рака толстой кишки *in vitro* продемонстрировано, что PlsCho [92] и PlsEtn [93] блокируют воспаление за счет антиапоптотического действия. В то же время A.F. Di’Narzo et al. показали, что повышенные уровни PlsCho повышают риск развития болезни Крона [94]. Установленные противоречивые функции ПЛ в патогенезе хронических заболеваний кишечника требуют дальнейшего исследования.

**Кардиометаболические заболевания.** Снижение уровня ПЛ связано с многочисленными метаболическими заболеваниями [40, 89, 99–101]. Было высказано предположение, что снижение содержания ПЛ способствует развитию ожирения и сопутствующих ему сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) несколькими путями, включая разрушение клеточных мембран, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и воспаление [40, 95]. В недавнем обзоре Y.L. Schooneveldt были обобщены результаты исследований функциональной и защитной роли ПЛ при ожирении, а также терапевтический потенциал добавок ПЛ для лечения данного заболевания [99]. Между сниженным уровнем циркулирующего ПЛ, ожирением и индексом массы тела выявлены достаточно

сильные корреляции, что привело к активному изучению новой роли ПЛ в регуляции термогенеза и образовании белой жировой ткани в раннем возрасте [32].

Ряд исследований S. Shakya et al. показал, что НОС1 инициирует окислительное хлорирование ПЛ эпителия дыхательных путей, что приводит к выработке 2-CIFALD и 2-CIFA [53]. Хлорированные липиды связаны с воспалительными заболеваниями и состояниями, такими как эндотоксемия, атеросклероз, инфаркт миокарда, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис. Хлоржирные кислоты являются биомаркерами смертности от сепсиса, а также опосредуют дисфункцию эндотелиального и эпителиального барьеров в экспериментах *in vitro* [66]. H. Yu et al. впервые представлены доказательства, что свободная 2-CIFA играет важную роль в индукции сепсиса с помощью механизма, зависящего от ингибитора активатора плазминогена-1 и тучных клеток [67]. Эти наблюдения требуют дальнейшего изучения биосинтеза PlsEtn, их специфической роли в нейтрофилах и клинического значения хлорированных липидов при воспалении и сепсисе.

Исследование M. Lange et al. показало, что при ожирении более высокий уровень ПЛ с длинноцепочечными ПНЖК наблюдается в подкожной жировой ткани, в то время как PlsEtn накапливаются в висцеральной жировой ткани [101]. Различия в составе липидов, по-видимому, очень специфичны для депо жировой ткани. Подкожная жировая ткань считается метаболически более здоровой, в то время как висцеральная является основным фактором риска развития кардиометаболических заболеваний. Интересно, что PlsEtn и PlsCho оказывают противоположное влияние на стабильность мембран, поскольку PlsEtn определяют жесткость мембраны, в то время как PlsCho поддерживают ее текучесть. Авторами исследования было высказано предположение, что разрастание жировой ткани при ожирении запускает ремоделирование мембранных фосфолипидов для поддержания состава и функции мембран [101]. Однако роль различных видов ПЛ остается неясной.

V.D. De Mello et al. показали, что ПЛ вместе с насыщенные ЖК и ПНЖК были связаны со снижением частоты развития микроаневризм сетчатки, ассоциированных с диабетической ретинопатией [97]. У мышей с дефицитом ПЛ наблюдаются аномальное развитие сосудов сетчатки и активация макроглиальных клеток Мюллера. Плазмалогены имеют решающее значение для регуляции экспрессии мозгового коннексина 43 (Cx43), входящего в состав глиальных клеток сетчатки, и для характеристик глиальных клеток Мюллера сетчатки [63]. В исследовании

R. Karadayi et al. было показано, что дефицит плазмалогена связан с подавлением Sx43 и гена Gjal в сетчатке 13-недельных мышей, что согласуется с уже опубликованными результатами аналогичных исследований для мозга и сердца мышей с дефицитом плазмалогена (Todt) [63]. R. Karadayi et al. предполагают, что различные ткани могут сталкиваться со схожими механизмами дисрегуляции экспрессии Sx43 и это может быть общим механизмом развития сосудов и глиальных аномалий [63].

В исследовании J.C. Chai et al. было выявлено несколько липидов плазмы (в частности, фосфатидилэтаноламин-плазмалоген (36:2) и фосфатидилсерин-плазмалоген (36:3)), связанных с образованием атеросклеротических бляшек и прогрессированием атеросклероза сонных артерий у больных с ВИЧ [98]. Наиболее высокий уровень данных липидов характерен для больных, получающих антиретровирусную терапию. Авторы полагают, что изменения уровней данных липидов могут быть связаны с ВИЧ-инфекцией и антиретровирусной терапией, так как не зависят от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Интересно, что фосфатидилхолин (36:4) был связан со снижением риска образования атеросклеротических бляшек.

### Плазмалогены, пероксисомные болезни и нейродегенеративная патология

Пероксисомные болезни и нейродегенеративные заболевания, при которых нарушены функции плазмалогенов, суммированы в табл. 5.

**Пероксисомные болезни.** Дефекты в генах, кодирующих пероксисомальные белки, могут приводить к пероксисомальным нарушениям, включающим дефицит отдельных пероксисомальных ферментов из-за мутации гена, контролирующего тот или иной фермент, и нарушения биогенеза пероксисом [60].

С нарушениями биогенеза пероксисом связывают болезнь Рефсума новорожденных, неонатальную адренолейкодистрофию, ризомиелическую точечную хондродисплазию, синдром Цельвегера и цельвегероподобный синдром [59]. С дефицитом одного пероксисомного фермента с дефектом бета-окисления связаны псевдонеонатальная адренолейкодистрофия, X-сцепленная адренолейкодистрофия, псевдосиндром Цельвегера и дефицит бифункционального фермента [60]. С дефицитом одного пероксисомного фермента без дефекта бета-окисления связаны болезнь Рефсума взрослых, псевдохондродисплазия тазобедренного сустава, ди- и тригидрохолестановая ацидемия, мевалоновая ацидурия.

Патогенез пероксисомных болезней связан с нарушениями синтеза ПЛ, ведущего к накоплению в клетках метаболитов и их токсического действия, результирующего в атрофии коры надпочечников, демиелинизации белого вещества мозга, фиброзе печени. Дефицит ПЛ также отмечается при болезни Нимана–Пика типа С, болезни Дауна, синдроме Барта (ВТНС), нейрональном цероидном липофусцинозе [102].

При анализе фосфатидилэтаноламина плазмалогенового типа M. Saitoh et al. установили, что олеиновая (C18:1 $\omega$ -9), АК (C20:4  $\omega$ -6) и ДГК (C22:6 $\omega$ -3) были обнаружены в сером веществе мозга лиц группы контроля, но отсутствовали в группе с синдромом Цельвегера. При этом уровень диацил-фосфатидилэтаноламина с ПНЖК C20:4, C22:4, C22:5 и C22:6 в мозге лиц с синдромом Цельвегера был выше, чем в контроле. Увеличение количества ПНЖК в ответ на снижение ПЛ в головном мозге пациентов с синдромом Цельвегера показывает чрезмерную уязвимость к ОС [103]. F. Dorninger et al. получили аналогичный эффект на моделях точечной ризомелической хондродистрофии [6].

При ВТНС обнаружено снижение уровня и молекулярных видов кардиолипина и ПЛ. J.C. Jr. Bozelli et al. представлен обзор доказательств данной связи и предлагаемых механизмов, играющих роль в этом взаимодействии [4]. Эта взаимозависимость подтверждается и при других патологических состояниях [60].

**Болезнь Альцгеймера.** Ряд литературных обзоров посвящен связи между ПЛ и болезнью Альцгеймера (БА) — нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся прогрессирующей потерей нервных клеток в гиппокампе и активацией глиальной ткани, ведущими к нарушению памяти, дисфазии, диспраксии и агнозии [80]. Патогенез при БА связывают с отложением бета-амилоида и образованием нейрофибриллярных клубков, состоящих из тау-белка, которые нарушают синаптическую пластичность, функции эндосом, лизосом, протеасом, митохондрий и приводят к гибели нейронов [35]. Процесс нейродегенерации при БА объясняется запуском аномального процессинга белка-предшественника амилоида (гипотеза амилоидного каскада) и изменениями цитоскелета (гипотеза дегенерации цитоскелета нейронов). При БА наблюдается изменение экспрессии генов, которые регулируют везикулярный транспорт, энергетический метаболизм, убиквитин-протеасомную систему, аутофагию и ответственны за развитие воспаления. В нарушение внутриклеточной передачи сигнала при БА также вовлечены белки, принимающие участие в гомеостазе кальция, апоптозе и сворачивании белков.

Таблица 5. Пероксисомные болезни и нейродегенеративная патология, при которых нарушены функции плазмалогенов

| Группа заболеваний / патологических состояний | Заболевание / патологическое состояние          | Литературный источник         |
|---|---|-------------------------------|
| Пероксисомные болезни                         | Точечная ризомелическая хондродистрофия         | [102, 103]                    |
|   | Неонатальная адренолейкодистрофия               | [59]                          |
|   | Инфантильная болезнь Рефсума                    | [59]                          |
|   | Синдром Цельвегера и цельвегероподобный синдром | [59]                          |
| Нейродегенеративная патология                 | Болезнь Альцгеймера                             | [35, 42, 60, 80, 86, 104–111] |
|   | Болезнь Паркинсона                              | [22, 43, 59, 78, 112, 113]    |

Внутриклеточный сигнальный путь PI3K/AKT-mTOR считается основным в патогенезе БА [104]. Помимо этого, обсуждается роль пути MAPK и провоспалительного ядерного фактора NF-κB [105]. Нарушение активности киназ GSK3β, CDK5, MARK и фосфатаз, ответственных за фосфорилирование тау-белка, может активировать его агрегацию.

Дефицит ПЛ при БА может быть следствием дисфункции пероксисом, их усиленной деградации из-за активности цитохрома C, ОС и воспаления [35, 106]. Уровень ПЛ коррелирует с тяжестью БА и начинает снижаться задолго до развития клинических симптомов [86, 107]. По данным T. Fujino et al., снижение уровней PlsEtns в плазме крови незначительно при легких когнитивных нарушениях и наиболее выражено при болезни Паркинсона (БП) [42]. T. Kimura et al. обнаружили резкое снижение содержания ПЛ в белом веществе мозга на ранних стадиях БА и в сером веществе при развитии тяжелой деменции [106]. Снижение уровней ПЛ мозга мышей активирует NF-κB, p38MAPK и JNK, вызывая длительную активацию микроглии, что снижает нейропротекцию мозга при нейродегенеративных заболеваниях [80].

J. Feng et al. была проанализирована значимость сигнального пути PI3K-AKT/mTOR и MAPK, эндоцитоза, транспорта синаптических везикул, аутофагии и апоптоза в патогенезе БА [108]. Они обнаружили, что первичным ответом клеток на отложение Aβ является активация аутофагии, за которой следует снижение синтеза АТФ и протеолитической активности лизосом [108]. Применение ПЛ в эксперименте ингибирует активацию сигнального пути PI3K-AKT/mTOR и MAPK. Терапевтическая роль ПЛ, полученных из морепродуктов, опосредована ускорением токсического клиренса Aβ, содействием транспорту и синаптическому высвобождению нейротрансмиттеров [108]. У пациентов с БА изменяется экспрессия генов, регулирующих везикулярный транспорт, цитоскелет, энергетический метаболизм, воспаление, убиквитин-протеосомную систему и аутофагию. J. Feng et al. также обнаружили, что уровни экспрессии мРНК *ADORA2A*, *ATP6VIC2*, *CELF6* и *SLC18A2* изменились после обработки ПЛ [108]. *MATR3* является одним из генов, вызывающих деменцию [109], *ADORA2A* ответствен за синаптическую передачу и возбудимость нейронов в центральной нервной системе [110], *CELF6* кодирует РНК-связывающий белок, который экспрессируется в клетках гипоталамуса, а также белки, участвующие в синаптической передаче [111]. Предполагается, что ПЛ улучшают течение БА через модуляцию транспорта синаптических пузырьков [108].

F. Ali et al. (2022) продемонстрировали способность ПЛ поддерживать стабильность ненейрональных или микроглиальных клеток при воздействии длительных апоптотических стимулов [18]. Авторы полагают, что благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам ПЛ ингибируют некроптоз микроглии на фоне длительного введения липополисахарида. В других своих работах F. Ali et al. показали, что ПЛ ингибируют опосредованный липосахаридами эндоцитоз толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и активацию каспазы-8 и каспазы-3, которые контролируют экспрессию провоспалительных цитокинов [19]. Примечательно, что эндоцитоз TLR4 был выше в коре головного мозга старых мышей и мышей с БА, что указывает на значительную связь между возрастным снижением уровня ПЛ и активацией микроглии. Таким образом, авторы продемонстрировали, что ПЛ могут ингибировать нейровоспаление посредством влия-

ния на TLR4 и передачу сигналов каспазы-8 и каспазы-3 в клетках микроглии.

M.S. Hossain et al. сообщили, что ПЛ усиливают эндогенную экспрессию BDNF в гиппокампе посредством активации сигнальных путей ERK-AKT в нейрональных клетках и способствуют нейрогенезу, улучшающему память у мышей [22, 23].

Поскольку функция пероксисом нарушена при БА, для устранения дефицита ПЛ необходимо применять предшественники ПЛ, которые не задействуют пероксисомальные стадии их синтеза, например 1-0-алкилглицеролы [35]. Данное направление требует дальнейшего изучения.

**Болезнь Паркинсона.** Болезнь Паркинсона — второе по распространенности после БА нейродегенеративное заболевание [112]. У многих пациентов с БП наблюдалось снижение уровня фосфолипидов в периферической крови [43]. M. Honsho et al. предполагают, что нарушение асимметричного распределения ПЛ в дофаминовых нейронах, опосредованное ATP8B2, является причиной БП [22].

Дефицит ПЛ инактивирует AKT, протеинкиназу mTOR в комплексе mTORC1 и активирует белки ULK1 (serine/threonineprotein kinase ULK1). T. Ferreira da Silva et al. показали, что запуск данного сигнального каскада вызывает дистальное репозиционирование начального сегмента аксона (axon initial segment, AIS), который за счет высокой концентрации потенциал-управляемых натриевых каналов специализирован для быстрого проведения нервных импульсов [78]. Смещение AIS в более дистальное положение приводило к пониженной возбудимости нервной клетки. Эти результаты раскрывают новый механизм, который связывает уровень ПЛ нейрональной мембраны с позиционной сборкой AIS [78]. J. Radulovic et al. показали, что AIS черной субстанции особенно чувствителен к опосредованному стрессом нарушению нейромодуляции и является вероятным местом инициации нейродегенерации при БП. Это может объяснить, почему дегенерация черной субстанции при БП наиболее обширна [113].

### Заместительная терапия плазмалогенами

Воспалительный процесс снижает содержание ПЛ в клетках, тогда как заместительная терапия ПЛ ингибирует воспаление [22, 23]. Предшественники ПЛ обнаружены в гребешках, моллюсках, масле акулы, яйцах и коровьем вымени [43].

Плазмалогены показали многообещающие эффекты при ингибировании нейровоспаления и улучшении когнитивной функции за счет модулирующего влияния на липидный компонент биомембран, активацию GPCR и антиоксидантного действия.

T. Fujino et al. представили отчет о терапевтической эффективности перорально вводимых ПЛ при легких когнитивных нарушениях, легкой и тяжелой степени тяжести БА и БП, базируемый на 24-недельном многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [42]. Авторы показали значительное улучшение когнитивной функции и других клинических симптомов заболевания при повышении уровня ПЛ в крови. Пероральное введение очищенных эфирных фосфолипидов в дозе 1 мг/сут также повышало содержание эфирных фосфолипидов в плазме до нормального уровня через 24 нед приема у больных БП. Одновременно

отмечено улучшение некоторых немоторных симптомов БП (проблемы со сном, депрессия и деменция) [43].

Плазмалогены, содержащие ДГК (C22:6 $\omega$ -3), ингибировали индуцибельную форму синтазы оксида азота (NOS<sub>2</sub>) и продукцию оксида азота (NO) в клетках микроглии, активированных липополисахаридом [80]. Установлено, что экспериментальное применение ПЛ, полученных из морского гребешка, блокировало активацию провоспалительных транскрипционных факторов NF- $\kappa$ B и AP1, а также MAPK (JNK и p38 MAPK) [80]. Интересно, что обработка липополисахаридом подавляла экспрессию ферментов, вовлеченных в биосинтез ПЛ (GNPAT и AGPS) (см. рис. 2), через пути p38MAPK и JNK [80]. При этом нокаун генов *GNPAT* и *AGPS* ускорял индуцированную липополисахаридом активацию p38MAPK и JNK, что приводило к увеличению продукции NO [80].

В исследовании J. Gu пожилые мыши, получавшие ПЛ, продемонстрировали лучшие когнитивные способности, чем мыши из группы контроля [46]. Прием ПЛ в течение двух месяцев уменьшает возраст-ассоциированную потерю синапсов гиппокампа, ингибирует активацию микроглии, ослабляет нейровоспаление и способствует образованию синаптических пузырьков в мозге стареющих мышей. Авторы полагают, что введение ПЛ может быть стратегией остановки развития нейродегенерации [46].

D.V. Goodenowe et al. в течение 4 мес проводили экспериментальное клиническое исследование с участием 22 человек с когнитивными нарушениями, оценившее влияние возрастающего режима (с 900 до 3600 мг/день) перорального дозирования предшественника ПЛ 1-О-алкил-2-ацилглицерина, содержащего ДГК (C22:6 $\omega$ -3) в положении sn-2, на уровень ПЛ сыворотки крови и маркеры ОС [45]. Уровни ПЛ увеличивались с ростом дозы и оставались повышенными при всех дозах в течение всего периода лечения. Данная добавка нормализовала активность каталазы, уровень малонового диальдегида и супероксиддисмутазы. Когнитивные способности улучшились у 40% участников, не изменились также у 40% лиц и ухудшились у 20%. Подвижность улучшилась у 55% участников, не изменилась у 23% и снизилась у остальных участников. Добавка хорошо переносилась во всех дозах, побочных реакций не наблюдалось.

W. Fallatah et al. дали предварительную характеристику нового синтетического ПЛ — PPI-1040 (novel vinyl-ether synthetic plasmalogen, PPI-1040) в качестве перорального терапевтического варианта для RCDP. Эти результаты впервые показывают, что синтетический ПЛ доступен при пероральном введении и может повышать уровень ПЛ в эксперименте. Требуется дальнейшее изучение его клинической пользы [102].

Интересное направление — прекодиционирование ПЛ в качестве противовирусной стратегии [17]. Молекулы ПЛ участвуют в формировании кубической мембраны клетки человека, которая действует как система антиоксидантной защиты [16], поэтому предварительное кондиционирование ПЛ может способствовать защите клеток

от ОС, инфекции и гипоксии. Дальнейшие исследования мембранных липидов необходимы для разработки новых терапевтических стратегий [17].

## Заключение

В последнее время наши знания о биологической функции ПЛ и их участии в развитии хронических заболеваний значительно расширились. ПЛ вовлечены во множество клеточных сигнальных механизмов, процессы воспаления и антиоксидантной защиты, фагоцитоз и ферроптоз, регуляцию активности ферментов и рецепторов, показывающие их эссенциальную роль в биологической функции клетки. Высокая активность ПЛ и доказанное влияние дефицита этерных глицерофосфолипидов на развитие хронических заболеваний представляют большой интерес для разработки плазмалоген-заместительной терапии.

В то же время необходимы дальнейшие исследования гомеостаза плазмалогенов, включая изучение экспрессии белков, регулирующих их биосинтез. Это позволит понять, какие нарушения гомеостаза ПЛ ответственны за патогенез заболеваний, сопровождающихся изменением их уровня. В настоящее время активно изучается роль хлорированных ПЛ в патогенезе воспаления, это открывает новые перспективы для понимания механизма развития хронического воспаления и разработки противовоспалительных препаратов. Также важно отметить, что ПЛ взаимодействуют с другими глицерофосфолипидами и различными классами липидов, которые, в свою очередь, по-разному влияют на свойства мембран и могут искажать ответ клетки на правильное лечение, несмотря на то что заместительная терапия ПЛ достаточно успешна.

Таким образом, несмотря на то что многие аспекты участия ПЛ в передаче клеточных сигналов подтверждены, существует много неизученных функций и механизмов действия этих глицерофосфолипидов, которые должны инициировать дальнейшие исследования.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование проводилось за счет бюджетных средств организации. Номер госрегистрации НИР АААА-А19-119100290026-5.

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

**Участие авторов.** О.Ю. Кыткова — анализ источников литературы, формулирование заключения, написание статьи; Т.П. Новгородцева — редактирование текста, формулирование заключения, написание статьи; Ю.К. Денисенко — 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

- Jiménez-Rojo N, Riezman H. On the road to unraveling the molecular functions of ether lipids. *FEBS Lett.* 2019;593(17):2378–2389. doi: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13465>
- Полякова С.И., Засурцев Г.В., Паршина П.В., и др. Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов // *Российский вестник перинатологии и неонатологии*. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 16–24. [Polyakova SI, Zasurev GV, Parshina PV, et al. Prospects for the diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2021;66(4):16–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-16-24>

3. Almsharqi ZA. Potential Role of Plasmalogens in the Modulation of Biomembrane Morphology. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:673917. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.673917>
4. Bozelli JC Jr, Azher S, Epanand RM. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases. *Front Physiol.* 2021;12:730829. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.730829>
5. Bozelli JC Jr, Epanand RM. Interplay between cardiolipin and plasmalogens in Barth syndrome. *J Inher Metab Dis.* 2022;45(1):99–110. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12449>
6. Dorninger F, Forss-Petter S, Wimmer I, et al. Plasmalogens, platelet-activating factor and beyond – Ether lipids in signaling and neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2020;145:105061. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105061>
7. Zhuo R, Rong P, Wang J, et al. The Potential Role of Bioactive Plasmalogens in Lung Surfactant. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:618102. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.618102>
8. Das UN. Bioactive lipids as mediators of the beneficial action(s) of mesenchymal stem cells in COVID-19. *Aging Dis.* 2020;11:746–755. doi: <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0521>
9. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, et al. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):284. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55060284>
10. Okumoto K, Tamura S, Honsho M, Fujiki Y. Peroxisome: Metabolic Functions and Biogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1299:3–17. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8_1)
11. Ikuta A, Sakurai T, Nishimukai M, et al. Composition of plasmalogens in serum lipoproteins from patients with non-alcoholic steatohepatitis and their susceptibility to oxidation. *Clin Chim Acta.* 2019;493:1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.020>
12. Wu Y, Chen Z, Darwish WS, et al. Choline and Ethanolamine Plasmalogens Prevent Lead-Induced Cytotoxicity and Lipid Oxidation in HepG2 Cells. *J Agric Food Chem.* 2019;67(27):7716–7725. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02485>
13. Pohl EE, Jovanovic O. The role of phosphatidylethanolamine adducts in modification of the activity of membrane proteins under oxidative stress. *Molecules.* 2019;24(24):4545. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24244545>
14. Саркисян В.А., Сидорова Ю.С., Петров Н.А., и др. Исследование физиолого-биохимической эффективности плазмалогенов и астаксантина в микрокапсулированной форме // *Вопросы питания.* — 2021. — Т. 90. — № 5. — С. 38–48. [Sarkisyan VA, Sidorova YuS, Petrov NA, et al. Investigation of the physiological and biochemical effectiveness of plasmalogens and astaxanthin in microencapsulated form. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2021;90(5):38–48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-38-48>
15. Jimenez-Rojo N, Riezman H. On the road to unraveling the molecular functions of ether lipids. *FEBS Lett.* 2019;593(17):2378–2389. doi: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13465>
16. Angelova A, Angelov B, Drechsler M, et al. Plasmalogen-Based Liquid Crystalline Multiphase Structure Involving Docosapentaenyl Derivatives Inspired by Biological Cubic Membranes. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:617984. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.617984>
17. Deng Y, Angelova A. Coronavirus-Induced Host Cubic Membranes and Lipid-Related Antiviral Therapies: A Focus on Bioactive Plasmalogens. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:630242. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.630242>
18. Ali F, Hossain MS, Abdeen A, et al. Plasmalogens ensure the stability of non-neuronal (microglial) cells during long-term cytotoxicity. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(2):2084–2097. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15773-7>
19. Ali F, Hossain MS, Sejimo S, Akashi K. Plasmalogens Inhibit Endocytosis of Toll-like Receptor 4 to Attenuate the Inflammatory Signal in Microglial Cells. *Mol Neurobiol.* 2019;56(5):3404–3419. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1307-2>
20. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I, et al. Forty Years since the Structural Elucidation of Platelet-Activating Factor (PAF): Historical, Current, and Future Research Perspectives. *Molecules.* 2021;24(23):4414. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24234414>
21. Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., и др. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* — 2022. — № 83. — С. 22–30. [Uksumenko AA, Antonyuk MV, Denisenko YuK, et al. Association between the clinical-functional parameters and lipid markers of systemic inflammation in mild asthma complicated with obesity. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2022;83:22–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-22-30>
22. Hossain MS, Mawatari S, Fujino T. Plasmalogens inhibit neuroinflammation and promote cognitive function. *Brain Res Bull.* 2023;192:56–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.11.005>
23. Hossain MS, Mawatari S, Fujino T. Plasmalogens, the Vinyl Ether-Linked Glycerophospholipids, Enhance Learning and Memory by Regulating Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:828282. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.828282>
24. Fontaine D, Figiel S, Felix R, et al. Roles of endogenous ether lipids and associated PUFAs in the regulation of ion channels and their relevance for disease. *J Lipid Res.* 2020;61:840–858. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.r120000634>
25. Pérez HA, Alarcón LM, Verde AR, et al. Effect of cholesterol on the hydration properties of ester and ether lipid membrane interphases. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2021;1863(1):183489. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183489>
26. Zou Y, Henry WS, Ricq EL, et al. Plasticity of Ether Lipids Promotes Ferroptosis Susceptibility and Evasion. *Nature.* 2020;585:603–608. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2732-8>
27. Cui W, Liu D, Gu W, Chu B. Peroxisome-driven ether-linked phospholipids biosynthesis is essential for ferroptosis. *Cell Death Differ.* 2021;28(8):2536–2551. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00769-0>
28. Lee H, Zhuang L, Gan B. Ether phospholipids govern ferroptosis. *J Genet Genomics.* 2021;48(7):517–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.05.003>
29. Jain IH, Calvo SE, Markhard AL, et al. Genetic Screen for Cell Fitness in High or Low Oxygen Highlights Mitochondrial and Lipid Metabolism. *Cell.* 2020;181:716–727. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.029>
30. Ruiz M, Cuillierier A, Daneault C, et al. Lipidomics unveils lipid dyshomeostasis and low circulating plasmalogens as biomarkers in a monogenic mitochondrial disorder. *JCI Insight.* 2019;4(14):e123231. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123231>
31. Chew H, Solomon VA, Fonteh AN. Involvement of Lipids in Alzheimer's Disease Pathology and Potential Therapies. *Front Physiol.* 2020;11:598. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00598>
32. Kleiboeker B, Lodhi JJ. Peroxisomal regulation of energy homeostasis: Effect on obesity and related metabolic disorders. *Mol Metab.* 2022;65:101577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101577>
33. Zhou Y, Yu N, Zhao J, et al. Advances in the Biosynthetic Pathways and Application Potential of Plasmalogens in Medicine. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:765. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00765>
34. Jo DS, Park NY, Cho DH. Peroxisome quality control and dysregulated lipid metabolism in neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med.* 2020;52(9):1486–1495. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00503-9>
35. Senanayake V, Goodenowe DB. Plasmalogen deficiency and neuropathology in Alzheimer's disease: Causation or coincidence? *Alzheimers Dement (N Y).* 2019;5:524–532. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.08.003>
36. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., и др. Плазмалогены в патофизиологии возрастзависимых заболеваний // *Успехи геронтологии.* — 2019. — № 6. — С. 948–958.

- [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, i dr. Plazmalogeny v patofiziologii vozrastzavisimyh zabolevanij. *Uspekhi gerontologii*. 2019;6:948–958. (In Russ.)].
37. Fernandes AMAP, Messias MCF, Duarte GHB, et al. Plasma Lipid Profile Reveals Plasmalogens as Potential Biomarkers for Colon Cancer Screening. *Metabolites*. 2020;10(6):262. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo10060262>
  38. Liu T, Tan Z, Yu J, et al. A conjunctive lipidomic approach reveals plasma ethanolamine plasmalogens and fatty acids as early diagnostic biomarkers for colorectal cancer patients. *Expert Rev Proteomics*. 2020;17(3):233–242. doi: <https://doi.org/10.1080/14789450.2020.1757443>
  39. Liu W, Chakraborty B, Safi R, et al. Dysregulated cholesterol homeostasis results in resistance to ferroptosis increasing tumorigenicity and metastasis in cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1):5103. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25354-4>
  40. Paul S, Lancaster GI, Meikle PJ. Plasmalogens: A Potential Therapeutic Target for Neurodegenerative and Cardiometabolic Disease. *Prog Lipid Res*. 2019;74:186–195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.04.003>
  41. Pham TH, Manful CF, Pumphrey RP, et al. Big Game Cervid Meat as a Potential Good Source of Plasmalogens for Functional Foods. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2021;96(12):103724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103724>
  42. Fujino T, Hossain MS, Mawatari S. Therapeutic Efficacy of Plasmalogens for Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Parkinson's Disease in Conjunction with a New Hypothesis for the Etiology of Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1299:195–212. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8_14)
  43. Mawatari S, Ohara S, Taniwaki Y, et al. Improvement of Blood Plasmalogens and Clinical Symptoms in Parkinson's Disease by Oral Administration of Ether Phospholipids: A Preliminary Report. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:2671070. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2671070>
  44. Mawatari S, Sasuga Y, Morisaki T, et al. Identification of plasmalogens in *Bifidobacterium longum*, but not in *Bifidobacterium animalis*. *Sci Rep*. 2020;10(1):427. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57309-7>
  45. Goodenowe DB, Haroon J, Kling MA, et al. Targeted Plasmalogen Supplementation: Effects on Blood Plasmalogens, Oxidative Stress Biomarkers, Cognition, and Mobility in Cognitively Impaired Persons. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:864842. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.864842>
  46. Gu J, Chen L, Sun R, et al. Plasmalogens Eliminate Aging-Associated Synaptic Defects and Microglia-Mediated Neuroinflammation in Mice. *Front Mol Biosci*. 2022;9:815320. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.815320>
  47. Marsh KG, Arrieta A, Thuerauf DJ, et al. The peroxisomal enzyme, FARI, is induced during ER stress in an ATF6-dependent manner in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(5):H1813–H1821. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00999.2020>
  48. Jenkins CM, Yang K, Liu G, et al. Cytochrome *c* is an oxidative stress-activated plasmalogenase that cleaves plasmalogen choline and plasmalogen ethanolamine at the sn-1 vinyl ether linkage. *J Biol Chem*. 2019;293(22):8693–8709. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001629.9>
  49. Rong P, Wang J-L, Angelova A, et al. Plasmalogenic Lipid Analogs as Platelet-Activating Factor Antagonists: A Potential Novel Class of Anti-inflammatory Compounds. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:859421. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.859421>
  50. Hayashi D, Mouchlis VD, Dennis EA. Each phospholipase A2 type exhibits distinct selectivity toward sn-1 ester, alkyl ether, and vinyl ether phospholipids. *Biochim Biophys Acta, Mol Cell Biol Lipids*. 2022;1867(1):159067. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2021.159067>
  51. Leuti A, Fazio D, Fava M, et al. Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:133–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.028>
  52. Amunugama K, Jellinek MJ, Kilroy MP, et al. Identification of novel neutrophil very long chain plasmalogen molecular species and their myeloperoxidase mediated oxidation products in human sepsis. *Redox Biol*. 2021;48:102208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102208>
  53. Shakya S, Pyles KD, Albert CJ, et al. Myeloperoxidase-derived hypochlorous acid targets human airway epithelial plasmalogens liberating protein modifying electrophilic 2-chlorofatty aldehydes. *Redox Biol*. 2022;59:102557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102557>
  54. Осипенко АН. Плазмалогенные фосфолипиды в интактных и пораженных атеросклерозом артериях. *Вестник Магілеўскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя А.А. Куляшова*. Сер. В. Прыродазнаўчыя навукі: матэматыка, фізіка, біялогія. — 2020. — № 2 (56). — С. 70–78. [Osipenko AN. Plazmalogennyye fosfolipidy v intaktnykh i porazhennykh aterosklerozom arteriyah. *Vesnik Magilyoyskaga dzyarzhaynaga univertsiteta imya A.A. Kulyashova*. Ser. B. Pryrodaznauychyya navuki: matematyka, fizika, biyalogiya. 2020;2(56):70–78. (In Russ.)].
  55. Vítová M, Palyzová A, Řezanka T. Plasmalogens — Ubiquitous molecules occurring widely, from anaerobic bacteria to humans. *Prog Lipid Res*. 2021;83:101111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101111>
  56. Morel Y, Hegdekar N, Sarkar C, et al. Structure-specific, accurate quantitation of plasmalogen glycerophosphoethanolamine. *Anal Chim Acta*. 2021;1186:339088. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.339088>
  57. Fujiki Y, Okumoto K, Honsho M, et al. Molecular insights into peroxisome homeostasis and peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2022;1869(11):119330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119330>
  58. Maeda S, Mohri T, Inoue T, et al. Synthesis of a plasmalogen ethanolamine. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2021;85(6):1383–1389. doi: <https://doi.org/10.1093/bbb/zbab037>
  59. Honsho M, Mawatari S, Fujiki Y. ATP8B2-Mediated Asymmetric Distribution of Plasmalogens Regulates Plasmalogen Homeostasis and Plays a Role in Intracellular Signaling. *Front Mol Biosci*. 2022;9:915457. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.915457>
  60. Honsho M, Okumoto K, Tamura S, et al. Peroxisome Biogenesis Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1299:45–54. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8_4)
  61. Kinoshita T. Biosynthesis and biology of mammalian GPI-anchored proteins. *Open Biol*. 2020;10(3):190290. doi: <https://doi.org/10.1098/rsob.190290>
  62. Koch J, Watschinger K, Werner ER, et al. Tricky Isomers—The Evolution of Analytical Strategies to Characterize Plasmalogens and Plasmalogen Ether Lipids. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:864716. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.864716>
  63. Karadayi R, Mazzocco J, Leclere L, et al. Plasmalogens Regulate Retinal Connexin 43 Expression and Müller Glial Cells Gap Junction Intercellular Communication and Migration. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:864599. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.864599>
  64. Sordillo JE, Lutz SM, Kelly RS, et al. Plasmalogens Mediate the Effect of Age on Bronchodilator Response in Individuals with Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:38. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>
  65. McHowat J, Shakya S, Ford DA. 2-Chlorofatty aldehyde elicits endothelial cell activation. *Front Physiol*. 2020;11:460. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00460>
  66. Pike DP, Vogel MJ, McHowat J, et al. 2-Chlorofatty acids are biomarkers of sepsis mortality and mediators of barrier dysfunction in rats. *J Lipid Res*. 2020;61(7):1115–1127. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120000829>
  67. Yu H, Liu Y, Wang M, et al. Myeloperoxidase instigates proinflammatory responses in a cecal ligation and puncture rat model of sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(3):H705–H721. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00440.2020>
  68. Tremblay MÈ, Almsherg ZA, Deng Y. Plasmalogens and platelet-activating factor roles in chronic inflammatory diseases. *Biofactors*. 2022;48(6):1203–1216. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1916>

69. Aldrovandi M, Fedorova M, Conrad M. Juggling with lipids, a game of Russian roulette. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(7):463–473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.012>
70. Padmanabhan S, Monera-Girona AJ, Pajares-Martínez E, et al. Plasmalogens and Photooxidative Stress Signaling in Myxobacteria, and How it Unmasked CarF/TMEM189 as the  $\Delta 1'$ -Desaturase PEDS1 for Human Plasmalogen Biosynthesis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:884689. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.884689>
71. Alim I, Caulfield JT, Chen Y, et al. Selenium Drives a Transcriptional Adaptive Program to Block Ferroptosis and Treat Stroke. *Cell.* 2019;177(5):1262–1279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.032>
72. Vallerga CL, Zhang F, Fowdar J, et al. Analysis of DNA methylation associates the cysteine-glutamate antiporter SLC7A11 with risk of Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):11238. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15065-7>
73. Balgoma D, Hedeland M. Etherglycerophospholipids and ferroptosis: structure, regulation, and location. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(12):960–962. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.08.005>
74. Xu H, Zhou S, Tang Q, et al. Cholesterol metabolism: New functions and therapeutic approaches in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1874(1):188394. doi: [https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.1874\(1\):188394](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.1874(1):188394)
75. Li Y, Zhao L, Li XF. Hypoxia and the Tumor Microenvironment. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:15330338211036304. doi: <https://doi.org/10.1177/15330338211036304>
76. Wilson KA, Fairweather SJ, MacDermott-Opeskin HI, et al. The role of plasmalogens, Forssman lipids, and sphingolipid hydroxylation in modulating the biophysical properties of the epithelial plasma membrane. *J Chem Phys.* 2021;154(9):095101. doi: <https://doi.org/10.1063/5.0040887>
77. West A, Zoni V, Teague WE Jr, et al. How do ethanolamine plasmalogens contribute to order and structure of neurological membranes? *J Phys Chem B.* 2020;124:828–839. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b08850>
78. Malheiro AR, Correia B, Ferreira da Silva T, et al. Leukodystrophy caused by plasmalogen deficiency rescued by glyceryl 1-myristyl ether treatment. *Brain Pathol.* 2019;29(5):622–639. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.12710>
79. Ferreira da Silva T, Granadeiro LS, Bessa-Neto D, et al. Plasmalogens regulate the AKT-ULK1 signaling pathway to control the position of the axon initial segment. *Prog Neurobiol.* 2021;205:102123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102123>
80. Youssef M, Ibrahim A, Akashi K, et al. PUFA-Plasmalogens Attenuate the LPS-Induced Nitric Oxide Production by Inhibiting the NF- $\kappa$ B, p38 MAPK and JNK Pathways in Microglial Cells. *Neuroscience.* 2019;397:18–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.11.030>
81. Che H, Zhang L, Ding L, et al. EPA-enriched ethanolamine plasmalogen and EPA-enriched phosphatidylethanolamine enhance BDNF/TrkB/CREB signaling and inhibit neuronal apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Food Funct.* 2020;11(2):1729–1739. <https://doi.org/10.1039/c9fo02323b>
82. Palladino END, Hartman CL, Albert CJ, et al. The chlorinated lipidome originating from myeloperoxidase-derived HOCl targeting plasmalogens: Metabolism, clearance, and biological properties. *Arch Biochem Biophys.* 2018;641:31–38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.01.010>
83. Tamiya-Koizumi K, Otoki Y, Nakagawa K, et al. Cellular concentrations of plasmalogen species containing a polyunsaturated fatty acid significantly increase under hypoxia in human colorectal cancer, Caco2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;611:1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.04.061>
84. Astudillo AM, Balboa MA, Balsinde J. Compartmentalized regulation of lipid signaling in oxidative stress and inflammation: Plasmalogens, oxidized lipids and ferroptosis as new paradigms of bioactive lipid research. *Prog Lipid Res.* 2022;89:101207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101207>
85. Abe Y, Honsho M, Kawaguchi R, et al. A peroxisome deficiency-induced reductive cytosol state up-regulates the brain-derived neurotrophic factor pathway. *J Biol Chem.* 2020;295(16):5321–5334. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011989>
86. Su XQ, Wang J, Sinclair AJ. Plasmalogens and Alzheimer's disease: a review. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):100. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1044-1>
87. Otto A-C, Gan-Schreier H, Zhu X, et al. Group VIA phospholipase A2 deficiency in mice chronically fed with high-fat-diet attenuates hepatic steatosis by correcting a defect of phospholipid remodeling. *Biochim Biophys Acta.* 2019;1864(5):662–676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2019.01.012>
88. Denisenko Y, Novgorodtseva T, Ermolenko E, et al. Blood plasma molecular species of ethanolamine plasmalogens in asthma complicated with obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:A4320. doi: [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1\\_MeetingAbstracts.A4320](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A4320)
89. Denisenko Y, Antonyuk M, Yurenko A, et al. 1-O-alkylglycerols reduce level of inflammatory cytokines in obese asthma. *European Respiratory Journal.* 2021;58(65). doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA2138>
90. Denisenko Y, Novgorodtseva T, Vitkina T, et al. Associations of fatty acid composition in leukocyte membranes with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease progression. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(4). doi: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0401>
91. Ben Anes A, Ben Nasr H, Tabka Z, et al. Plasma Lipid Profiling Identifies Phosphatidylcholine 34:3 and Triglyceride 52:3 as Potential Markers Associated with Disease Severity and Oxidative Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2022;200(4):495–503. doi: <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00552-z>
92. Hang D, Zeleznik OA, Lu J, et al. Plasmalogen profiles for colorectal cancer precursors in women. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(4):413–422. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00834-5>
93. Nguma E, Yamashita S, Kumagai K, et al. Ethanolamine Plasmalogen Suppresses Apoptosis in Human Intestinal Tract Cells *in vitro* by Attenuating Induced Inflammatory Stress. *ACS Omega.* 2021;6(4):3140–3148. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05545>
94. Di'Narzo AF, Houten SM, Kosoy R, et al. Integrative Analysis of the Inflammatory Bowel Disease Serum Metabolome Improves Our Understanding of Genetic Etiology and Points to Novel Putative Therapeutic Targets. *Gastroenterology.* 2022;162(3):828–843. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.015>
95. Li H, Xu Q-Y, Xie Y, et al. Effects of chronic HBV infection on lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease: A lipidomic analysis. *Ann Hepatol.* 2021;24:100316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100316>
96. Bezrodny SL, Mardany SG, Zatevalov AM, et al. Assessment of the state of intestinal microbiocenosis based on bacterial endotoxin and plasmalogen in elderly persons with type 2 diabetes mellitus pathology. *Klin Lab Diagn.* 2021;66(9):565–570. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-565-570>
97. de Mello VD, Selander T, Lindström J, et al. Serum Levels of Plasmalogens and Fatty Acid Metabolites Associate with Retinal Microangiopathy in Participants from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutrients.* 2021;13(12):4452. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13124452>
98. Chai JC, Deik AA, Hua S, et al. Association of lipidomic profiles with progression of carotid artery atherosclerosis in HIV infection. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1239–1249. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4025>
99. Schooneveldt YL, Paul S, Calkin AC, et al. Ether Lipids in Obesity: From Cells to Population Studies. *Front Physiol.* 2022;13:841278. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.841278>
100. Beyene HB, Olshansky GT, Smith AA, et al. High coverage plasma lipidomics reveals novel sex-specific lipidomic fingerprints of age and

- BMI: evidence from two large population cohort studies. *PLoS Biol.* 2020;18:e3000870. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000870>
101. Lange M, Angelidou G, Ni Z, et al. AdipoAtlas: a reference lipidome for human white adipose tissue. *Cell Rep. Med.* 2021;2(10):100429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100407>
102. Fallatah W, Smith T, Cui W, et al. Oral administration of a synthetic vinyl-ether plasmalogen normalizes open field activity in a mouse model of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Dis Model Mech.* 2020;13(1):dmm042499. doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.042499>
103. Saitoh M, Itoh M, Takashima S, et al. Phosphatidyl ethanolamine with increased polyunsaturated fatty acids in compensation for plasmalogen defect in the Zellweger syndrome brain. *Neurosci Lett.* 2009;449:164–167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.004>
104. Razani E, Pourbagheri-Sigaroodi A, Safaroghli-Azar A, et al. The PI3K/Akt signaling axis in Alzheimer's disease: a valuable target to stimulate or suppress? *Cell Stress Chaperones.* 2021;26(6):871–887. doi: <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01231-3>
105. Sun E, Motolani A, Campos L, et al. The Pivotal Role of NF- $\kappa$ B in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):8972. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23168972>
106. Kimura T, Kimura AK, Ren M, et al. Plasmalogen loss caused by remodeling deficiency in mitochondria. *Life Sci Alliance.* 2019;2(4):e201900348. doi: <https://doi.org/10.26508/lsa.201900348>
107. Meletis CD. Alkyl-Acylglycerols and the Important Clinical Ramifications of Raising Plasmalogens in Dementia and Alzheimer's Disease. *Integr Med (Encinitas).* 2020;19(3):12–16.
108. Feng J, Song G, Shen Q, et al. Protect effects of seafood-derived plasmalogens against amyloid-beta (1-42) induced toxicity via modulating the transcripts related to endocytosis, autophagy, apoptosis, neurotransmitter release and synaptic transmission in SH-SY5Y cells. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:773713. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.773713>
109. Park JE, Kim HJ, Kim YE, et al. Analysis of dementia-related gene variants in APOE  $\epsilon$ 4 noncarrying Korean patients with early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2020;85:155.e5–155.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.009>
110. Domenici MR, Ferrante A, Martire A, et al. Adenosine A2A receptor as potential therapeutic target in neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res.* 2019;147:104338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104338>
111. Rieger MA, King DM, Crosby H, et al. CLIP and massively parallel functional analysis of CELF6 reveal a role in destabilizing synaptic gene mRNAs through interaction with 3' UTR elements. *Cell Rep.* 2020;33(12):108531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108531>
112. Mollenhauer B, von Arnim CAF. Toward preventing Parkinson's disease. *Science.* 2022;377(6608):818–819. doi: <https://doi.org/10.1126/science.add7162>
113. Radulovic J, Ivkovic S, Adzic M. From chronic stress and anxiety to neurodegeneration: Focus on neuromodulation of the axon initial segment. *Handb Clin Neurol.* 2022;184:481–495. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819410-2.00025-4>

#### 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, Blagoveschensk, Russia]; e-mail: [kytikova@yandex.ru](mailto:kytikova@yandex.ru), SPIN-код: 3006-5614, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

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

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



И.В. Решетов<sup>1</sup>, Н.В. Сергеева<sup>2</sup>, А.А. Сериков<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

## К 75-летию академика РАН Юрия Константиновича Янова

18 декабря генералу-лейтенанту медицинской службы Юрию Константиновичу Янову исполнилось 75 лет.

**Ключевые слова:** юбилей, Юрий Константинович Янов, оториноларингология

**Для цитирования:** Решетов И.В., Сергеева Н.В., Сериков А.А. К 75-летию академика РАН Юрия Константиновича Янова. *Вестник РАМН.* 2023;78(3):256–257. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8410>



256

Ю.К. Янов — ведущий российский специалист-оториноларинголог, признанный в стране и за рубежом ученый и клиницист. Он родился в Оренбурге. В 1972 г. окончил Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова, после чего проходил службу в Ракетных войсках стратегического назначения Российской Федерации

в должности начальника полкового медицинского пункта.

С 1975 по 2000 г. служил в Военно-медицинской академии, где прошел адъюнктуру и преподавал на кафедре оториноларингологии, в 1995 г. назначен на должность заместителя начальника академии по клинической работе. С 1984 по 1985 г. служил в Афганистане начальником оториноларингологического отделения Центрального военного госпиталя.

С 2000 г. по настоящее время — директор Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи. С 2001 по 2011 г. — заведующий кафедрой оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, с 2015 г. по настоящее время — профессор этой кафедры. В 2011 г. — избран членом-корреспондентом РАМН. В 2014 г. стал академиком РАН (в рамках присоединения РАМН и РАСХН к РАН). В 2016 г. избран академиком РАН [1]

Ю.К. Янов создал школу оториноларингологов и развил собственное направление по изучению фундаментальных и прикладных аспектов слухового и вестибулярного анализаторов. Направления его научной деятельности: исследованы фундаментальные процессы деятельности слухового и вестибулярного анализаторов; решена проблема восстановления слуха при полном поражении слухового анализатора; создана система диагностики и реабилитации слуха у глухих жителей России; разработан первый отечественный речевой процессор кохлеарного имплантата.

В 2015 г. Ю.К. Янов одним из первых в мире осуществил стволую имплантацию — вживление электродов непосредственно в ствол головного мозга. В 2018 г. в Вене председатель Ассоциации международных центров слуховой имплантации Hearinging, профессор Вольф-Дитер Баумгартнер вручил Ю.К. Янову Диплом признания за вклад в развитие мировой слуховой имплантации.

Помимо того что Юрий Константинович — непревзойденный специалист в своей области, которого высоко ценят не только в России, но и за рубежом, он также является прекрасным наставником. Академик Ю.К. Янов открыл свою школу оториноларингологии, благодаря чему за годы его трудов в нашей стране появились сотни, а, возможно, тысячи прекрасных врачей такой необходимой специальности. Благодаря его исследованиям решена проблема восстановления слуха при полном поражении слухового аппарата, которая подарила многим людям не просто надежду, а решение их проблемы. Больше половины жизни он трудится для людей и ради

I.V. Reshetov<sup>1</sup>, N.V. Sergeeva<sup>2</sup>, A.A. Serikov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

### To the 75th anniversary Academician of the Russian Academy of Sciences of Yuri Konstantinovich Yanov

On December 18, Lieutenant General of the medical service Yuri Konstantinovich Yanov turned 75 years old.

**Keywords:** jubilee, Yuri Konstantinovich Yanov, otorhinolaryngology

**For citation:** Reshetov I.V., Sergeeva N.V., Serikov A.A. To the 75th anniversary Academician of the Russian Academy of Sciences of Yuri Konstantinovich Yanov. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(3):256–257. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8410>

людей. И не случайно он является Заслуженным врачом РФ. За свои труды он удостоен множества государственных наград: награжден орденом Почета, орденом «За службу Родине в Вооруженных Силах СССР» III степени, орденом «За военные заслуги», а также — медалями «За безупречную службу в Вооруженных Силах СССР» III степени, «Ветерану-интернационалисту», «Воину-интернационалисту от благодарного Афганского народа», «За верность присяге». За службу в Афганистане награжден боевым оружием.

Ю.К. Янов — автор 415 научных работ, 33 патентов, изданы 19 монографий, 4 учебных пособия, 1 национальное руководство, 2 руководства для врачей. Под его руководством защищено 18 докторских и 36 кандидатских диссертаций. Ряд работ продолжают входить в самые публикуемые работы по оториноларингологии [2, 3].

С 2001 г. Ю.К. Янов — президент Российского общества оториноларингологов, главный редактор журнала «Российская оториноларингология», член редколлегии журналов «Вестник оториноларингологии», «Голова и шея» и др. [4].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Российская академия наук. Available from: News.ras.ru
2. Измеров Н.Ф., Шиган Е.Е., Бухтияров И.В., и др. *Профессиональные заболевания органов дыхания*: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Izmerov NF, Shigan EE, Buhtiyarov IV, et al. *Professional'nye zabolevaniya organov dyhaniya*: Nacional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Mediya; 2015. (In Russ.)]
3. Skarzynski H, Skarzynski PH, Lorens A, et al. Towards a consensus on a hearing preservation classification system. *Acta Oto-Laryngologica*. 2013;133(S564):3–13.
4. Пряников П.Д., Таджиколова К.Н. К юбилею профессора Янова Юрия Константиновича // *Голова и шея*. — 2023. — № 1. — С. 95–96. [Pryanikov PD, Tajikulova KN. To the anniversary of Professor Yuri Konstantinovich Yanov. *Head and Neck RJ*. 2023;1:95–96. (In Russ.)]

А.М. Дыгай

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Российская Федерация  
Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

## К 80-летию академика РАН Алексея Михайловича Егорова

19 февраля 2023 г. исполнилось 80 лет со дня рождения доктора биологических наук, профессора, академика РАН Алексея Михайловича Егорова, ведущего российского специалиста в области медицинской биотехнологии.

**Ключевые слова:** юбилей, Егоров Алексей Михайлович, медицинская биотехнология, энзимология

**Для цитирования:** Дыгай А.М. К 80-летию академика РАН Алексея Михайловича Егорова. *Вестник РАМН*. 2023;78(3):258–259. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8386>



258

Алексей Михайлович Егоров — главный научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), заведующий кафедрой микробиологии имени академика З.В. Ермолевой Российской медицинской

академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО), заведующий лабораторией инженерной энзимологии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, один из ведущих ученых в области физико-химической биологии и биотехнологии, крупный организатор и координатор научных исследований в нашей стране в области инженерной энзимологии, медицинской биотехнологии и приборостроения.

А.М. Егоров родился в г. Москве в семье служащих. В 1966 г. он окончил с отличием биолого-почвенный факультет МГУ им. М.В. Ломоносова (МГУ) по специальности «биофизика». Будучи студентом, Алексей Михайлович начал работать на кафедре биохимии животных, а затем в межфакультетской лаборатории биоорганической химии им. А.Н. Белозерского. После защиты кандидатской диссертации на тему четвертичной структуры миеломных иммуноглобулинов человека в 1971 г. А.М. Егоров перешел на работу в Институт химической

физики АН СССР. С 1973 г. Алексей Михайлович начал работать на химическом факультете МГУ, и с этого момента вся его дальнейшая научная жизнь неразрывно связана с Московским университетом.

Алексей Михайлович явился активным организатором кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ под руководством члена-корреспондента АН СССР И.В. Березина. За годы работы на кафедре в должности старшего научного сотрудника, заведующего лабораторией инженерной энзимологии, заместителя заведующего кафедрой, главного научного сотрудника А.М. Егоров проявлял большой научный интерес к различным проблемам биомедицинской науки. Основным направлением его научных исследований стало исследование механизма действия и структуры ферментов и иммуноглобулинов. На основе данных рентгеноструктурного анализа, компьютерного моделирования впервые в мире была создана модель формиадегидрогеназы и методами генной инженерии получены новые формы фермента с измененной субстратной специфичностью и стабильностью. В 1985 г. он защитил докторскую диссертацию по исследованию механизма действия дегидрогеназы и систем регенерации кофакторов и с 1993 г. является профессором. В 1995 г. Александр Михайлович Егоров избран членом-корреспондентом РАМН, в 2000 г. — академиком РАМН.

Важнейшее достижение деятельности А.М. Егорова — разработка научных основ методов иммуноферментного анализа различных физиологически активных соединений, белков и микроорганизмов. Эти работы позволили создать научную школу по аналитической

А.М. Dygai

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation  
Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

### To the 80th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Alexey Mikhailovich Egorov

February 19, 2023 marked the 80th anniversary of the birth of Biological Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Alexey Mikhailovich Egorov, a leading Russian specialist in the field of medical biotechnology.

**Keywords:** jubilee, Egorov Alexey Mikhailovich, medical biotechnology, enzymology

**For citation:** Dygai AM. On the 80th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Alexey Mikhailovich Egorov. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(3):258–259. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8386>

биотехнологии и послужили основой широкого внедрения новых методов анализа в практическое здравоохранение, сельское хозяйство, пищевую промышленность. Под руководством А.М. Егорова было создано отечественное производство диагностических тест-систем и диагностических приборов. Понимание закономерностей молекулярных механизмов иммунохимических реакций, структуры и механизма действия фермента пероксидазы, которая наиболее широко используется в биоаналитических методах анализа, позволило разработать целый ряд новых высокочувствительных и специфичных методов определения широкого круга соединений. Под руководством А.М. Егорова также разработаны новые методы генной инженерии пероксидазы, иммуноглобулинов и других белков, что дало возможность получить новые искусственные химерные белки для методов анализа.

В 1998 г. и по настоящее время А.М. Егоров — заведующий кафедрой микробиологии Российской медицинской академии последипломного образования, он проводит большую педагогическую научную работу по подготовке врачей-микробиологов. В лаборатории инженерной энзимологии химического факультета МГУ под его руководством изучаются молекулярные механизмы резистентности к антибиотикам патогенных микроорганизмов, разрабатываются препараты для их ингибирования. Под руководством А.М. Егорова развиваются исследования в области мультианализа на основе ДНК чипов для диагностики микроорганизмов. В последние годы А.М. Егоров является главным научным сотрудником Федерального научного центра изучения иммунных и биологических препаратов РАН им. Чумакова, где он принимает активное участие в развитии фундаментальных исследований в области вирусологии и создания новых вакцинных препаратов. В настоящее время он назначен Председателем совета по медицинской биотехнологии Отделения медицинских наук РАН.

Организаторские способности А.М. Егорова проявились и при назначении его заместителем председателя Государственного комитета РФ по науке и технологиям по направлению наук о жизни (1996–1997 гг.), а в 1998 г.

он возглавил Государственный научный центр по антибиотикам (1998–2002 гг.).

А.М. Егоров является ведущим ученым нашей страны в области физико-химической энзимологии и биотехнологии. Им опубликовано более 440 научных работ в ведущих международных и отечественных журналах, он имеет более 70 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Научные труды А.М. Егорова в области исследования молекулярной структуры и механизма действия ферментов, антител и других биологически активных веществ выступают крупным вкладом в развитие фундаментальной науки. Он является создателем и руководителем научной школы по направлению «Аналитическая биотехнология».

Под научным руководством А.М. Егорова подготовлено 35 кандидатов химических и биологических наук, он являлся консультантом 4 диссертационных работ на соискание ученой степени доктора химических наук. Большой вклад Алексея Михайловича в обучение и воспитание студентов и аспирантов МГУ, последипломную подготовку врачей-специалистов в РМАНПО невозможно переоценить.

Алексей Михайлович принимает активное участие в работе научных советов РАН, РАМН, Минобрнауки и Минпромторга России, является членом диссертационного совета МГУ, членом редколлегии отечественных и зарубежных журналов по проблемам биотехнологии, а также заместителем председателя Всероссийского общества совета медицинской промышленности.

А.М. Егорова отличают чрезвычайно широкие научные интересы, эрудиция в различных областях биологии, медицины, биоаналитической химии и биотехнологии. Его огромная творческая энергия, выдающиеся организаторские способности и преданность своему делу способствуют сочетанию в нем качеств талантливого ученого и организатора, мудрого педагога, а также доброго и отзывчивого человека.

*Отделение медицинских наук РАН и Секция медико-биологических наук РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают здоровья, счастья, успешного продолжения активной творческой деятельности на благо развития отечественной науки!*

## К 95-летию академика РАН Леонида Андреевича Ильина

15 марта 2023 г. исполнилось 95 лет Леониду Андреевичу Ильину — доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, Герою Социалистического Труда, лауреату Государственных премий СССР и РФ, дважды лауреату премии Правительства РФ, почетному президенту Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России.

**Ключевые слова:** юбилей, Леонид Андреевич Ильин, радиология

**Для цитирования:** К 95-летию академика РАН Леонида Андреевича Ильина. Вестник РАМН. 2023;78(3):260–261. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8340>



Л.А. Ильин в 1953 г. с отличием окончил Первый Ленинградский медицинский институт им. И.П. Павлова, а также его Военно-морской факультет. В 1955 г. в период службы на Черноморском флоте (ЧФ) в должности начальника медицинской службы боевого корабля организовал первую на ЧФ радиологическую лабораторию.

После демобилизации (с 1958 по 1961 г.) работал старшим научным сотрудником в радиобиологическом отделе одного из НИИ Военно-морского флота в г. Ленинграде.

Принимал участие в испытаниях ядерного оружия на Новой Земле и Семипалатинском полигоне.

С 1961 по 1968 г. был руководителем лаборатории радиационной защиты и заместителем директора по научной работе Ленинградского НИИ радиационной гигиены.

В 1968 г. профессор Л.А. Ильин в 40-летнем возрасте возглавил крупнейший в мире научный центр в области радиобиологии, радиационной медицины и радиационной безопасности — Институт биофизики Минздрава СССР, которым он руководил в течение 40 лет. За заслуги перед государством в 1977 г. Институт биофизики был награжден орденом Ленина.

В настоящее время академик Л.А. Ильин — почетный президент Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» (объединенного ГНЦ РФ Института биофизики ФМБА России и клинической больницы № 6 ФМБА России).

Основные научные интересы Л.А. Ильина связаны главным образом с вопросами токсикологии радиоактивных продуктов деления урана и плутония и исследованиями в области медицинских средств защиты от их воздействия на организм, создания лекарственных препаратов и медико-биологических систем защиты от гамма- и гамма-нейтронного излучений. Разработанные лекарственные препараты и системы защиты внедрены в атомной промышленности, атомном подводном флоте и ракетных войсках стратегического назначения. Многие из этих разработок проверены в реальных условиях Семипалатинского полигона, где Л.А. Ильин был научным руководителем соответствующих радиобиологических опытов.

Как участник работ на двух атомных полигонах СССР, он является ветераном подразделений особого риска.

В последние годы Леонид Андреевич много внимания уделяет задачам обеспечения безопасности населения и профессионалов в связи с увеличением энерго мощностей АЭС в стране, созданием плавучих АЭС и проблемами радиологического терроризма.

Академик Л.А. Ильин в течение более 30 лет представлял СССР и Российскую Федерацию в Научном комитете ООН по действию атомной радиации. Дважды избирался членом Главного комитета Международной комиссии по радиационной защите, которая определяет всю научно-техническую политику в мире в области радиационных проблем и нормирования ионизирующих излучений.

В 1980 г. в Женеве трое отечественных (Е.И. Чазов, Л.А. Ильин, М.И. Кузин) и трое американских (Б. Лаун, Э. Чевин, Г. Миллер) ученых создали международное движение «Врачи против ядерной войны». В 1985 г. это движение было удостоено Нобелевской премии Мира. В 1982 и 1984 гг. двумя изданиями на пяти языках вышла книга Е.И. Чазова, Л.А. Ильина, А.К. Гуськовой «Опасность ядерной войны: точка зрения советских ученых-медиков», в которой, в частности, были опубликованы

### To the 95th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Leonid Andreevich Ilyin

March 15, 2023 marks the 95th anniversary of Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Ilyin Leonid Andreevich, Hero of Socialist Labor, laureate of the State Prizes of the USSR and the Russian Federation, twice laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation, honorary president of the Federal State Budgetary Institution State Research Center of the Federal Medical and Biological Center named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia.

**Keywords:** jubilee, Leonid Andreevich Ilyin, radiology

**For citation:** To the 95th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Leonid Andreevich Ilyin. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(3):260–261. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8340>

расчетные оценки Л.А. Ильина, впервые доложенные на I Конгрессе этого движения в 1981 г., о возможных медицинских последствиях термоядерной войны на Европейском континенте от Атлантического океана до Уральских гор. Эти впервые в мире представленные научные данные доказали невозможность достижения победы в такой войне. Общеизвестно, что они сыграли большую позитивную роль во взглядах руководящих кругов ядерных государств, в частности США, на эту проблему.

Л.А. Ильин — автор и соавтор 20 книг, в том числе таких фундаментальных монографий, как «Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ», «Крупные радиационные аварии: последствия и защитные меры» (после ее публикации в 2001 г. уже в 2002 г. она была издана в Японии, а также переведена и издана на английском). Монография «Реалии и мифы Чернобыля» вышла двумя изданиями и опубликована на японском и английском языках, а «Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности» (изданная также в США) оказалась настольной книгой ученых и специалистов в области изучения и ликвидации последствий Чернобыльской аварии.

Под его научной редакцией и в соавторстве издано 4-томное Руководство по радиационной медицине объемом 100 печатных листов, а в 2017 г. — учебник «Радиационная гигиена» в соавторстве с профессорами И.П. Коренковым и Б.Я. Наркевичем, который по заключению специалистов должен стать настольной книгой не только для медиков, но и для всех ученых и практиков в области радиационной защиты и безопасности.

После того как в США было создано нейтронное оружие, направленное против СССР, Л.А. Ильин в соавторстве с политологом Т.Ф. Дмитричевым опубликовал в 1985 г. книгу под названием «Против нейтронной смерти», в которой подробно рассмотрел поражающее действие нейтронного оружия и доказал его изуверские последствия не только для людей, но и для биосферы.

В 1978 г. Л.А. Ильин был избран действительным членом Академии медицинских наук СССР, с 1980 по 1984 г. состоял членом Президиума, а с 1984 по 1990 г. — вице-президентом АМН СССР.

За научные исследования и практические разработки в области защиты персонала, населения, а также личного

состава Вооруженных сил от воздействия радиации академик Л.А. Ильин удостоен Ленинской премии, Государственных премий СССР и Российской Федерации и дважды — премии Правительства РФ.

В 1988 г. за заслуги в области науки о действии радиации на организм человека и радиационной защиты Л.А. Ильин был удостоен звания Героя Социалистического Труда с вручением ему ордена Ленина и Золотой Звезды.

Л.А. Ильину объявлены в 1998, 2003 и 2014 гг. благодарности Президента РФ за большой вклад в развитие отечественной науки в области радиационной защиты и за заслуги в развитии здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю плодотворную трудовую деятельность. В 2021 г. он награжден Почетной грамотой Президента РФ за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу.

В 2022 г. Президент РФ В.В. Путин вручил Леониду Андреевичу орден Александра Невского.

Л.А. Ильин имеет ведомственные награды министра здравоохранения, нагрудные знаки Росатома «И.В. Курчатов» I степени и «Е.П. Славский». Будучи членом интеллектуально-делового клуба Н.И. Рыжкова, награжден орденами Петра Великого I степени и Дмитрия Донского. В 2013 г. он стал лауреатом международной премии Андрея Первозванного «Вера и верность» за выдающийся вклад в развитие отечественной науки, спасение человеческих жизней, многолетний труд в деле укрепления мира.

Академик Л.А. Ильин — признанный мировой авторитет в области радиобиологии и радиационной медицины. Характерной чертой Л.А. Ильина как ученого является его бескомпромиссность в вопросах отстаивания ценностей истинной науки от невежества и сиюминутной конъюнктуры. Проницательность, смелость и принципиальность в принятии решений в сложных экстремальных условиях, умение отстаивать свою научную и гражданскую позицию снискали Л.А. Ильину высокий авторитет в международных научных кругах и глубокое уважение его соратников и коллег.

*Примите наши поздравления по случаю Вашего юбилея и сердечные пожелания крепкого здоровья и активной творческой деятельности!*