

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



6

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

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

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

Учредители:

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

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,153
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 7

SCOPUS:

- CiteScore 2022 — 1.0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (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/№6

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»: 119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54 корп. 4, помещ. 4/1,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

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

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

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

Founders:

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

SCOPUS:

- CiteScore 2022 — 1,0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (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 (6)

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»: Unit 4/1, 54–4 Vavilova Str., 119296, Moscow, Russian Federation,

<http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: vramn@spr-journal.ru

Printed at LLC United Printing Complex

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ****DERMATOVENEROLOGY:
CURRENT ISSUES**

Л.С. Круглова, Е.А. Шатохина, А.С. Полонская
Комплексный подход к восстановительному
лечению акнеподобной сыпи, индуцированной
ингибиторами рецептора эпидермального фактора
роста

517

L.S. Kruglova, E.A. Shatokhina, A.S. Polonskaia
Complex Approach to the Management
of Acneiform Rash Induced
by Epidermal Growth Factor
Receptor Inhibitors

О.Ю. Олисова, Дж.Р. Амшинская, В.В. Демкин
Микро-РНК в диагностике Т-клеточных лимфом
кожи

530

O.Yu. Olisova, J.R. Amshinskay, V.V. Demkin
Micro-RNAs in the Diagnosis of Cutaneous T-Cell
Lymphomas

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

К.В. Паромов, Д.А. Сvirский, М.Ю. Киров
Эволюция и перспективы анестезии и методов
обезболивания при коронарном шунтировании

541

K.V. Paromov, D.A. Svirskii, M.Y. Kirov
Evolution and Perspectives of Anesthesia and Analgesia
Techniques for Coronary Artery Bypass Grafting

515

*С.П. Чумакова, О.И. Уразова, В.М. Шипулин,
О.А. Денисенко, М.В. Гладковская, С.Л. Андреев,
К.В. Невская, Ю.В. Колобовникова*
Роль медиаторов ангиогенеза в мобилизации
ранних и поздних эндотелиальных прогениторных
клеток из костного мозга при ишемической
болезни сердца

549

*S.P. Chumakova, O.I. Urazova, V.M. Shipulin,
O.A. Denisenko, M.V. Gladkovskaya, S.L. Andreev,
K.V. Nevskaya, Yu.V. Kolobovnikova*
The Role of Angiogenesis Mediators in the
Mobilization of Early and Late Endothelial Progenitor
Cells from the Bone Marrow in Coronary Heart
Disease

О.В. Жукова, Н.Л. Шимановский, В.В. Береговых
Межлекарственные взаимодействия при лечении
хронической сердечной недостаточности: анализ
клинических рекомендаций

560

O.V. Zhukova, N.L. Shimanovsky, V.V. Beregovykh
Drug Interactions in the Treatment
of Chronic Heart Failure:
Analysis of Clinical Guidelines

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИ****ONCOLOGY:
CURRENT ISSUES**

*В.Ю. Старцев, С.В. Сарычев, Н.И. Тяпкин,
Г.В. Кондратьев*
Сравнительная оценка результатов радикального
хирургического лечения пациентов с мышечно-
инвазивным раком мочевого пузыря

568

*V.Yu. Startsev, S.V. Sarychev, N.I. Tyapkin,
G.V. Kondratiev*
Comparative Evaluation of the Results of Radical
Surgical Treatment of Patients with Muscle-Invasive
Bladder Cancer

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

*В.Б. Шуматов, Л.В. Транковская, О.П. Грицина,
А.К. Яценко*
Характеристика первичной заболеваемости
населения Дальневосточного федерального округа
(ретроспективный анализ)

575

*V.B. Shumatov, L.V. Trankovskaya, O.P. Gritsina,
A.K. Yatsenko*
Characteristics of Primary Morbidity in the Population
of the Far Eastern Federal District (Retrospective
Analysis)

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ**

*Э.Т. Амбарчян, Л.С. Намазова-Баранова,
А.Д. Кузьмина, В.В. Иванчиков, Е.А. Вишнева,
М.И. Ивардава, К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина*
Дискуссионные вопросы иммунопатогенеза
псориаза и атопического дерматита

*Н.В. Устинова, Л.С. Намазова-Баранова,
А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова,
Т.В. Турти, В.Ю. Альбицкий, Л.Р. Селимзянова,
Е.А. Горбунова, К.Е. Эфендиева*
Смена парадигмы: новые подходы к пониманию
расстройств аутистического спектра

**PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES**

*E.T. Ambarchian, L.S. Namazova-Baranova,
A.D. Kuzminova, V.V. Ivanchikov, E.A. Vishneva,
M.I. Ivardava, K.E. Efendieva, J.G. Levina*
Controversial Issues of Immunopathogenesis
of Psoriasis and Atopic Dermatitis

*N.V. Ustinova, L.S. Namazova-Baranova,
A.A. Baranov, E.A. Vishneva, E.V. Kaytukova,
T.V. Turti, V.Yu. Albitsky, L.R. Selimzianova,
E.A. Gorbunova, K.E. Efendieva*
Paradigm Shift: New Approaches to Understanding
Autism Spectrum Disorders

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ТРАВМАТОЛОГИИ**

С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, В.А. Артюх
Перипротезная инфекция суставов как социально-
экономическая проблема современной ортопедии

S.A. Bozhkova, R.M. Tikhilov, V.A. Artyukh
Periprosthetic Joint Infection as a Socio-Economic
Problem of Modern Orthopedics

**TRAUMATOLOGY:
CURRENT ISSUES****АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ФТИЗИАТРИИ**

*А.Э. Эргешов, С.Н. Андреевская, Т.Г. Смирнова,
Л.Н. Черноусова*
Туберкулез с лекарственной устойчивостью
возбудителя: механизмы формирования и методы
молекулярно-генетической диагностики

*A.E. Ergeshov, S.N. Andreevskaya, T.G. Smirnova,
L.N. Chernousova*
Drug-Resistant Tuberculosis: Development
Mechanisms and Methods of Molecular Genetic
Diagnosis

**PHTHISIATRICS:
CURRENT ISSUES****АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ХИРУРГИИ**

*С.В. Виссарионов, М.С. Асадулаев, А.С. Шабунин,
К.Н. Родионова, Е.А. Орлова, Ю.А. Новосад,
П.А. Першина, Т.С. Рыбинских*
Метод выбора хирургического лечения детей
младшей возрастной группы с врожденной
деформацией позвоночника и грудной клетки

*S.V. Vissarionov, M.S. Asadulaev, A.S. Shabunin,
K.N. Rodionova, E.A. Orlova, Y.A. Novosad, P.A. Pershina,
T.S. Rybinskikh*
Method of Selecting Surgical Treatment
for Children with Congenital Deformity
of the Spine and Thorax

**SURGERY:
CURRENT ISSUES****ЮБИЛЕИ**

*И.В. Решетов, Н.И. Усольцева, Н.В. Сергеева,
А.А. Сериков*
К 75-летию академика РАН Евгения Львовича
Насонова

*I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva, N.V. Sergeeva,
A.A. Serikov*
To the 75th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Evgeny Lvovich Nasonov

ANNIVERSARIES

Л.С. Круглова¹, Е.А. Шатохина^{1,2}, А.С. Полонская¹¹Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация²Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Комплексный подход к восстановительному лечению акнеподобной сыпи, индуцированной ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста

Обоснование. Акнеподобная (папулопустулезная) сыпь является основной дерматологической нежелательной реакцией ингибиторов EGFR. Разработка оптимальных схем восстановительного лечения акнеподобной сыпи остается важной междисциплинарной проблемой сопроводительной онкологии. **Цель исследования** — в сравнительном аспекте оценить клиническую эффективность схем восстановительного лечения акнеподобной сыпи, индуцированной ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста, включающих наружное лечение кремом с ивермектином и бальнеотерапию. **Методы.** В открытом проспективном рандомизированном исследовании проведен анализ данных 114 пациентов с акнеподобной сыпью, индуцированной моноклональными антителами к EGFR. Во всех группах проводилось восстановительное лечение в интермиттирующем режиме по единой схеме (доксциклина моногидрат, комбинированный крем с фузидовой кислотой и бетаметазона валератом), непрерывная наружная терапия включала: в группе 1 — использование гипотонической термальной воды, в группе 2 — крема ивермектина 1%, в группе 3 — гипотонической термальной воды и крема ивермектина 1%. Период наблюдения составлял 3 мес. Оценка тяжести проводилась с применением критериев CTCAE-NCI v. 5.0, разработанной шкалы оценки тяжести акнеподобной сыпи. Интенсивность субъективных симптомов оценивалась по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Для оценки влияния акнеподобной сыпи на качество жизни использовался модифицированный дерматологический индекс качества жизни (мДИКЖ). **Результаты.** Достоверное снижение всех изучаемых показателей отмечалось в группах к концу с 1-й нед восстановительного лечения и сохранялось вплоть до конца периода наблюдения ($p < 0,05$). В отношении показателя шкалы тяжести акнеподобной сыпи между группами 2 и 3 не наблюдалось статистически значимых различий, но их показатели были достоверно ниже, чем в группе 1 (группа 1 против группы 2; $p < 0,001$; группа 1 против группы 3; $p < 0,001$). Наиболее быстрое разрешение всех субъективных симптомов наблюдалось у пациентов группы 3. Достоверно более низкие значения мДИКЖ также отмечались в группе 3 начиная с 1-й нед восстановительного лечения вплоть до конца периода наблюдения ($p < 0,05$). В ходе исследования ни в одной из групп не было зарегистрировано тяжелых нежелательных реакций на фоне проведения восстановительной терапии. **Заключение.** Разработанные интермиттирующие схемы восстановительного лечения акнеподобной сыпи продемонстрировали свою высокую эффективность в отношении разрешения папулопустулезной сыпи и ассоциированных субъективных симптомов. Применение комплексной интермиттирующей схемы, включающей непрерывную наружную терапию кремом с ивермектином и гипотонической термальной водой, в наиболее короткие сроки приводит к разрешению высыпаний и купированию субъективных симптомов, позволяет безопасно поддерживать достигнутый клинический эффект на протяжении длительного периода наблюдения, оказывает наиболее значимое положительное влияние на качество жизни онкологических пациентов.

Ключевые слова: акнеподобная сыпь, ингибиторы EGFR, восстановительное лечение, ивермектин, бальнеотерапия

Для цитирования: Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Полонская А.С. Комплексный подход к восстановительному лечению акнеподобной сыпи, индуцированной ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста. Вестник РАМН. 2023;78(6):517–529. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn10927>

Обоснование

Исследования в области лекарственной противоопухолевой терапии в 1990–2000-х годах привели к разработке широкого спектра таргетных препаратов, что позволило существенно повысить эффективность проводимого лечения и ожидаемую продолжительность жизни онкологических больных [1]. Поскольку патологическая активация EGFR (ErbB1, HER1) ассоциирована с развитием и прогрессированием ряда злокачественных новообразований, данный рецептор стал одной из «мишеней» таргетной противоопухолевой терапии [1]. На сегодняшний день моноклональные антитела к EGFR (цетукисмаб, панитумумаб) и ингибиторы тирозинкиназы EGFR (эрлотиниб, gefитиниб, афатиниб и др.) успешно применя-

ются при лечении злокачественных новообразований, занимающих ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности, — рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения, рака прямой кишки, мелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи [2–4]. Основными нежелательными реакциями при противоопухолевой терапии ингибиторами EGFR являются дерматологические нежелательные реакции, представленные специфическими изменениями кожи и ее дериватов (табл. 1) [5].

Акнеподобная (папулопустулезная) сыпь выступает ведущей дерматологической нежелательной реакцией ингибиторов EGFR (рис. 1).

Данная нежелательная реакция является не только самой ранней, но и самой частой при терапии ингибито-

Таблица 1. Дерматологические нежелательные реакции ингибиторов EGFR [5]

Дерматологические нежелательные реакции ингибиторов EGFR		
По времени возникновения	Ранние (в течение 1-го мес лечения)	Акнеподобная сыпь
	Промежуточные (1–3 мес от начала лечения)	Ксероз, трещины, зуд, паронихии
	Поздние (2 мес и более от начала лечения)	Пиогенная гранулема, гипертрихоз, трихомегалия
По клиническим проявлениям	Поражение сально-волосяного фолликула	Акнеподобная сыпь
	Изменение кожного барьера	Ксероз, трещины, зуд
	Поражение дериватов кожи	Паронихия, пиогенная гранулема, гипертрихоз, трихомегалия

рами EGFR. Так, при лечении моноклональными антителами к EGFR акнеподобная сыпь отмечается в 70–100% наблюдений [5]. Важно отметить, что частота развития, тяжесть течения и распространенность акнеподобной сыпи, как правило, выше при лечении моноклональными антителами к EGFR, чем ингибиторами тирозинкиназы EGFR [6]. Появление папулопустулезных элементов оказывает выраженное отрицательное влияние на качество жизни больных и может снижать комплаентность проводимому лечению, что в первую очередь связано с локализацией сыпи на эстетически значимых участках кожи — волосистой части головы, лица, шеи, зоны декольте. Кроме того, акнеподобная сыпь сопровождается субъективными симптомами — зудом и гиперчувствительностью, что приносит пациентам физические страдания [5, 6]. Несмотря на то что акнеподобная сыпь практически

никогда не несет угрозы жизни онкологических больных, высокая активность кожного патологического процесса нередко становится причиной изменения схемы таргетной терапии вплоть до полной отмены лекарственного препарата, ставя под угрозу эффективность проводимого противоопухолевого лечения [5–7]. Таким образом, профилактика и лечение акнеподобной сыпи являются важной задачей сопроводительной терапии пациентов, получающих ингибиторы EGFR.

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2022) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, 2021), лечение акнеподобной сыпи включает в себя непрерывный прием антибактериальных препаратов с противовоспалительной активностью (доксциклина моногидрата или миноциклина гидрохлорида), наружное лечение

518

L.S. Kruglova¹, E.A. Shatokhina^{1, 2}, A.S. Polonskaia¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²Medical Center of M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Complex Approach to the Management of Acneiform Rash Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors

Background. Acneiform (papulopustular) rash is the leading dermatological adverse event of EGFR inhibitors. The development of optimal regimens for the supportive treatment of acneiform rash remains an important interdisciplinary problem in supportive oncology. **Aims** — to comparatively evaluate the clinical efficacy of the supportive treatment for acneiform rash induced by epidermal growth factor receptor inhibitors, including topical treatment with ivermectin cream and balneotherapy. **Methods.** In an open, prospective, randomized study, data from 114 patients with acneiform rash induced by monoclonal antibodies to EGFR were analyzed. All groups received intermittent supportive treatment according to a single regimen, continuous external therapy included: in group 1 — hypotonic thermal water, in group 2 — ivermectin 1% cream, in group 3 — hypotonic thermal water and ivermectin 1% cream. The observation period was 3 months. Acneiform rash severity was assessed using the CTCAE-NCI v5.0 criteria and a developed acneiform rash clinical severity scale. The intensity of subjective symptoms was assessed using a 10-point visual analog scale (VAS). The modified dermatological life quality index (mDLQI) was used to assess the impact of acneiform rash on patient's quality of life. **Results.** A significant decrease in all of the studied parameters was observed in the groups by the end of the 1st week of supportive treatment and remained up to the end of the observation period ($p < 0.05$). There were no statistically significant differences between groups 2 and 3 with respect to the acneiform rash clinical severity scale, but their values were significantly lower than those of group 1 (group 1 vs. group 2, $p < 0.001$; group 1 vs. group 3, $p < 0.001$). The most rapid resolution of all subjective symptoms was observed in group 3. Significantly lower mDLQI values were also observed in group 3 starting from the 1st week of supportive treatment until the end of the follow-up period ($p < 0.05$). No severe adverse reactions were registered in any of the groups during the study. **Conclusions.** The developed regimens for the supportive treatment of acneiform rash have demonstrated a high efficacy in resolving papulopustular rash and associated subjective symptoms. The use of a complex approach including continuous topical therapy with ivermectin cream and hypotonic thermal water leads to the resolution of rash and relief of subjective symptoms in the shortest time, allows to safely maintain the achieved clinical effect for a long period of observation, has the most significant positive impact on the quality of life of cancer patients.

Keywords: acneiform rash, EGFR inhibitors, supportive treatment, ivermectin, balneotherapy

For citation: Kruglova LS, Shatokhina EA, Polonskaia AS. Complex Approach to the Management of Acneiform Rash Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(6):517–529. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn10927>



Рис. 1. Акнеподобная сыпь 2-й степени тяжести (СТСАЕ-NCI v. 5.0) на фоне таргетной противоопухолевой терапии цетуксимабом

топическими глюкокортикостероидными препаратами умеренной потенции на протяжении 6 нед и более [8, 9]. При проведении сопроводительного лечения акнеподобной сыпи необходимо учитывать продолжительность таргетной терапии ингибиторами EGFR, которая может составлять более 12 мес, вследствие чего важным является не только быстрое купирование кожного процесса, но и возможность долгосрочного поддержания достигнутого клинического эффекта. Длительный непрерывный прием антибактериальных препаратов повышает общую фармакологическую нагрузку для онкологических больных, а использование топических глюкокортикостероидных препаратов в непрерывном режиме на протяжении более 4 нед потенциально опасно развитием местных и системных нежелательных реакций, что подчеркивает необходимость оптимизации существующих схем сопроводительного лечения акнеподобной сыпи. Разработанная Е.А. Шатохиной (2020) схема интермиттирующего лечения, учитывающая волнообразную динамику кожного процесса при лечении моноклональными антителами к EGFR, продемонстрировала свою эффективность и безопасность [10]. Исходя из современных данных, указывающих на клиническое и патоморфологическое сходство акнеподобной сыпи с розацеа [11–13], доказанного противовоспалительного эффекта ивермектина [14], представляется целесообразным применение наружной формы данного лекарственного препарата при восстановительном лечении акнеподобной сыпи. Кроме того, в последние годы неуклонно растет интерес к использованию физических факторов при восстановительном лечении онкологических пациентов. Принимая во внимание лечебные эффекты термальных вод, а именно положительное влияние на барьерную функцию кожи [15], повы-

шение противомикробной защиты [15], снижение выраженности воспалительных процессов [16, 17], включение наружной бальнеотерапии в схемы восстановительного лечения акнеподобной сыпи может способствовать более быстрому и выраженному терапевтическому результату, а также оказывать профилактический эффект в отношении развития более поздних нежелательных реакций со стороны кожи, в частности ксероза.

Цель исследования — в сравнительном аспекте оценить клиническую эффективность схем восстановительного лечения акнеподобной сыпи, индуцированной ингибиторами EGFR, включающих наружное лечение кремом с ивермектином и бальнеотерапию.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности разработанных интермиттирующих схем восстановительного лечения акнеподобной сыпи у пациентов, получавших таргетную противоопухолевую терапию ингибиторами EGFR. В период проведения исследования (2020–2022 гг.) на консультацию к дерматовенерологу было направлено 147 пациентов с диагнозами «генерализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами» (код МКБ-10 L27.0) и «локализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами» (код МКБ-10 L27.1) на фоне таргетной противоопухолевой терапии моноклональными антителами к EGFR. В соответствии с критериями включения и исключения в исследовании приняло участие 128 пациентов. Пациенты были рандомизированы методом случайных чисел в три группы по восстановительному лечению акнеподобной сыпи. В связи с выбыванием из исследования 14 пациентов в соответствии с критериями исключения (несоблюдение предписанных схем лечения ($n = 6$), изменение режима противоопухолевой терапии ($n = 4$), летальный исход ($n = 4$)) проводился анализ данных 114 пациентов с акнеподобной сыпью, индуцированной ингибиторами EGFR (рис. 2).

Критерии соответствия

Включение пациентов в исследование проводилось при установлении диагноза «акнеподобная сыпь на фоне таргетной противоопухолевой терапии моноклональными антителами к EGFR», согласия пациентов на участие в исследовании, ожидаемой продолжительности жизни пациента более 3 мес, в возрасте от 18 лет и старше.

Были определены следующие **критерии не включения**:

- отказ пациентов от участия в исследовании;
- 3–4-я степени тяжести акнеподобной сыпи (в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных реакций Национального института рака (СТСАЕ NCI v. 5.0));
- отягощенный аллергологический анамнез (аллергические реакции (сыпь, зуд, эозинофилия, анафилактический шок, ангионевротический отек) хотя бы на один из лекарственных препаратов, входящих в схемы сопроводительного лечения);
- обострение кожных патологических процессов менее чем за 6 мес до назначения противоопухолевой терапии;
- декомпенсированное соматическое заболевание;

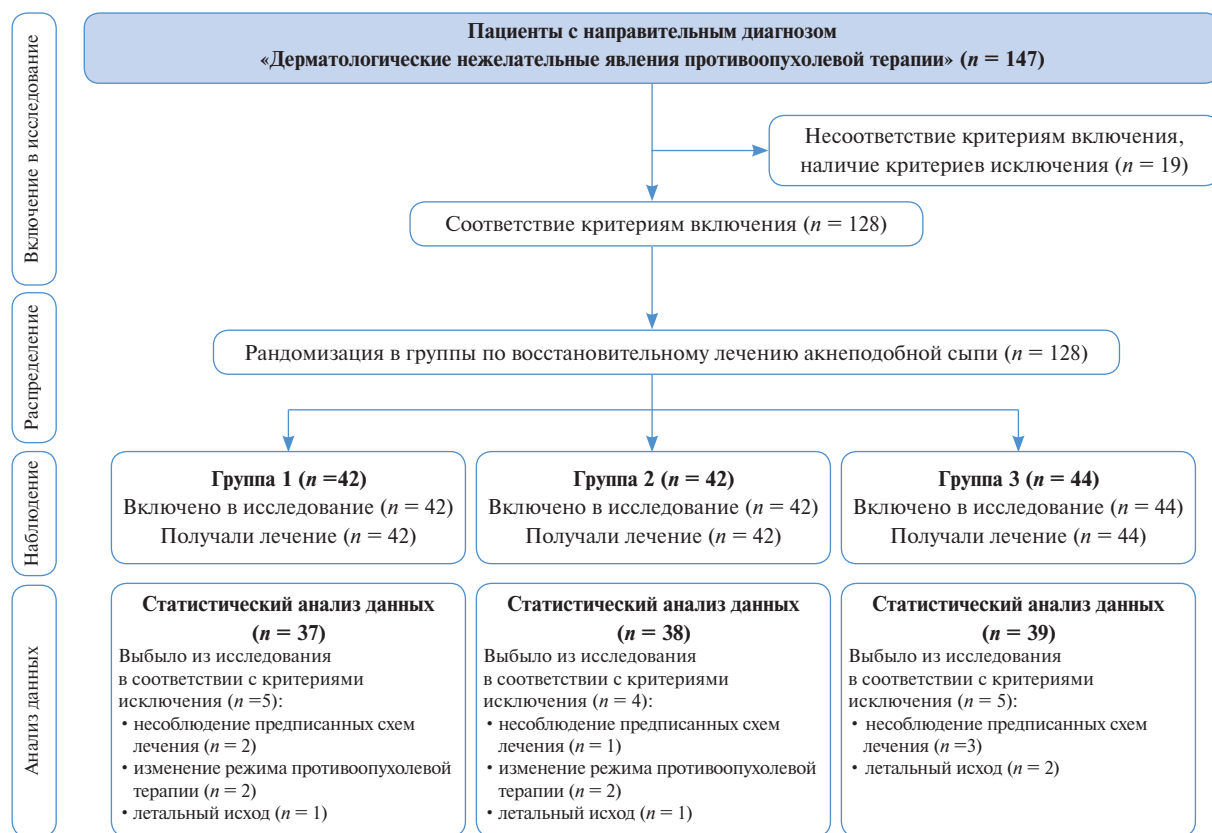


Рис. 2. Диаграмма CONSORT для описания диспозиции пациентов по результатам рандомизации в исследовании

- психические заболевания (диагнозы установлены врачом-специалистом, имеется соответствующая документация);
 - пациенты с ВИЧ-инфекцией.
- Критериями исключения** являлись:
- несоблюдение предписанных схем лечения;
 - изменение режима противоопухолевой терапии, подразумевающее отмену ингибитора рецептора эпидермального фактора роста;
 - развитие тяжелых нежелательных реакций на фоне проводимого сопроводительного лечения.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, «Университетской клиники» Медицинского научно-образовательного центра ФГБУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», клинического госпиталя «Лапино» (ГК «Мать и дитя»).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2020 по 2022 г. Период наблюдения составлял 3 мес. Контрольные осмотры проводились в восьми точках исследования — на 0-, 1-, 2-, 4-, 6-, 8-, 10- и 12-й нед. При каждом осмотре производилась оценка изучаемых показателей объективных и субъективных симптомов акнеподобной сыпи.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты с акнеподобной сыпью во всех группах получали восстановительное лечение в интермиттирую-

щем режиме по единой схеме: доксициклина моногидрат 100 мг 2 раза/сут, комбинированный крем бетаметазона валерата 0,01% и фузидовой кислоты 2% 2 раза/сут в течение 7 дней. Непрерывная наружная терапия проводилась по следующим схемам: группа 1 — гипотоническая термальная вода 1 раз/сут (по технике влажного компресса, экспозиция — 15 мин); группа 2 — крем ивермектина 1% 1 раз/сут; группа 3 — гипотоническая термальная вода 1 раз/сут (экспозиция — 15 мин) и крем ивермектина 1% 1 раз/сут (табл. 2).

В качестве базисной терапии во всех группах в соответствии с клиническими рекомендациями RUSSCO пациенты ежедневно применяли эмоленты 2 раза/сут на весь кожный покров, солнцезащитные средства с фактором защиты от солнца (SPF) 50+ [8].

Продолжительность восстановительного лечения акнеподобной сыпи по разработанным схемам составляла 12 нед.

Исходы исследования

Первичная конечная точка: полное / практически полное разрешение акнеподобной сыпи (индекс шкалы тяжести акнеподобной сыпи — 0–1 балла).

Вторичные конечные точки: полное / практически полное разрешение субъективных симптомов (визуально-аналоговая шкала (ВАШ) зуда, гиперчувствительности — 0 баллов); отсутствие влияния дерматологической нежелательной реакции на качество жизни онкологических пациентов (модифицированный дерматологический индекс качества жизни (мДИКЖ) 0–1 балл); уменьшение показателя индекса шкалы тяжести акнеподобной сыпи на 50% и более; уменьшение показателей ВАШ зуда и гиперчувствительности на 50% и более, снижение мДИКЖ на 50% и более.

Таблица 2. Разработанные схемы восстановительного лечения пациентов с акнеподобной сыпью

	Непрерывная наружная терапия на область высыпаний	Интерmittирующая терапия: с 3-го по 9-й дни после каждого введения таргетного препарата
Группа 1 (сравнения)	Гипотоническая термальная вода 1 раз/сут (техника влажного компресса, экспозиция — 15 мин)	Таблетки доксицилина моногидрата — 100 мг 2 раза/сут. Комбинированный крем фузидовая кислота 2%, бетаметазона валерат 0,01% — 2 раза/сут
Группа 2	Крем ивермектина 1% 1 раз/сут	
Группа 3	1. Гипотоническая термальная вода 1 раз/сут (техника влажного компресса, экспозиция — 15 мин). 2. Крем ивермектина 1% 1 раз/сут	

Методы регистрации исходов

Оценка тяжести акнеподобной сыпи на момент включения в исследование проводилась с использованием общих терминологических критериев нежелательных реакций Национального института рака, версия 5.0 (CTCAE-NCI v. 5.0) [18], в контрольных точках исследования — по разработанной 10-балльной шкале клинической оценки тяжести акнеподобной сыпи (табл. 3).

Интенсивность субъективных симптомов (зуда и гиперчувствительности) пациенты оценивали с помощью 10-балльной ВАШ.

Для оценки влияния акнеподобной сыпи на качество жизни онкологических пациентов использовался мДИКЖ (mDLQI, 0–30 баллов). Перед заполнением анкеты мДИКЖ внимание пациентов акцентировалось на необходимости оценивать влияние именно папулопустулезных («гнойничковых») высыпаний на качество жизни.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол заседания локального этического комитета от 9 июня 2020 г. № 03-2/2020).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Производился предварительный расчет размера выборки исследования [19]. Рассчитан необходимый объем выборки с помощью методики К.А. Отдельновой, формула расчета по таблице — $n = 100$. В исследовании проводилась статистическая обработка данных 114 пациентов с акнеподобной сыпью на фоне таргетной противоопухолевой терапии моноклональными антителами к EGFR.

521

Таблица 3. Шкала оценки тяжести акнеподобной сыпи, 0–10 баллов

Балл	Клинические проявления
0	Нет проявлений
1	Единичные (до 10) папулезные и/или пустулезные элементы, покрывающие менее 10% площади поверхности тела, с/без слабо выраженным зудом, гиперчувствительностью (0–3 балла по ВАШ)
2	10–20 папулезных и/или пустулезных элементов, покрывающие менее 10% площади поверхности тела, с/без слабо выраженным зудом, гиперчувствительностью (0–3 балла по ВАШ)
3	21–30 папулезных и/или пустулезных элементов, покрывающие 10–30% площади поверхности тела, слабо выраженный зуд, гиперчувствительность (3–5 баллов по ВАШ)
4	31–40 папулезных и/или пустулезных элементов, покрывающие 10–30% площади поверхности тела, слабо/умеренно выраженный зуд, гиперчувствительность (3–5 баллов по ВАШ)
5	41–50 папулезных и/или пустулезных элементов, покрывающие 10–30% площади поверхности тела, слабо/умеренно выраженный зуд, гиперчувствительность (3–5 баллов по ВАШ), единичные (до 5) чешуйко-корки диаметром до 1 см
6	51–60 папулезных и/или пустулезных элементов, покрывающие 10–30% площади поверхности тела, умеренно выраженный зуд, гиперчувствительность (5–7 баллов по ВАШ), единичные (до 5) чешуйко-корки диаметром до 1 см
7	Более 60 папулезных и/или пустулезных элементов, покрывающие 10–30% площади поверхности тела, умеренно выраженный зуд, гиперчувствительность (5–7 баллов по ВАШ), до 10 чешуйко-корки диаметром до 1 см, единичные чешуйко-корки (до 5) диаметром до 3 см
8	Более 60 папулезных и/или пустулезных элементов, покрывающие 10–30% площади поверхности тела, умеренно выраженный зуд, гиперчувствительность (5–7 баллов по ВАШ), до 10 чешуйко-корки диаметром до 1 см, единичные чешуйко-корки (до 5) диаметром до 3 см, признаки вторичного инфицирования
9	Более 60 папулезных и/или пустулезных элементов, покрывающие 10–30% площади поверхности тела, умеренно выраженный зуд, гиперчувствительность (5–7 баллов по ВАШ), более 10 чешуйко-корки диаметром до 1 см, более 5 чешуйко-корки диаметром до 3 см, признаки вторичного инфицирования
10	Более 60 папулезных и/или пустулезных элементов, покрывающие 10–30% площади поверхности тела, умеренно выраженный зуд, гиперчувствительность (5–7 баллов по ВАШ), более 10 чешуйко-корки диаметром до 1 см, более 10 чешуйко-корки диаметром до 3 см, признаки вторичного инфицирования, неэффективность ранее проводимой системной и топической терапии в соответствии с рекомендациями RUSSCO

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ данных проводился с помощью программ IBM SPSS Statistics v. 26, StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Представление качественных признаков проводилось с использованием относительных показателей (проценты) с указанием абсолютных величин. Сравнение качественных признаков проводилось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона [20]. Количественные признаки проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка [20]. Количественные данные были представлены медианой и интерквартильным размахом ($Me [Q_1; Q_3]$) (распределение количественных признаков было отличным от нормального) [20]. Значимость изменений количественных признаков в группах по интервалам исследования оценивалась с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок [20]. Межгрупповое сравнение по количественным показателям независимых выборок в контрольных точках исследования выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса [20]. При обнаружении статистически значимых различий между группами с помощью критерия Краскела–Уоллиса дополнительно проводилось попарное сравнение с использованием критерия Двасс–Стил–Критчлоу–Флинер (Dwass–Steel–Critchlow–Fligner, DSCF) — вариации теста Данна с поправкой на множественные сравнения Бонферрони [21]. Для графического представления полученных результатов были использованы диаграммы по типу «гистограмма», «ящики с усами». Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Медиана ($Q_1; Q_3$) возраста пациентов составила 59 лет (51; 69). Гендерное распределение характеризовалось преобладанием лиц мужского пола (61,4%; $n = 70$). Большая доля пациентов, направленных по поводу акнеподобной сыпи, проходила лечение по поводу колоректального рака (76,3%; $n = 87$). Пациенты с акнеподобной сыпью,

Таблица 4. Демографическая и нозологическая характеристики пациентов на этапе включения в исследование

Всего пациентов ($n = 114$)		абс.	%
Пол	Мужской	70	61,4
	Женский	44	38,6
Основной диагноз	Колоректальный рак	87	76,3
	Опухоли головы и шеи	27	23,7
Ингибитор EGFR	Панитумумаб	36	31,6
	Цетуксимаб	78	68,4

проходившие лечение по поводу опухолей головы и шеи (23,7%; $n = 27$), в период проведения исследования получали только лекарственную противоопухолевую терапию. Всем пациентам проводилась лекарственная противоопухолевая терапия моноклональными антителами к EGFR: 78 пациентов (68,4%) получали препарат цетуксимаб, 36 (31,6%) — панитумумаб. Подробные демографическая и нозологическая характеристики пациентов представлены в табл. 4.

Сформированные в результате рандомизации группы были однородны по половозрастным характеристикам, степени тяжести акнеподобной сыпи, проводимой таргетной противоопухолевой терапии, интенсивности субъективных симптомов и степени влияния кожного процесса на качество жизни пациентов (табл. 5). Распределение количественных данных в группах по результатам оценки с помощью критерия Шапиро–Уилка было отличным от нормального.

В начальной точке исследования во всех группах преобладали пациенты с акнеподобной сыпью 2-й степени тяжести (СТСАЕ-NCI, v. 5.0). Медианы показателей выраженности субъективных симптомов (ВАШ зуда и гиперчувствительности) соответствовали «умеренному» уровню. Анализируя медианы показателей мДИКЖ, можно заключить, что на момент включения в исследование акнеподобная сыпь оказывала сильное влияние на качество жизни онкологических пациентов.

Таблица 5. Характеристика групп пациентов с акнеподобной сыпью

Показатель	Группа 1 ($n = 37$)	Группа 2 ($n = 38$)	Группа 3 ($n = 39$)	p
Возраст (медиана ($Q_1; Q_3$))	58 (49; 69)	58 (50; 68)	59 (52; 69)	0,909
Пол, %	Мужской	59,5 (22)	63,5 (24)	0,948
	Женский	40,5 (15)	36,8 (14)	
Акнеподобная сыпь, СТСАЕ-NCI, % (n больных): 1-й степени тяжести		31,6 (12)	30,8 ($n = 12$)	0,778
	2-й степени тяжести	37,8 (14)	68,4 (26)	
Медиана шкалы тяжести акнеподобной сыпи ($Q_1; Q_3$)	6 (5; 7) 6 (5; 7)	6 (5; 7)	7 (6; 8)	0,095
Панитумумаб, % (n больных)	27 (10)	28,9 (11)	38,5 (15)	0,517
Цетуксимаб, % (n больных)	73 (27)	71,1 (27)	61,5 (24)	
Медиана ВАШ зуда ($Q_1; Q_3$)	4 (3; 4)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0,530
Медиана ВАШ гиперчувствительности ($Q_1; Q_3$)	2 (2; 3)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,071
Медиана мДИКЖ ($Q_1; Q_3$)	15 (13; 16)	14 (12; 17)	15 (12; 20)	0,657

Основные результаты исследования

Оценка динамики разрешения папулопустулезных элементов в изучаемых группах. Достоверное снижение показателей шкалы тяжести акнеподобной сыпи отмечалось во всех сформированных группах уже к концу 1-й нед восстановительного лечения. Установленная положительная динамика в разрешении папулопустулезных элементов сохранялась вплоть до конца исследования ($p < 0,05$ в группах 1–3 во всех контрольных точках).

При оценке наличия достоверных межгрупповых различий показателей шкалы тяжести акнеподобной сыпи в контрольных точках исследования с применением критерия Краскела–Уоллиса и проведением попарного сравнения было установлено, что начиная с 1-й нед восстановительного лечения изучаемый показатель был достоверно ниже в группах 2 и 3 (группа 1 против группы 2, $p < 0,001$; группа 1 против группы 3, $p < 0,001$), однако между указанными группами значимых различий не наблюдалось ($p = 0,210$). Показатели шкалы тяжести акнеподобной сыпи в группах 2 и 3 на протяжении всего периода наблюдения не имели статистически значимых различий, но были достоверно ниже, чем в группе 1 ($p < 0,001$) (рис. 3).

Вторичная конечная точка — уменьшение показателей шкалы тяжести акнеподобной сыпи на 50% и более — была достигнута в группах 2 и 3 уже через 1 нед после начала лечения по разработанным схемам (соответственно 3 (2; 4) и 3 (3; 9)), а в группе 1 — на 2-й нед (3 (2; 4)). Первичная конечная точка исследования — полное или практически полное разрешение папулопустулезных элементов — была достигнута в группе 1 только к 8-й нед (1 (1; 2)), в то время как в группе 2 аналогичный результат отмечался на 4-й нед (1 (1; 1)), а в группе 3 — на 2-й нед (1 (1; 2)).

Исходя из полученных результатов можно заключить, что все разработанные схемы восстановительного лечения продемонстрировали эффективность в отношении разрешения акнеподобной сыпи. При этом проведение непрерывной наружной терапии кремом с ивермектином в сочетании с бальнеотерапией гипотонической термаль-

ной водой позволяет в наиболее короткие сроки достичь значимого уменьшения количества и полного разрешения папулопустулезных элементов.

Оценка динамики разрешения субъективных симптомов акнеподобной сыпи — зуда и гиперчувствительности. В разрешении субъективных симптомов достоверная положительная динамика внутри групп наблюдалась уже к концу 1-й нед лечения и сохранялась до полного исчезновения зуда и гиперчувствительности ($p < 0,001$) (рис. 4, 5). При этом схемы лечения, включающие применение крема с ивермектином, позволяли в более короткие сроки достичь первичной конечной точки исследования: отсутствие гиперчувствительности в группах 2 и 3 отмечалось к концу 2-й нед; в группе 3 в данной точке также был полностью купирован зуд, в то время как в группе 2 аналогичный результат был достигнут только на 4-й нед. Наиболее медленный регресс зуда и гиперчувствительности отмечался в группе 1: к 6-й и 4-й нед соответственно. Проведение межгруппового и попарного сравнения подтвердило, что показатели ВАШ зуда в контрольных точках были достоверно наиболее низкими в группе 3, при этом в группе 2 они также были достоверно ниже, чем в группе 1 (см. рис. 4). Показатель ВАШ гиперчувствительности в точках исследования был достоверно наиболее высоким в группе 1, в то время как между группами 2 и 3 значимых различий не наблюдалось (см. рис. 5).

Таким образом, хотя все схемы восстановительного лечения показали эффективность в купировании зуда и гиперчувствительности акнеподобной сыпи, наиболее быстрое разрешение всех субъективных симптомов наблюдалось у пациентов, получавших комплексное лечение с применением гипотонической термальной воды и крема с ивермектином.

Оценка влияния разработанных схем восстановительного лечения АПС на качество жизни онкологических пациентов. Высокая эффективность разработанных схем восстановительного лечения, безусловно, оказывала положительное влияние на качество жизни пациентов уже к концу 1-й нед ($p < 0,001$ во всех группах). Важно отметить, что в группе 3 в данной точке отмечалось снижение

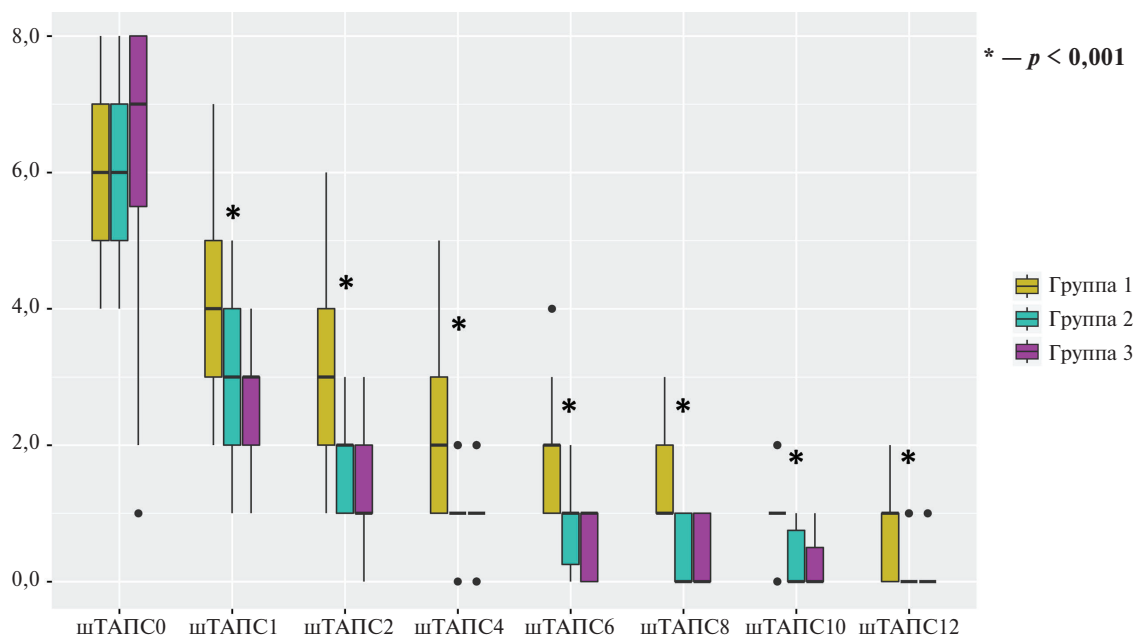


Рис. 3. Сравнительный анализ эффективности схем восстановительного лечения в отношении разрешения папулопустулезных высыпаний по шкале тяжести акнеподобной сыпи, критерий Краскела–Уоллиса

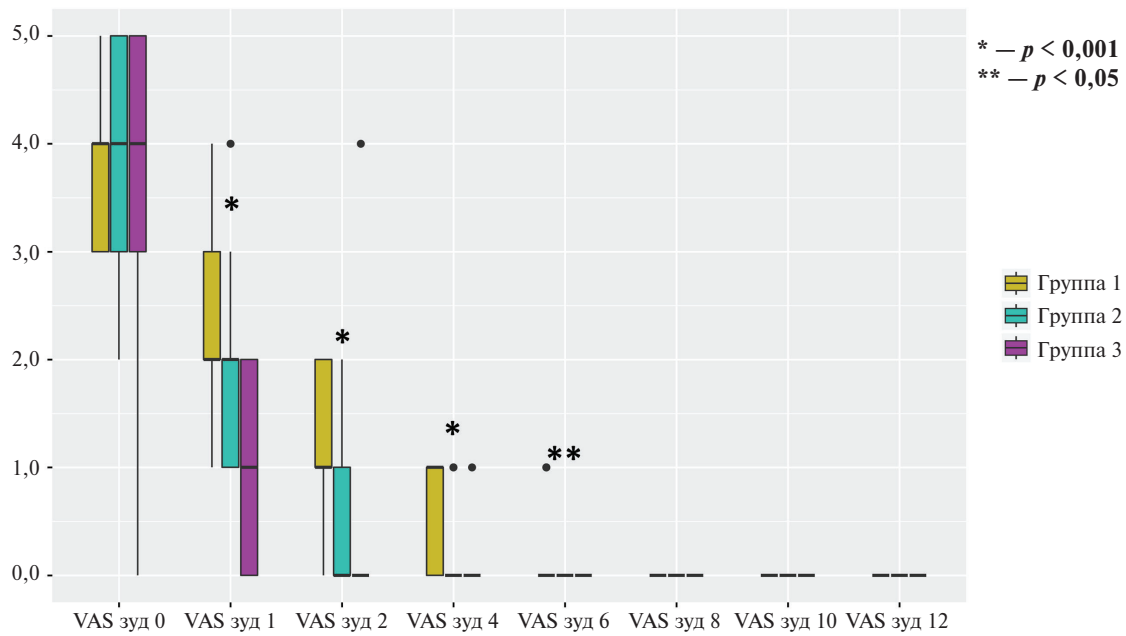


Рис. 4. Сравнительный анализ эффективности схем восстановительного лечения акнеподобной сыпи по ВАШ зуда, критерий Краскела–Уоллиса

524

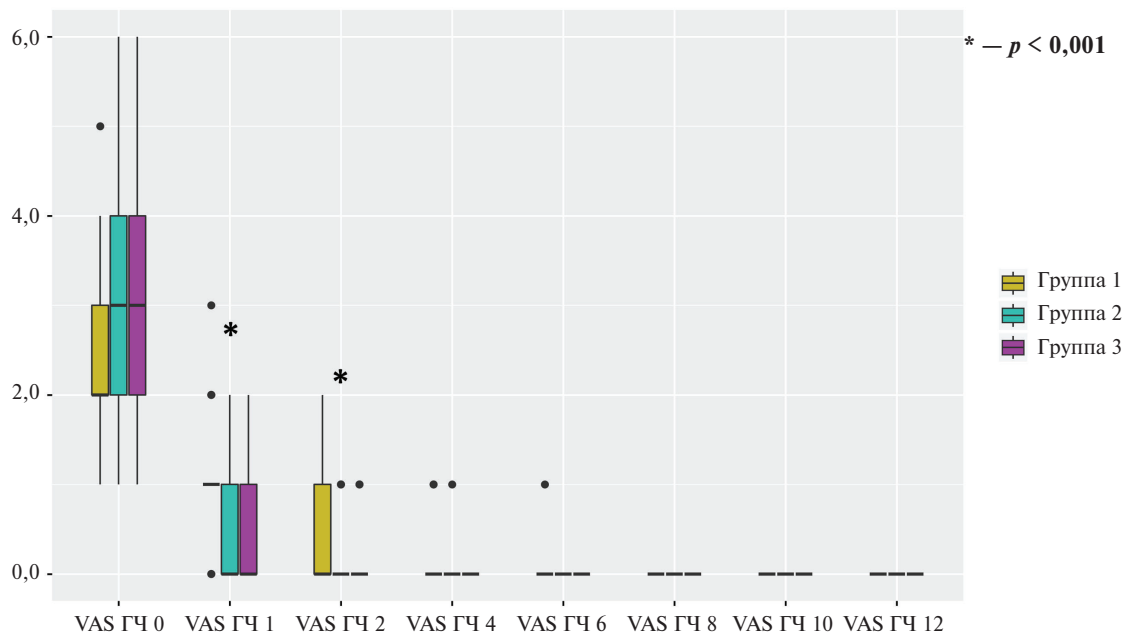


Рис. 5. Сравнительный анализ эффективности схем восстановительного лечения акнеподобной сыпи по ВАШ гиперчувствительности, критерий Краскела–Уоллиса

медианы показателя мДИКЖ практически в 2 раза — до 8 баллов (6; 10), что соответствует уровню «умеренного влияния на жизнь пациента». В группе 2 отмечалось статистически достоверное снижение медианы мДИКЖ до 10 баллов (8; 13), а в группе 1 — лишь до 12 баллов (10; 14) и у большинства пациентов показатель оставался на уровне «сильного» влияния на качество жизни. В последующих контрольных точках вплоть до конца исследования во всех группах отмечалось достоверное снижение мДИКЖ, отражающее улучшение качества жизни пациентов ($p < 0,001$ во всех группах). Вторичная точка исследования — снижение мДИКЖ на 50% и более — была достигнута в группе 2 к 4-й нед лечения (7 баллов (4; 9)), отражая улучшение качества жизни на одну ступень.

В группе 1 также к 4-й нед медиана мДИКЖ снизилась до значения, соответствующего умеренному влиянию на жизнь пациента, и составила 9 баллов (6; 10), но достижение вторичной точки исследования отмечалось лишь на 6-й неделе (мДИКЖ — 7 баллов (5; 9)).

На момент завершения периода наблюдения (12-я неделя) медиана показателя мДИКЖ в группе 1 составила 5 баллов (4; 7); в группе 2 — 4 (3; 4); в группе 3 — 2 балла (0; 2). Можно заключить, что конечная точка исследования (мДИКЖ — 0–1 балла, заболевание не влияет на жизнь пациента) не была достигнута ни в одной группе, однако достоверно наиболее низкие показатели мДИКЖ отмечались в группе 3 ($p < 0,001$). Необходимо подчеркнуть, что в группе 2 к моменту окончания со-

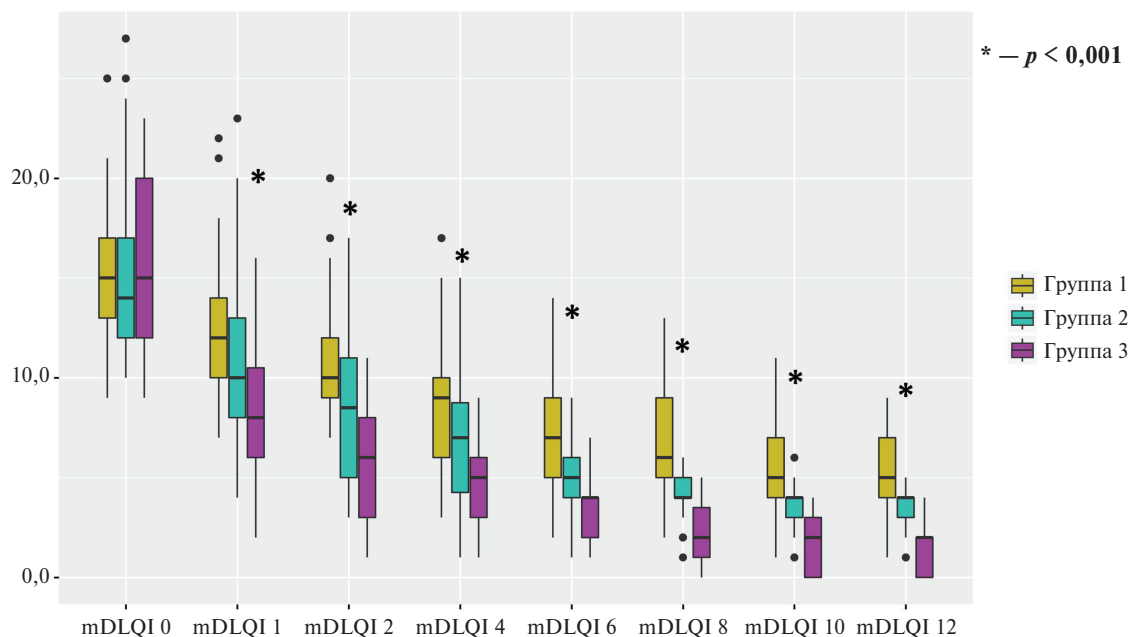


Рис. 6. Сравнительный анализ влияния разработанных схем восстановительного лечения акнеподобной сыпи на качество жизни онкологических пациентов по данным мДИКЖ, критерий Краскела–Уоллиса

проводительной терапии состояние кожных покровов либо не влияло, либо оказывало незначительное влияние на качество жизни пациентов. В то же время в группе 1 у 46% пациентов ($n = 17$) мДИКЖ к концу исследования попадал в интервал 6–10 баллов, что соответствовало умеренному влиянию кожного процесса на качество жизни онкологических больных.

Сравнительный анализ в отношении показателей мДИКЖ установил, что достоверно более низкие значения отмечались в группе 3 начиная с 1-й нед восстановительного лечения вплоть до конца периода наблюдения ($p < 0,05$ во всех контрольных точках, рис. 6). К концу 1-й нед между группами 1 и 2 статистически значимых различий не наблюдалось ($p = 0,231$), однако в последующих контрольных точках значимо лучшие показатели индекса качества жизни отмечались у пациентов группы 2 по сравнению с показателями пациентов группы 1. На 12-й нед показатель мДИКЖ имел достоверные различия как по результатам анализа с использованием критерия Краскела–Уоллиса, так и при проведении парного теста ($p < 0,001$).

Полученные результаты продемонстрировали, что комплексная схема восстановительного лечения акнеподобной сыпи, включающая крем с ивермектином и гипотоническую термальную воду в качестве непрерывной терапии, оказывает наиболее выраженное положительное влияние на качество жизни онкологических пациентов, получающих таргетную противоопухолевую терапию моноклональными антителами к EGFR.

Анализируя представленные результаты, можно заключить, что разработанные схемы восстановительного лечения акнеподобной сыпи показали свою эффективность в отношении объективных (папулопустулезные высыпания) и субъективных (зуд, гиперчувствительность) симптомов акнеподобной сыпи и позволяют улучшить качество жизни онкологических пациентов начиная с 1-й нед восстановительной терапии. В то же время применение разработанной комплексной схемы, включающей интермиттирующую терапию доксицилина моногидратом, комбинированным кремом бетаметазона валерата

и фузидовой кислоты и непрерывную наружную терапию кремом с ивермектином и гипотонической термальной водой, позволяет в наиболее короткие сроки достичь полного или практически полного разрешения высыпаний и купировать субъективные симптомы. Применение данной схемы имело наиболее значимое положительное влияние на качество жизни пациентов, что было продемонстрировано динамикой индекса мДИКЖ, медиана которого уже к концу 1-й нед терапии снизилась практически в 2 раза, а к концу исследования достигла уровня 2 балла (0; 2) — кожное заболевание не влияло или оказывало незначительное влияние на жизнь онкологических пациентов. Важно отметить, что всем пациентам, получавшим восстановительное лечение акнеподобной сыпи по разработанным схемам, таргетная противоопухолевая терапия моноклональными антителами к EGFR была продолжена в полном объеме.

Нежелательные реакции

В ходе исследования ни в одной из групп не было зарегистрировано тяжелых нежелательных реакций на фоне проведения комплексного восстановительного лечения акнеподобной сыпи. У 2 пациентов, получавших лечение кремом с ивермектином (2,7%), отмечались местные нежелательные реакции — умеренная эритема и ощущение «жжения», которые самопроизвольно купировались и не потребовали отмены препарата или изменения режима сопроводительного лечения.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В настоящем исследовании изучалась эффективность разработанных интермиттирующих схем восстановительного лечения акнеподобной сыпи у пациентов, получающих таргетную противоопухолевую терапию моноклональными антителами к EGFR, в том числе комплексных схем с применением медикаментозного и физиотерапевтического (бальнеотерапия) лечения. Установлено,

что при проведении интермиттирующего лечения доксициклина моногидратом и комбинированного крема с фузидовой кислотой и бетаметазона валератом достоверно наиболее выраженное снижение интенсивности папулопустулезных высыпаний и ассоциированных субъективных симптомов отмечается уже с 1-й нед при проведении непрерывной наружной терапии кремом с ивермектином или кремом с ивермектином и гипотонической термальной водой по сравнению с непрерывной монобальнеотерапией (группа 1 против группы 2, $p < 0,001$; группа 1 против группы 3, $p < 0,001$). Добавление гипотонической термальной воды к крему с ивермектином при проведении наружной непрерывной терапии (группа 2 против группы 3) приводило к более быстрому разрешению зуда (купирование зуда у 100% пациентов в группе 3 на 2-й нед лечения, в группе 2 — на 4-й нед лечения). Достоверных различий в отношении показателей шТАПС и ВАШ гиперчувствительности при проведении попарного межгруппового сравнения в контрольных точках в группах 2 и 3 не отмечалось. Проведение восстановительного лечения акнеподобной сыпи по разработанным схемам повышало качество жизни онкологических больных (мДИКЖ, $p < 0,001$ в контрольных точках исследования в группах 1–3), приверженность проводимому противоопухолевому лечению и позволило продолжать таргетную терапию в полном объеме без редукции дозы ингибитора EGFR.

526

Обсуждение основного результата исследования

На сегодняшний день акнеподобная сыпь является наиболее изученной дерматологической нежелательной реакцией ингибиторов EGFR в отношении патогенеза и подходов к восстановительному лечению. Предполагается, что в связи с ингибированием EGFR-зависимых сигнальных путей базальных и супрабазальных кератиноцитов наблюдается ускоренная преждевременная дифференцировка клеток с увеличением силы межклеточных контактов, снижением скорости миграции и пролиферации, индукцией апоптоза кератиноцитов с выделением провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1, ФНО- α , CCL-2, CCL-5, CCL-18, CCL-3, CCL-27 и CXС-14) [22, 23]. В результате формируется асептический воспалительный инфильтрат в поверхностных слоях дермы (59%), чаще смешанный инфильтрат

(нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы) в области волосяных фолликулов (51,3%) и эпидермиса (35,9%) [22]. В связи с асептическим характером воспалительного процесса топические глюкокортикостероидные препараты являются базисными средствами наружной терапии акнеподобной сыпи согласно актуальным рекомендациям по поддерживающей терапии дерматологических нежелательных реакций противоопухолевой терапии [8, 9]. Высокая эффективность назначения полусинтетических тетрациклиновых препаратов в профилактике и лечении акнеподобной сыпи также обусловлена в первую очередь их противовоспалительной активностью (табл. 6) [24, 25].

Несмотря на то что термин «акнеподобная сыпь» является общепринятым в отношении папулопустулезных элементов, развивающихся на фоне терапии ингибиторами EGFR, результаты некоторых исследований позволяют заключить, что данная нежелательная реакция имеет некоторое сходство с розацеа. Р.А. Gerber et al. (2011) отмечали значительное увеличение плотности сапрофага *Demodex folliculorum* в биоптатах кожи пациентов с акнеподобной сыпью [11]. В работе Е.А. Шатохиной (2020) при ультразвуковом исследовании участков кожи в области папулопустулезных высыпаний было установлено усиление васкуляризации [13], что может являться одним из факторов, предрасполагающих к усилению колонизации *D. folliculorum*. Кроме того, при разрешении элементов акнеподобной сыпи наблюдаются стойкая эритема и телеангиэктазии [12, 23], также характерные для розацеа.

Широко применяемый при лечении розацеа ивермектин представляет собой противопаразитарный препарат с выраженным противовоспалительным действием [26]. В исследовании Е. Ventre et al. (2016) на животных моделях было продемонстрировано, что топическое применение препарата ивермектина на очаги контактного дерматита приводило к клиническому и патоморфологическому разрешению воспалительного процесса. В контрольной группе животных, получавших лечение бетаметазона валератом 0,01%, также была установлена выраженная положительная динамика, однако отмечалось существенное истончение эпидермиса и дермы. Было отмечено, что применение ивермектина приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов

Таблица 6. Механизмы противовоспалительной активности полусинтетических тетрациклинов — доксициклина и миноциклина [24, 25]

Непрямые механизмы	Прямые механизмы
Ингибирование синтеза провоспалительных продуктов жизнедеятельности микроорганизмами	Ингибирование активности воспалительного процесса
Снижение продукции липазы	Ингибирование хемотаксиса и миграции нейтрофилов
Снижение продукции хемотактического фактора	Ингибирование митоген-индуцированной лимфоцитарной пролиферации
	Ингибирование активации и пролиферации Т-лимфоцитов
	Ингибирование рецептора, ингибируемого протеазами-2 (PAR-2)
	Ингибирование формирования гранулем (вероятный механизм — ингибирование протеинкиназы С)
	Ингибирование матриксных металлопротеиназ (преимущественно MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13)
	Повышение синтеза противовоспалительного цитокина ИЛ-10
	Ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α
	Ингибирование экспрессии и ускорение деградации синтазы оксида азота

и хемокинов (ИЛ-1 β , CXCL-1, CXCL-9), ингибированию пролиферации и активации T1, T2 и цитотоксических эффекторных Т-лимфоцитов [14]. Кроме того, в рандомизированном исследовании М.А. Schaller et al. (2020) было показано, что сочетанное применение доксициклина моногидрата и топического ивермектина позволяет повысить эффективность лечения розацеа и в более короткие сроки достичь ремиссии [27]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают целесообразность и высокую эффективность включения крема с ивермектином в восстановительное лечение акнеподобной сыпи.

Наблюдаемые на фоне ингибирования EGFR нарушения барьерной функции кожи, снижение экспрессии компонентов врожденной противомикробной защиты (кателицидина LL37, β -дефензина-3, рибонуклеазы-7) и белка плотных контактов клаудина-1 обуславливают достаточно высокий риск развития местных вторичных инфекционных процессов [12, 22, 23], что также необходимо учитывать при динамическом наблюдении за пациентами, получающими ингибиторы EGFR. Проведение наружной бальнеотерапии с применением гипотонической термальной воды с высоким содержанием цинка и бора может оказывать противовоспалительное действие и положительное влияние на процессы кератинизации [16, 17, 28]. Кроме того, в формировании терапевтических эффектов наружной бальнеотерапии термальными водами особый вклад вносят экстракты микроорганизмов. В частности, изучение влияния экстракта *Aquaphilus dolomiae* позволило установить его противовоспалительный эффект, связанный с модуляцией активности дендритных и тучных клеток, а также способность поддерживать целостность плотных контактов, что приводило к повышению барьерной функции кожи и резистентности в отношении золотистого стафилококка, играющего основную этиологическую роль при импетиго у онкологических пациентов [15]. На сегодняшний день проведение наружной бальнеотерапии с применением термальных вод возможно в домашних условиях (методики орошения кожи, влажного компресса), что существенно повышает приверженность данному виду физиотерапевтического лечения. По результатам настоящего исследования наибольшей эффективностью характеризуется схема комплексного лечения, включающая в качестве непрерывной наружной терапии применение крема с ивермектином и гипотонической термальной воды, что, наиболее вероятно, обусловлено суммацией противовоспалительных эффектов составляющих метода.

Ограничения исследования

На этапе планирования исследования была отмечена необходимость совершенствования шкал оценки степени тяжести акнеподобной сыпи, поскольку широко применяемые общие терминологические критерии (СТСАЕ-NCI) [18] не учитывают непосредственно клинические характеристики активности кожного патологического процесса. С целью объективизации полученных клинических результатов была разработана шкала тяжести акнеподобной сыпи, показатели которой выступали в качестве первичной конечной точки. Поскольку данная шкала не применялась исследователями ранее, не представлялось возможным оценить распределение показателя в изучаемой популяции пациентов, выдвинуто предположение об ожидаемой вероятности и временных интервалах достижения конечной точки (шТАПС 0–1 балла), что повлияло на возможность формулировки

статистической гипотезы. Необходима валидизация разработанной шкалы тяжести акнеподобной сыпи с проведением оценки надежности (межэкспертная оценка, метод test–retest) для использования в дальнейших исследованиях. Полученные результаты в последующих исследованиях могут быть использованы при планировании проспективных исследований, основанных на предварительной оценке объема выборки и обладающих большей мощностью.

В группе сравнения лечение акнеподобной сыпи проводилось по интермиттирующей схеме, которая в соответствии с результатами исследования Е.А. Шатохиной (2020) продемонстрировала превосходство в достижении клинического эффекта, переносимости и комплаентности у онкологических больных [10] по сравнению со «стандартной» схемой лечения (практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, Российского общества клинической онкологии RUSSCO [8]). Проведение попарного сравнительного анализа эффективности интермиттирующих схем, включающих наружное лечение ивермектином, со схемой лечения в соответствии с практическими рекомендациями RUSSCO позволит сделать аргументированное заключение о наличии или отсутствии преимуществ разработанных в настоящем исследовании подходов к лечению акнеподобной сыпи по сравнению со «стандартными». В сформированных группах пациенты, помимо моноклональных антител к EGFR, получали различные химиотерапевтические препараты (режим противоопухолевой терапии определялся врачом-онкологом). Межгрупповой анализ в отношении не-EGFR-противоопухолевой терапии в настоящей работе не проводился, поскольку акнеподобная сыпь является класс-специфической дерматологической нежелательной реакцией ингибиторов EGFR.

Принимая во внимание проведение множественных межгрупповых сравнений, целесообразно продолжение исследования с целью увеличения размера выборки для повышения статистической мощности результатов.

Заключение

Восстановительное лечение нежелательных реакций противоопухолевой терапии — важный этап ведения пациентов в современной онкологии. В связи с ростом заболеваемости раком толстой и прямой кишки, немелкоклеточным раком легкого, опухолями головы и шеи отмечается увеличение числа пациентов, получающих таргетную противоопухолевую терапию ингибиторами EGFR [29]. До настоящего времени не теряет своей актуальности разработка оптимальных схем лечения акнеподобной сыпи — ведущей дерматологической нежелательной реакции ингибиторов EGFR. Разработанные интермиттирующие схемы восстановительного лечения акнеподобной сыпи продемонстрировали свою высокую эффективность в отношении разрешения папулопустулезной сыпи и ассоциированных субъективных симптомов, что подтверждается значимым улучшением качества жизни онкологических пациентов. Важным преимуществом разработанных схем является интермиттирующее применение доксициклина моногидрата и комбинированного топического препарата, что позволяет, с одной стороны, уменьшить общую фармакологическую нагрузку, а с другой — снизить длительность применения топических глюкокортикостероидов. Включение в схемы

лечения акнеподобной сыпи крема с ивермектином и наружной бальнеотерапии с применением гипотонической термальной воды в качестве непрерывной наружной терапии позволяет не только усиливать противовоспалительное действие препаратов интермиттирующей терапии, но и безопасно поддерживать достигнутый клинический эффект на протяжении длительного периода наблюдения.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. Л.С. Круглова — концепция, разработка дизайна исследования, научное редактирование и утверждение окончательной версии статьи; Е.А. Шатохина — концепция, разработка дизайна исследования, научное редактирование; А.С. Полонская — сбор и анализ литературных данных, формирование групп пациентов, регистрация клинических исходов, статистическая обработка полученных результатов, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Seebacher NA, Stacy AE, Porter GM, et al. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):156. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1094-2>
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* — 2022. — Т. 12. — № 3s2. — С. 401–454. [Fedyanin MY, Gladkov OA, Gordeev SS, et al. Practice guidelines for the drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO.* 2022;12(3s2):401–454. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454>
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* — 2022. — Т. 12. — № 3s2. — С. 41–59. [Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, et al. Practical guidelines for drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO.* 2022;12(3s2):41–59. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>
- Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., и др. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* — 2022. — Т. 12. — № 3s2. — С. 94–112. [Bolotina LV, Vladimirova LY, Dengina N.V., et al. Practical recommendations for the treatment of malignant head and neck tumors. *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO.* 2022;12(3s2):94–112. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-94-112>
- Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему // *Опухоли головы и шеи.* — 2021. — Т. 4. — № 11. — С. 97–109. [Polonskaia AS, Shatokhina EA, Kruglova LS. Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2021;11(4):97–109. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109>
- Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):317–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.09.005>
- Boone SL, Rademaker A, Liu D, et al. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology.* 2007;72(3–4):152–159. doi: <https://doi.org/10.1159/000112795>
- Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* — 2022. — Т. 12. — № 3s2. — С. 101–122. [Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov AA, et al. Practice guidelines for the treatment of dermatological reactions in patients receiving antitumor drug therapy. *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO.* 2022;12(3s2):101–122. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-101-122>
- Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol.* 2021;32(2):157–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.005>
- Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С. Лечение акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) // *Медицинский Совет.* — 2020. — № 20. — С. 157–164. [Shatokhina E.A., Kruglova L.S., Polonskaia A.S. Management of acneiform rash associated with anti-EGFR monoclonal antibody treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;20:157–164. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-157-164>
- Gerber PA, Kukova G, Buhren BA, et al. Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology.* 2011;222(2):144–147. doi: <https://doi.org/10.1159/000323001>
- Lacouture ME. *Dermatologic principles and practice in oncology: conditions of the skin, hair, and nails in cancer patients.* John Wiley & Sons; 2014. 440 p.
- Шатохина Е.А. *Восстановительное лечение пациентов с дерматологическими нежелательными явлениями таргетной противоопухолевой терапии:* дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2020. — 321 с. [Shatokhina EA. *Supportive treatment of patients with dermatological adverse events of targeted antitumor therapy:* dissertation of the Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2020. 321 p.]
- Ventre E, Rozières A, Lenief V, et al. Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. *Allergy.* 2017;72(8):1212–1221. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13118>
- Galliano MF, Bäsler K, Caruana A, et al. Protective effect of Aquaphilus dolomiae extract-G1, ADE-G1, on tight junction barrier function in a Staphylococcus aureus-infected atopic dermatitis model. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(Suppl 5):30–36. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16516>
- Zöller N, Valesky E, Hofmann M, et al. Impact of Different Spa Waters on Inflammation Parameters in Human Keratinocyte HaCaT Cells. *Ann Dermatol.* 2015;27(6):709–714. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.6.709>

17. Eliasse Y, Redoules D, Espinosa E. Impact of Avène Thermal Spring Water on immune cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(Suppl 5):21–26. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16335>
18. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 (May 28, 2009). US Department of Health and Human Services, et al.; National Institute of Health, National Cancer Institute, v. 4.03. 2010. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
19. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях // Сб. трудов 2-го ММИ. — 1980. — Т. 150. — Вып. 6. — С. 18–22. [Otdel'nova KA. Determination of the necessary number of observations in socio-hygienic research. *Proceedings of the 2nd MMI.* 1980;150:18–22. (In Russ.)]
20. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* — М.: Практика, 1998. — 460 с. [Glantz S. *Medico-Biological Statistics.* Moscow: Praktika; 1998. 460 p. (In Russ.)]
21. Crichtlow D. E., Fligner M.A. On distribution-free multiple comparisons in the one-way analysis of variance. *Communications in Statistics —Theory and Methods.* 1991;20(1):3739–3747. Available from: <https://www.scinapse.io/papers/1969849879>
22. Bellini V, Bianchi L, Pelliccia S, et al. Histopathologic features of erythematous papulopustular eruption to epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer patients. *J Cutan Pathol.* 2016;43(3):211–218. doi: <https://doi.org/10.1111/cup.12630>
23. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(10):803–812. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1970>
24. Henahan M, Montuno M, De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1800–1808. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14345>
25. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. *Br J Pharmacol.* 2013;169(2):337–352. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.12139>
26. Zargari O, Aghazadeh N, Moeineddin F. Clinical applications of topical ivermectin in dermatology. *Dermatol Online J.* 2016;22(9):13030/qt1kq4p7pp.
27. Schaller M, Kemény L, Havlickova B, et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):336–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.063>
28. Lehen'kyi V, Vandenberghe M, Belaubre F, et al. Acceleration of keratinocyte differentiation by transient receptor potential vanilloid (TRPV6) channel activation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(Suppl 1):12–18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03894.x>
29. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность).* — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. — 252 с. [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality).* Moscow: Herzen Scientific Research Institute of Interventional Immunology; 2022. 252 p. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор [*Larisa S. Kruglova*, MD, PhD, Professor], **адрес:** 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А [**address:** 19/1A Marshala Timoshenko str., 121359, Moscow, Russia]; **e-mail:** kruglovals@mail.ru, **SPIN-код:** 1107-4372, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., доцент [*Eugenia A. Shatokhina*, MD, PhD, Assistant Professor], **e-mail:** e.a.shatokhina@gmail.com, **SPIN-код:** 3827-0100, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Полонская Александра Сергеевна, к.м.н. [*Aleksandra S. Polonskaia*, MD, PhD]; **e-mail:** dr.polonskaia@gmail.com, **SPIN-код:** 8039-4105, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6888-4760>

О.Ю. Олисова¹, Дж.Р. Амшинская¹, В.В. Демкин²

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

²Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Москва, Российская Федерация

Микро-РНК в диагностике Т-клеточных лимфом кожи

Обоснование. Ранняя диагностика грибовидного микоза (ГМ) как наиболее часто встречающейся формы Т-клеточной лимфомы представляет большие трудности. Диагностика ГМ осуществляется на основании следующих критериев: комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического и иммуногистохимического исследования кожи и определения реаранжировки гена Т-клеточного рецептора, но даже это далеко не всегда помогает в постановке диагноза. **Цель исследования** — изучить экспрессию микро-РНК (miR-223, -423, -663, -16, -326, -711) в плазме крови и лейкоцитах у больных с предположительным диагнозом ГМ для совершенствования диагностики заболевания. **Методы.** В данное исследование было включено 50 пациентов в возрасте от 24 до 79 лет, из них 30 пациентов — с предварительным диагнозом ГМ и 20 пациентов с мелкобляшечным параспориазом, которые составили группу сравнения. Всем пациентам провели гистологическое, иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи и определение экспрессии микро-РНК (miR-223, -423, -663, -16, -326, -711) в плазме крови и лейкоцитах методом ПЦР в режиме реального времени. **Результаты.** Анализируя результаты проведенного клинико-anamnestического, гистологического и иммуногистохимического методов исследования, диагноз ГМ был установлен у 22 (73,3%) из 30 пациентов, из них у 9 (64,3%) из 14 — на ранней стадии заболевания мелкобляшечным параспориазом. **Заключение.** В ходе проведенного нами исследования удалось установить, что изучаемые микро-РНК (miR-326, -663, -711, -223, -423, -16) в плазме крови и лейкоцитах больных ГМ имеют статистически значимые уровни экспрессии по сравнению с низким уровнем экспрессии этих микро-РНК у больных мелкобляшечным параспориазом. Экспрессия изучаемых нами микро-РНК в коже способствует совершенствованию диагностики ГМ с точностью до 90%.

Ключевые слова: грибовидный микоз, мелкобляшечный параспориаз, микро-РНК

Для цитирования: Олисова О.Ю., Амшинская Дж.Р., Демкин В.В. Микро-РНК в диагностике Т-клеточных лимфом кожи. Вестник РАМН. 2023;78(6):530–540. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11612>

Обоснование

Диагностика грибовидного микоза (ГМ) осуществляется в соответствии с рекомендациями Международного общества по лимфомам кожи (ISCL), а также Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC), которые были разработаны для ГМ и синдрома Сезари.

Диагноз «Т-клеточная лимфома кожи» (ТКЛК) устанавливается на основании следующих критериев:

- комплексная оценка клинической картины заболевания;
- гистологическое исследование кожи с применением иммуногистохимических методов;
- определение реаранжировки гена Т-клеточного рецептора.

O.Yu. Olisova¹, J.R. Amshinskaya¹, V.V. Demkin²

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

²Institute of Molecular Genetics of the National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russian Federation

Micro-RNAs in the Diagnosis of Cutaneous T-Cell Lymphomas

Rationale. Early diagnosis of mycosis fungoides (MF), as the most common form of T-cell lymphoma, presents significant challenges. The diagnosis of MF is based on the following criteria: comprehensive assessment of the clinical picture of the disease, histological and immunohistochemical examination of the skin, and determination of rearrangement of the T-cell receptor gene, but even this does not always aid in diagnosis. The aim of the study is to investigate the expression of micro-RNAs (miR-223, -423, -663, -16, -326, -711) in the blood plasma and leukocytes of patients with a presumptive diagnosis of MF to improve the disease diagnosis. **Methods.** This study included 50 patients aged 24 to 79 years, of whom 30 patients had a preliminary diagnosis of MF and 20 patients with small plaque parapsoriasis, who formed the comparison group. All patients underwent histological, immunohistochemical examination of skin biopsies, and determination of micro-RNA (miR-223, -423, -663, -16, -326, -711) expression in blood plasma and leukocytes by real-time PCR. **Results.** Analyzing the results of clinical-anamnesic, histological, and immunohistochemical research methods, the diagnosis of MF was established in 22 of 30 (73.3%) patients, of which 9 of 14 (64.3%) were in the early stages of the disease. small plaque parapsoriasis. **Conclusion.** During our study, it was found that the studied micro-RNAs (miR-326, -663, -711, -223, -423, -16) in the blood plasma and leukocytes of patients with MF have statistically significant levels of expression compared to the low level of expression of these micro-RNAs in patients with small plaque parapsoriasis. The expression of micro-RNAs we studied in the skin contributes to the improvement of MF diagnosis with an accuracy of up to 90%.

Keywords: mycosis fungoides, small plaque parapsoriasis, micro-RNAs

For citation: Olisova OYu, Amshinskaya JR, Demkin VV. Micro-RNAs in the Diagnosis of Cutaneous T-Cell Lymphomas. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(6):530–540. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11612>

В качестве среднего срока, необходимого для установления диагноза у всех больных ГМ, включая его классическую форму, был определен период в 5 лет, который может быть существенно увеличен при альтернативных вариантах течения заболевания [1].

При дебюте ГМ диагностика затруднена. Это обусловлено клиническим сходством ГМ с воспалительными дерматозами, такими как экзема, псориаз, атопический дерматит, красный отрубевидный лишай Девержи, бляшечный параспориоз и др. На пятнистой стадии ГМ диагностика показывает наименьшую информативность. Процент достоверности диагноза ГМ, который был подтвержден только клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими методами исследования, не превышает 50–75%. Установление диагноза ГМ молекулярно-биологическим методом (с помощью ПЦР-исследования, в ходе которого идентифицируется реаранжировка гена Т-клеточного рецептора) на ранних стадиях (I–IIA) оценивается вероятностью ~50%, а на поздних стадиях (IIВ–IV) эта вероятность составляет уже 90%. Отсюда следует, что для ранней диагностики ГМ в настоящее время не существует надежных, более информативных или специфичных генетических маркеров [1, 2].

В последнее десятилетие резко увеличился рост заболеваний, связанных с изменениями в модификациях РНК. Инновационные методы, используемые для обнаружения паттернов молекулярной модификации, могут привести к улучшению диагностики и появлению новых средств для лечения различных заболеваний [3].

Микро-РНК (miR) представляют собой большую группу коротких, некодирующих молекул РНК, которые имеют длину около 22 нт и участвуют в посттранскрипционном контроле экспрессии генов [4]. Их действие завершается спариванием оснований с транскриптами матричной РНК (мРНК), которые охватывают целевые последовательности, что приводит к увеличению распада мРНК и/или трансляционного затухания [5]. Благодаря этому действию мРНК участвуют во многих физиологических процессах, и любые дерегуляции на этом уровне вызовут аномалии и дальнейшие заболевания человека [4]. Участие микро-РНК в патологических процессах позволило признать их потенциальными терапевтическими мишенями, а также будущими био-

маркерами с диагностическим и/или прогностическим потенциалом [4, 6].

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное, сравнительное, нерандомизированное исследование.

Условия проведения

Исследование было проведено на базах Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а также ФГБУ «Институт молекулярной генетики» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Критерии соответствия

В данное исследование было включено 50 пациентов в возрасте от 24 до 79 лет, из них 30 пациентов были с предварительным диагнозом ГМ (пятнистая стадия — у 13 (43,3%), бляшечная — у 11 (36,7%), опухолевая — у 6 (20%) больных (основная группа) и 20 пациентов с диагнозом «мелкобляшечный параспориоз», составившие группу сравнения.

Описание медицинского вмешательства

Всем 50 больным для установления диагноза помимо клинического осмотра были проведены гистологические и иммуногистохимические исследования биоптатов кожи, взятых из очагов поражения. Исследование проводилось на базе Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета, а также ФГБУ НМИЦ гематологии.

Всем 30 пациентам основной группы и 20 пациентам группы сравнения проводилось определение микро-РНК (miR-326, -663b, -711, -223) в плазме крови и лейкоцитах до начала лечения пациентов (табл. 1, 2).

Методы регистрации исходов

Исследование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на приборе BioRadCFX 96 (Bio-Rad Laboratories, США).

Характеристика: ПЦР-микс содержит ПЦР-буфер (10 мМ TrisHCl pH 8,3; 8% сахарозы; 50 мМ KCl; 0,5%

Таблица 1. Количественное описание микро-РНК в группе больных грибовидным микозом (30 человек)

Показатель	Размах варьирования		Среднее, <i>M</i> (95%-й ДИ)	Стандартное отклонение, <i>SD</i>	Медиана, <i>Me</i> (95%-й ДИ)	Коэффициент вариации, <i>CV</i> , %
	Min	Max				
mir-223L	18,905	24,900	21,849 (21,397–22,304)	1,279	22,153 (21,225–22,245)	5,9
mir-423L	21,865	27,910	24,131 (23,669–24,604)	1,352	24,193 (23,540–24,910)	5,6
mir-663L	20,860	32,155	23,770 (22,979–24,621)	2,354	22,999 (22,527–23,950)	9,9
mir-16L	11,150	16,015	13,131 (12,714–13,548)	1,186	12,633 (12,410–13,571)	9,0
mir-326L	26,259	32,665	28,502 (27,971–29,037)	1,527	28,123 (27,515–29,060)	5,4
mir-711L	30,210	35,360	31,736 (31,314–32,178)	1,265	31,555 (31,160–32,250)	4,0
mir-223P	25,390	31,540	27,808 (27,216–28,394)	1,694	27,315 (26,875–28,370)	6,1
mir-423P	23,215	33,635	27,714 (26,650–28,850)	3,131	27,005 (26,265–29,113)	11,3
mir-663P	24,060	34,420	31,586 (30,710–32,392)	2,381	32,296 (31,104–33,004)	7,5
mir-16P	14,540	22,330	17,245 (16,497–18,032)	2,192	16,270 (16,048–17,373)	12,7
mir-326P	29,257	32,935	31,222 (30,847–31,591)	1,063	31,210 (30,538–32,035)	3,4
mir-711P	33,065	37,850	35,280 (34,831–35,716)	1,267	35,413 (34,945–35,920)	3,6

Таблица 2. Количественное описание микро-РНК в группе сравнения (20 человек)

Показатель	Размах варьирования		Среднее, <i>M</i> (95%-й ДИ)	Стандартное отклонение, <i>SD</i>	Медиана, <i>Me</i> (95%-й ДИ)	Коэффициент вариации, <i>CV</i> , %
	Min	Max				
mir-223L	19,170	27,632	21,056 (20,103–22,124)	2,389	20,234 (19,950–21,000)	11,3
mir-423L	19,250	21,670	20,857 (20,616–21,104)	0,577	20,859 (20,678–21,220)	2,8
mir-663L	20,935	28,390	22,150 (21,538–22,850)	1,650	21,634 (21,307–22,413)	7,4
mir-16L	10,173	11,740	10,991 (10,765–11,199)	0,510	11,120 (10,740–11,353)	4,6
mir-326L	26,418	30,810	27,931 (27,413–28,487)	1,258	27,520 (27,220–28,560)	4,5
mir-711L	30,300	33,241	31,678 (31,372–31,977)	0,705	31,683 (31,350–31,980)	2,2
mir-223P	22,430	26,075	24,395 (23,899–24,863)	1,113	24,538 (23,537–25,265)	4,6
mir-423P	24,220	27,040	25,451 (25,035–25,870)	0,970	25,310 (24,785–26,260)	3,8
mir-663P	24,900	31,877	29,059 (28,348–29,748)	1,656	29,281 (28,261–29,931)	5,7
mir-16P	12,075	15,825	14,341 (13,935–14,743)	0,954	14,313 (14,045–15,062)	6,7
mir-326P	32,085	34,945	33,690 (33,306–34,059)	0,866	33,795 (33,370–34,240)	2,6
mir-711P	30,223	32,755	31,168 (30,881–31,481)	0,707	31,085 (30,708–31,663)	2,3

Tween 20; 3% формамид; 4 mM MgCl₂ и 180 μM каждого из dNTP), а также олигонуклеотиды, меченый по Нех зонд и одну единицу Taq ДНК полимеразы (и образец кДНК). Концентрация в реакционной смеси праймеров и зонда — по 0,17 мкМ.

С помощью технологии ПЦР был проведен анализ циркулирующих микро-РНК (miR-326, -663, -711, -223, -423, -16) в плазме крови и лейкоцитах, что требует использования микропланшетов, в которых каждая лунка содержит специфические праймеры, разработанные в ООО «НАНОДИАГНОСТИКА».

При детекции микро-РНК применяли метод, основанный на использовании специфического праймера типа «стебель–петля», который осуществляет обратную транскрипцию микро-РНК, при этом удлиняет кДНК мишени. Образованная кДНК затем амплифицируется обычными праймерами в присутствии универсального зонда, меченого флуорофором. При амплификации мишени универсальный зонд гидролизуется с отщеплением флуорофора, что ведет к увеличению детектируемой флуоресценции примерно в 100 раз.

Количественная оценка микро-РНК определяется циклом реакции, при котором значение флуоресценции превосходит пороговый уровень. Таким образом, для разных проб можно получить относительную количественную оценку определенной микро-РНК.

Во всех постановках каждый образец ставился в двух точках. Для расчетов бралось среднее значение показаний прибора для этих двух точек.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено в рамках диссертационной работы «Диагностическая значимость микро-РНК при Т-клеточных лимфомах кожи и разработка комбинированного метода лечения», заседание локального комитета по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) № 16-19 от 10.12.2019. При включении в исследование каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Статистический анализ данных был проведен посредством программ Statistica 10, GraphPad Prism 6. Предвари-

тельный расчет выборки не проводился. Использовались описательные методы статистики.

Результаты

В рамках обследования с диагностической целью всем пациентам с ГМ проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование. В табл. 3 представлены частота встречаемости и характер основных изменений у пациентов с ГМ и группой сравнения (мелкобляшечный параспориоз).

На основании проведенного исследования были выявлены статистически значимые гистологические отличия ГМ, к которым относились:

- 1) паракератоз, $p = 0,025$;
- 2) лимфоидный инфильтрат, $p = 0,012$;
- 3) диспропорциональный эпидермотропизм, $p = 0,037$;
- 4) наличие телец Сиватта (округлые гомогенные эозинофильные образования), $p = 0,035$;
- 5) периваскулярные инфильтраты, $p = 0,013$.

Стоит отметить, что гистологическая картина была сомнительной практически у половины пациентов — у 15 (48%) больных с ГМ, из них — у 8 больных пятнистой и у 4 — бляшечной стадиями ГМ, а также подозрительной — у 7 (36,8%) из группы контроля.

При анализе иммуногистохимической картины всего при ГМ у 13 пациентов отмечалась экспрессия маркера цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, что составляет 42% случаев. Во время как в группе контроля экспрессия маркера цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+ выявлена у подавляющего большинства пациентов — 17 (89%) больных. При попарном сравнении методом Краскела–Уоллиса выраженности экспрессии маркера цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+ между группами были выявлены статистически значимые отличия между группой пациентов с пятнистой стадией и группой контроля ($p < 0,001$).

У 23 пациентов с ГМ в эпидермисе и дерме определялась выраженная экспрессия маркера Т-хелперов CD4 (при пятнистой стадии ГМ — у 5 пациентов, при бляшечной — у 11, при опухолевой — у 6); у 8 пациентов с ГМ — умеренно выраженная экспрессия маркера Т-клеток

Таблица 3. Основные гистологические и иммуногистохимические характеристики пациентов и контрольной группы

Признак	Уровень признака	Группа 1		Группа 2		r-значение точного критерия Фишера двустороннее	Отношение шансов (есть/нет)	Коэффициент Крамера
		Человек (95%-й ДИ)	Доля в численности группы, % (95%-й ДИ)	Человек (95%-й ДИ)	Доля в численности группы, % (95%-й ДИ)			
Акантоз	Нет	0 (0–3)	0,0 (0–11,6)	0 (0–3)	0,0 (0–16,8)	1,000	—	—
	Есть	30 (23–36)	100,0 (88,4–100)	20 (14–27)	100,0 (83,2–100)			
Паракератоз	Нет	10 (5–16)	33,3 (18,6–51,1)	9 (5–15)	45,0 (25,1–66,2)	0,553	0,4 ^{1,6} _{6,1}	0,12
	Есть	20 (14–27)	66,7 (48,9–81,4)	11 (6–17)	55,0 (33,8–74,9)			
Обильный поверхностный полосовидный лимфоидный инфильтрат	Нет	7 (3–13)	23,3 (11,1–40,4)	9 (5–15)	45,0 (25,1–66,2)	0,131	0,7 ^{2,6} _{10,9}	0,23
	Есть	23 (16–30)	76,7 (59,6–88,9)	11 (6–17)	55,0 (33,8–74,9)			
Атипичные лимфоциты с cerebriformными ядрами (лимфоидная атипия)	Нет	11 (6–17)	36,7 (21,3–54,5)	10 (5–16)	50,0 (29,3–70,7)	0,393	0,5 ^{1,7} _{6,3}	0,13
	Есть	19 (13–26)	63,3 (45,5–78,7)	10 (5–16)	50,0 (29,3–70,7)			
Эпидермогрозид	Нет	7 (3–13)	23,3 (11,1–40,4)	8 (4–14)	40,0 (21,1–61,6)	0,228	0,5 ^{2,2} _{9,0}	0,18
	Есть	23 (16–30)	76,7 (59,6–88,9)	12 (7–19)	60,0 (38,4–78,9)			
Эпидермальные лимфоциты крупные дермальных	Нет	17 (11–24)	56,7 (39,0–73,1)	10 (5–16)	50,0 (29,3–70,7)	0,774	0,2 ^{0,8} _{2,8}	0,07
	Есть	13 (8–20)	43,3 (26,9–61,0)	10 (5–16)	50,0 (29,3–70,7)			
Диспропорциональный эпидермогрозид	Нет	17 (11–24)	56,7 (39,0–73,1)	11 (6–17)	55,0 (33,8–74,9)	1,000	0,3 ^{0,9} _{3,4}	0,02
	Есть	13 (8–20)	43,3 (26,9–61,0)	9 (5–15)	45,0 (25,1–66,2)			
Тельца Сиватта	Нет	18 (12–25)	60,0 (42,2–76,0)	20 (14–27)	100,0 (83,2–100)	0,001	2,5 ⁻	0,46
	Есть	12 (7–19)	40,0 (24,0–57,8)	0 (0–3)	0,0 (0,0–16,8)			
Микроабсцессы Потрие	Нет	13 (8–20)	43,3 (26,9–61,0)	10 (5–16)	50,0 (29,3–70,7)	0,774	0,4 ^{1,3} _{4,7}	0,07
	Есть	17 (11–24)	56,7 (39,0–73,1)	10 (5–16)	50,0 (29,3–70,7)			
Периваскулярные инфильтраты	Нет	4 (1–9)	13,3 (4,7–28,7)	9 (5–15)	45,0 (25,1–66,2)	0,021	1,1 ^{5,1} _{27,9}	0,35
	Есть	26 (19–33)	86,7 (71,3–95,3)	11 (6–17)	55,0 (33,8–74,9)			
CD3 эпидермис	Нет	1 (0–4)	3,3 (0,4–14,5)	12 (7–19)	60,0 (38,4–78,9)	1,14	4,7 ⁴⁰ ₁₈₉₇	0,63
	Есть	29 (22–35)	96,7 (85,5–99,6)	8 (4–14)	40,0 (21,1–61,6)			
CD4 эпидермис	Нет	1 (0–4)	3,3 (0,4–14,5)	4 (1–9)	20,0 (7,2–40,8)	0,143	0,6 ^{7,0} _{368,2}	0,27
	Есть	29 (22–35)	96,7 (85,5–99,6)	16 (10–23)	80,0 (59,2–92,8)			
CD5 эпидермис	Нет	19 (13–26)	63,3 (45,5–78,7)	13 (8–20)	65,0 (43,2–82,8)	1,000	0,3 ^{1,1} _{4,2}	0,02
	Есть	11 (6–17)	36,7 (21,3–54,5)	7 (3–13)	35,0 (17,2–56,8)			
CD7 эпидермис	Нет	10 (5–16)	33,3 (18,6–51,1)	12 (7–19)	60,0 (38,4–78,9)	0,085	0,8 ^{2,9} _{11,4}	0,26
	Есть	20 (14–27)	66,7 (48,9–81,4)	8 (4–14)	40,0 (21,1–61,6)			
CD8 эпидермис*	Нет	17 (11–24)	56,7 (39,0–73,1)	3 (1–8)	15,0 (4,4–34,9)	0,004	1,6 ⁷ ₄₆	0,42
	Есть	13 (8–20)	43,3 (26,9–61,0)	17 (11–24)	85,0 (65,1–95,6)			
CD45RO эпидермис	Нет	2 (0–6)	6,7 (1,4–19,7)	3 (1–8)	15,0 (4,4–4,9)	0,377	2,4 (0,3–31,8)	–0,14
	Есть	28 (21–35)	93,3 (80,3–98,6)	17 (11–24)	85,0 (65,1–95,6)			

Таблица 4. Результаты расчета вероятности соответствия нулевой гипотезе (группы 1 и 2)

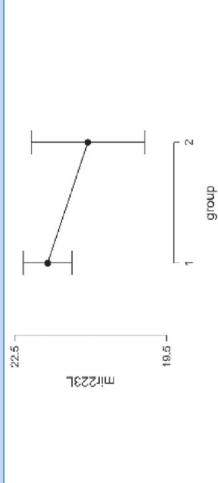
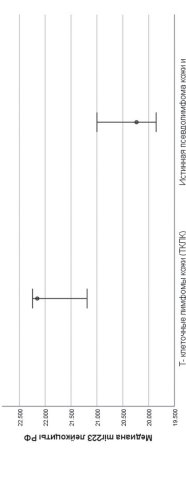
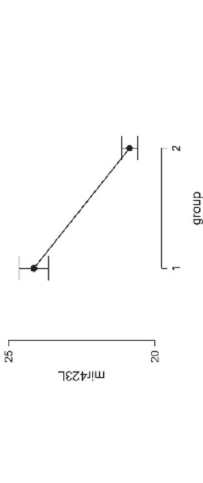
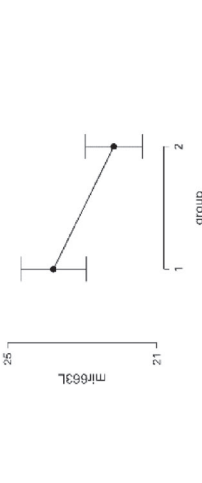
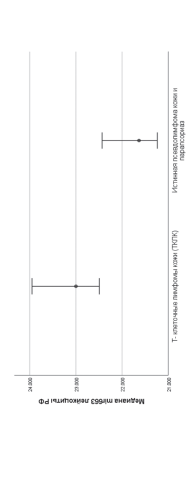
Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ		Разность средних / медиан*	Стандартизованный эффект по Коэну / бисериальный коэффициент корреляции*	p-значение двустороннее перестановочное	Средние / медианные* значения в группах с 95%-м ДИ
	Среднее/медианное* значение в группе					
	1, M ₁	2, M ₂				
mir223L*	21,849 (21,397–22,304)	21,056 (20,103–22,124)	0,794 (–0,19–2,013)	0,4 (–0,1–1,0)	0,138	
	22,153 (21,225–22,245)	20,234 (19,950–21,000)	1,503 (0,655–2,062)	0,2 (0,2–1,4)	0,005	
mir423L	24,131 (23,669–24,604)	20,857 (20,616–21,104)	3,274 (2,712–3,836)	3,2 (2,3–4,0)	0,0001	
	23,770 (22,979–24,621)	22,150 (21,538–22,850)	1,619 (0,509–2,724)	0,8 (0,2–1,4)	0,007	
mir663L*	22,999 (22,527–23,950)	21,634 (21,307–22,413)	1,353 (0,620–2,160)	0,3 (0,2–0,8)	0,001	

Таблица 4. Продолжение

Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				Р-значение двустороннее перестановочное	Средние / медианные* значения в группах с 95%-м ДИ
	Среднее/медианное* значение в группе		Разность средних / медиан*	Стандартизированный эффект по Козну / бисериальный коэффициент корреляции*		
	1, M ₁	2, M ₂				
mir16L	13,131 (12,714–13,548)	10,991 (10,765–11,199)	2,140 (1,646–2,592)	2,3 (1,6–3,1)	0,0001	
mir326L	28,502 (27,971–29,037)	27,931 (27,413–28,387)	0,571 (–0,257–1,399)	0,4 (–0,2–1,0)	0,166	
mir711L	31,736 (31,314–32,178)	31,678 (31,372–31,977)	0,058 (–0,504–0,621)	0,1 (–0,5–0,6)	0,85	
mir223P	27,808 (27,216–28,394)	24,395 (23,899–24,863)	3,413 (2,661–4,152)	2,3 (1,6–3,0)	0,0001	
mir423P	27,714 (26,650–28,850)	25,451 (25,035–25,870)	2,263 (1,078–3,417)	0,9 (0,3–1,5)	0,0028	

Таблица 4. Окончание

Показатель	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				Р-значение двустороннее перестановочное	Средние / медианные* значения в группах с 95%-м ДИ
	Среднее/медианное* значение в группе		Разность средних / медиан*	Стандартизированный эффект по Коэну / бисериальный коэффициент корреляции*		
	1, M ₁	2, M ₂				
mir663P*	31,586 (30,710–32,392)	29,059 (28,348–29,748)	2,526 (1,464–3,646)	1,2 (0,6–1,8)	0,0004	
mir16P*	17,245 (16,497–18,032)	14,341 (13,935–14,743)	2,905 (1,997–3,750)	1,6 (1,0–2,3)	0,0001	
mir326P	31,222 (30,847–31,591)	33,690 (33,306–34,059)	2,468 (1,953–3,006)	2,5 (1,7–3,2)	0,0001	
mir711P	35,280 (34,831–35,716)	31,168 (30,881–31,481)	4,112 (3,571–4,643)	3,8 (2,9–4,7)	0,0001	

памяти CD45RO. Статистически значимых отличий с группой контроля выявлено не было. Экспрессия маркера Т-хелперов CD4 у пациентов из группы контроля отмечалась в 14 (73,7%) случаях.

У 20 пациентов с ГМ была отмечена положительная реакция на ранний маркер Т-лимфоцитов CD7: умеренно выраженная в дерме — у 12 пациентов, резко выраженная в эпидермисе — у 8 пациентов с ГМ.

У 8 пациентов из группы контроля с МБП (мелкобляшечный параспориоз) определялась умеренно выраженная экспрессия CD45RO+: у 5 больных она была выявлена только в дерме, а у 3 пациентов — в эпидермисе и дерме.

Экспрессия маркера CD7 выявлена у 8 (42%) больных из группы контроля и у 20 (64,5%) пациентов из группы с ГМ, при МБП — во всех слоях кожи в Т-лимфоцитах, располагавшихся преимущественно в поверхностном полосовидном дермальном инфильтрате.

Положительная реакция на CD5+ отмечалась у 7 пациентов из группы контроля и у 11 — с ГМ.

У пациентов обеих групп экспрессия расценивалась как умеренно выраженная и определялась преимущественно в Т-лимфоцитах эпидермиса и слабо выраженная — в дерме.

Для совершенствования диагностики ГМ проводилось изучение микро-РНК-223, -423, -663, -16, -326, -711 в плазме крови и лейкоцитах пациентов с ГМ по сравнению с группой сравнения (табл. 4). Выявлены статистически значимые отклонения микро-РНК у пациентов с ГМ (см. табл. 4).

Пациенты с ГМ были подразделены на три подгруппы согласно клиническим стадиям заболевания: пятнистая — $N = 13$ (43%); бляшечная — $N = 11$ (36%); опухолевая — $N = 6$ (20%), однако различий по экспрессии микро-РНК в выделенных группах установлено не было.

Учитывая выявление статистически значимых отличий микро-РНК в плазме и лейкоцитах у пациентов с ГМ по сравнению с группой сравнения, в нашем исследовании был проведен ROC-анализ взаимосвязи микро-РНК и ГМ, а также определены пороговые значения микро-РНК в точках с наибольшей чувствительностью и специфичностью, при которых прогнозировался высокий риск ГМ (табл. 5). Также определялась прогностическая значимость изменения массы тела в процентах по результатам ROC-анализа с указанием чувствительности (доли истинно положительных результатов) и специфичности (доли ложноотрицательных результатов) проводимого теста. Для микро-РНК была проведена качественная оценка эффекта различий по Коэну, далее для микро-РНК, которые показали умеренный, сильный и очень сильный эффект различий, был проведен ROC-анализ [26].

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи miR-223 и ТКЛК, составила $0,795 \pm 0,075$ (95%-й ДИ: 0,647–0,942). Полученная модель оказалась статистически значимой ($p = 0,002$). Пороговое значение miR-223 в точке отсечения составило 25,3. При miR-223, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск ГМ. Чувствительность и специфичность метода составили соответственно 84,0 и 66,7% (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи ГМ и miR-16, составила $0,771 \pm 0,073$ (95%-й ДИ: 0,662–0,914). Полученная модель оказалась статистически значимой ($p = 0,005$). Пороговое значение

miR-16 в точке cut-off составило 15,4. При miR-16, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск ТКЛК. Чувствительность и специфичность метода составили соответственно 72,0 и 73,3% (рис. 2).

Пороговое значение miR-326 в точке cut-off составило 32,2. При miR-326 в плазме, равном или ниже данного значения, прогнозировался более высокий риск ранней стадии ГМ по сравнению со здоровыми пациентами. Чувствительность и специфичность метода составили соответственно 90,5 и 88,9%.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи ГМ и miR-711 в плазме, составила $0,894 \pm 0,065$ (95%-й ДИ: 0,767–0,918). Полученная модель оказалась статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение miR-711 в точке отсечения составило 33,2. При miR-711 в плазме, равном или превышающем данное значение, прогнозировался более высокий риск ГМ по сравнению с пациентами с мелкобляшечным параспориозом. Чувствительность и специфичность метода составили соответственно 81 и 100% (рис. 3).

В нашем исследовании показано, что прогнозировался высокий риск развития ГМ по сравнению с группой пациентов с мелкобляшечным параспориозом при следующих изменениях в плазме:

- miR-223, равном или превышающем 25,3;
- miR-16, равном или превышающем 15,4;
- miR-711, равном или превышающем 33,2;
- miR-326, равном или ниже 32,2.

Также прогнозировался высокий риск развития ГМ по сравнению с группой сравнения при таких изменениях в лейкоцитах, как:

- miR-16, равном или превышающем 11,6 (чувствительность — 81,0%; специфичность — 88,9%);
- miR-423, равном или превышающем 21,7 (чувствительность — 71,4%; специфичность — 88,9%).

Анализируя результаты проведенного клинико-анамнестического, гистологического и иммуногистохимического методов исследования, диагноз ГМ, согласно данным нашего исследования, был установлен у 22 (73,3%) из 30 пациентов, из них у 9 (64,3%) из 14 — на ранней стадии заболевания по классификации WHO–EORTC. Уровень экспрессии микро-РНК, превышающий пороговую величину точки отсечения, подтверждает диагноз ГМ у всех 30 пациентов. Так, микро-РНК-223, -423, -663, -16, -326, -711 в плазме крови и лейкоцитах у пациентов с ГМ существенно отличаются от аналогичных показателей группы сравнения.

Обсуждение

В недавнее время в качестве диагностически значимого признака при дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными дерматозами стали отмечать уровень экспрессии некоторых микро-РНК: микро-РНК-155, -21, -22. При ТКЛК в очагах поражения наблюдалась повышенная экспрессия микро-РНК-155. Также известно, что экспрессия микро-РНК-155 регулируется посредством активации сигнального пути STAT5. Ввиду того что микро-РНК-155 обладает проонкогенными свойствами, которые способны стимулировать процесс пролиферации опухолевых клеток, есть основания полагать, что она служит «мостом» между онкопролиферативными и доброкачественными воспалительными процессами [13, 14].

Таблица 5. Диагностические характеристики изученных микро-РНК

Тест	Оптимальная точка отсечения	Площадь под ROC-кривой, AUC с 95%-м ДИ	Статистическая значимость AUC, p	Общее качество классификации
mir423L	21,768	1,000 (1,000–1,000)	0	1
mir711P	32,910	1,000 (1,000–1,000)	0	1
mir16L	11,793	0,985 (0,915–1,000)	$1,3 \cdot 10^{-215}$	0,95
mir223P	25,778	0,977 (0,921–0,996)	$5,2 \cdot 10^{-201}$	0,94
mir16P	15,395	0,960 (0,887–0,990)	$1,2 \cdot 10^{-87}$	0,91
mir326P	32,948	0,963 (0,865–0,990)	$2,2 \cdot 10^{-88}$	0,92

ROC-анализ mir223

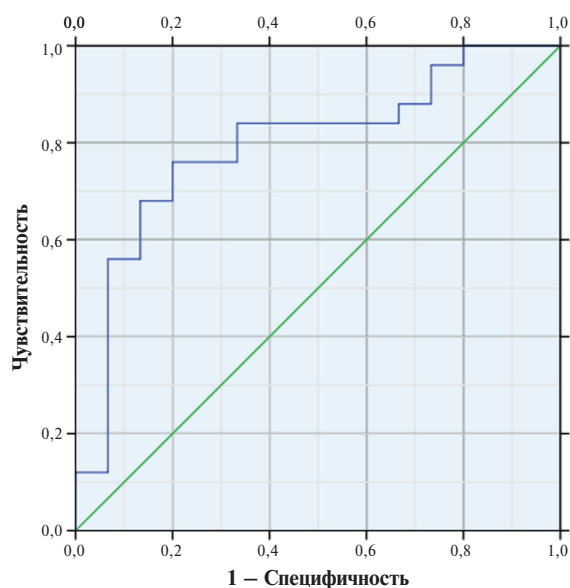


Рис. 1. ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи miR-223 и грибовидного микоза

Кривые ROC mir711

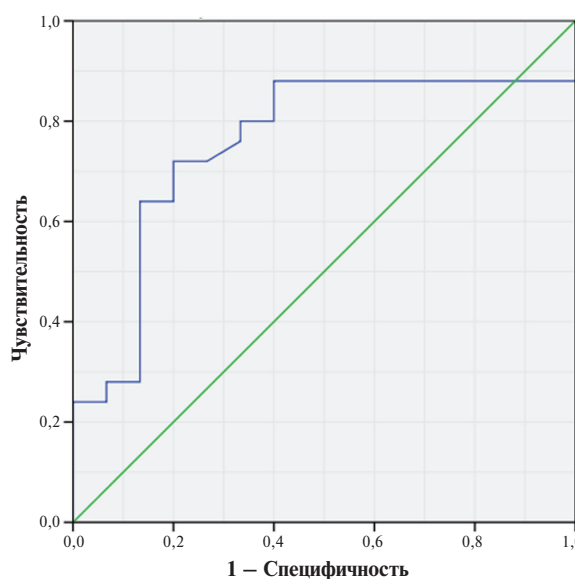


Рис. 3. ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи miR-711 и грибовидного микоза

Кривые ROC mir16

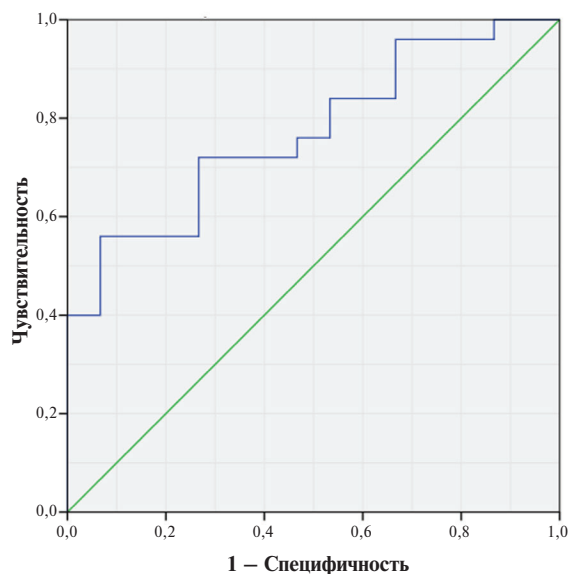


Рис. 2. ROC-кривая, соответствующая взаимосвязи miR-16 и грибовидного микоза

Данные литературы свидетельствуют, что, несмотря на комплексный подход в диагностике ГМ, среднее время от появления симптомов до постановки диагноза составляет 3–4 года и может превышать четыре десятилетия, что влияет на дальнейший прогноз и течение заболевания. Таким образом, вопрос о ранней диагностике ГМ сохраняет свою актуальность [10, 15].

Целью нашего исследования является изучение микро-РНК в плазме крови и лейкоцитах у больных с предположительным диагнозом ГМ и больных мелкобляшечным параспориазом в группе сравнения [16–18].

Исследования, посвященные анализу экспрессии микро-РНК в образцах от пациентов с ТКЛК, начались относительно недавно. Первые исследования строились по принципу широкопрофильного скринингового изыскания, т.е. когда оценке подвергается весь или очень широкий спектр известных на момент исследования микро-РНК. Такому подходу хорошо соответствуют технологии гибридизации на микрочипах, так как они позволяют оценивать сразу большие массивы микро-РНК и выявлять среди них мишени с дифференциальной экспрессией при различных формах ТКЛК [12–14].

В пионерской работе, используя гибридизацию на микрочипах, проанализировали профиль микро-РНК

в CD4+ Т-клетках периферической крови у 21 пациента с синдромом Сезари. Показано, что он существенно отличается от такового в контрольной группе здоровых людей, а также у лиц с В-клеточными лимфомами [16]. Было идентифицировано 114 микро-РНК, ассоциированных с синдромом Сезари, из которых 10 демонстрировали повышенную экспрессию, а большинство — сниженную. Впоследствии аналогичные исследования были проведены с разными формами ТКЛК. В целом во всех работах были выявлены группы микро-РНК с повышенной (индуцированной) и пониженной (супрессированной) экспрессией по отношению к контрольным клеткам здоровых доноров либо больных другими формами заболевания [17, 18].

В нашей работе впервые проведено исследование микро-РНК в лейкоцитах и выделены микро-РНК в плазме и лейкоцитах, которые имеют высокую чувствительность и специфичность при диагностике ГМ по сравнению с группой сравнения.

Нами исследованы шесть микро-РНК в плазме крови и лейкоцитах, которые, по данным литературы, имели наибольшую информативность при ГМ. Такие микро-РНК, как miR-423 и miR-16 в лейкоцитах, miR-711, -223, -16, -326 в плазме крови, по результатам исследования показали приемлемые характеристики прогнозирования ГМ независимо от стадии заболевания.

В своем исследовании R. Mardani et al. продемонстрировали, что повышение микро-РНК-16 в коже может играть онкогенную роль, способствующую прогрессированию заболевания, и его повышение можно использовать в качестве возможного прогностического маркера, который поможет выявить пациентов, которые более склонны к прогрессированию заболевания [19, 20].

Функция микро-РНК-711 доподлинно не известна, однако в исследовании Q. Han, D. Liu показано,

что микро-РНК-711 может быть связана с возникновением сильного зуда у пациентов с ТКЛК [21, 22].

По данным литературы, функция таких микро-РНК, как -423, -16, -711, -223 и -326, при ГМ недостаточно понятна, однако экспрессия изучаемых нами микро-РНК в коже может помочь установить диагноз ГМ с точностью до 90% [23–25].

Выводы

Показан увеличенный уровень экспрессии микро-РНК-326, -663, -711, -223, -423, -16 в плазме крови и лейкоцитах больных ГМ по сравнению с экспрессией у больных мелкобляшечным парапсориазом. Экспрессия изучаемых нами микро-РНК в коже способствует совершенствованию диагностики ГМ с точностью до 90% и может быть рекомендована для использования в клинической практике врачей — дерматологов, гематологов и онкологов.

Дополнительная информация

Финансирование работы. Исследование осуществлялось за счет бюджетного финансирования по месту работы авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. О.Ю. Олисова — общее руководство; Д.Р. Амшинская — сбор и анализ данных; В.В. Демкин — лабораторная диагностика. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцова А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф. Современные представления о патогенезе грибовидного микоза // *Онкогематология*. — 2018. — Т. 13. — № 3. — С. 39–46. [Vorontsova AA, Karamova EA, Znamenskaya LF. Modern concepts of the mycosis fungoides pathogenesis. *Onkohematologiya = Oncohematology*. 2018;13(3):39–46. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-3-39-46>
2. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: a great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3):255–267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.01.004>
3. Жуков А.С., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунологические и молекулярно-генетические механизмы развития грибовидного микоза // *Вестник дерматологии и венерологии*. — 2015. — Т. 91. — № 4. — С. 42–50. [Zhukov AS, Belousova IE, Samtsov AV. Immunological and molecular genetic mechanisms of the development of mycosis fungoides. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015;91(4):42–50. (In Russ.)]
4. Quinodoz S, Guttman M. Long noncoding RNAs: an emerging link between gene regulation and nuclear organization. *Trends Cell Biol*. 2014;24(11):651–663. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.08.009>
5. Campbell JJ, Clark R, Watanabe R, et al. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biological rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood*. 2010;116(5):767–771. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-251926>
6. Girardi M, Edelson RL. Cutaneous T-cell lymphoma: pathogenesis and treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14(7):1061–1070.
7. *Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. — 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. [*Dermatovenerologiya: federal'nye klinicheskie rekomendacii. 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem*. 5-e izd., pererab. i dop. Moscow: Delovoj ekspress; 2016. 768 p. (In Russ.)]
8. Виноградова Ю.Е., Зингерман Б.В. Нозологические формы и выживаемость пациентов с Т- и НК-клеточными лимфатическими опухолями, наблюдающихся в ГНЦ в течение 10 лет // *Клиническая онкогематология*. — 2011. — Т. 4. — № 3. — С. 201–212. [Vinogradova YuE, Zingerman BV. Nosological forms and survival of patients with T- and NK-cell lymphoid neoplasms observed in HSC during 10 years. *Clinical Oncohematology*. 2011;4(3):201–212. (In Russ.)]
9. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205.e1–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.049>
10. Moyal L, Feldbaum N, Goldfeiz N, et al. The Therapeutic Potential of AN-7, a Novel Histone Deacetylase Inhibitor, for Treatment of Mycosis Fungoides/Sezary Syndrome Alone or with Doxorubicin. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146115. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146115>
11. Benjamin Chase A, Markel K, Tawa MC. Optimizing care and compliance for the treatment of mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma.

- phoma with mechlorethamine gel. *Clin J Oncol Nurs.* 2015;19(6):E131–139. doi: <https://doi.org/10.1188/15.CJON.E131-E139>
12. Olisova OY, Grekova EV, Zaletaev DV, et al. Overexpression of STAT4 at early stages of mycosis fungoides: Coincidence or not? *Australas J Dermatol.* 2021;62(1):e119–e120. doi: <https://doi.org/10.1111/ajid.13420>
 13. Shen X, Wang B, Li K, et al. MicroRNA Signatures in Diagnosis and Prognosis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(9):2024–2032. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1500>
 14. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2018;39(Database issue):D152–157. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1027>
 15. Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(6):914–918. doi: <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.124696>
 16. Peterson SM, Thompson JA, Ufkin ML, et al. Common features of microRNA target prediction tools. *Front Genet.* 2014;5:23. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00023>
 17. Sadakierska-Chudy A. MicroRNAs: Diverse Mechanisms of Action and Their Potential Applications as Cancer Epi-Therapeutics. *Biomolecules.* 2020;10(9):1285. doi: <https://doi.org/10.3390/biom10091285>
 18. Wong HK, Mishra A, Hake T, et al. Evolving insights in the pathogenesis and therapy of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Br J Haematol.* 2011;155(2):150–166. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08852.x>
 19. Mardani R, Jafari Najaf Abadi MH, Motieian M, et al. Micro RNA in leukemia: Tumor suppressors and oncogenes with prognostic potential. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8465–8486. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.27776>
 20. Chen HN, Liu CM, Yang H, et al. 5-Aminolevulinic acid induces apoptosis via NF- κ B/JNK pathway in human oral cancer Ca9-22 cells. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(6):483–490. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00973.x>
 21. Ralfkiaer U, Hagedorn PH, Bangsgaard N, et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood.* 2011;118(22):5891–5900. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358382>
 22. Olivo M, Ali-Seyed M. Apoptosis-signalling mechanisms in human cancer cells induced by Calphostin-PDT. *Int J Oncol.* 2007;30(3):537–548.
 23. Phillips DC, Woollard KJ, Griffiths HR. The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species. *Br J Pharmacol.* 2003;138(3):501–511. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705054>
 24. DeSimone JA, Guenova E, Carter JB, et al. Low-dose high-dose-rate brachytherapy in the treatment of facial lesions of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):61–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.975>
 25. Garibyan L, Cotter SE, Hansen JL, et al. Palliative treatment for in-transit cutaneous metastases of Merkel cell carcinoma using surface/mold computer-optimized high-dose-rate brachytherapy. *Cancer J.* 2013;19(4):283–287. doi: <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31829e3566>
 26. Статистический анализ таблиц 2×2 в диагностических исследованиях / авт.-сост. А.В. Тишков и др. — СПб.: СПбГМУ, 2013. — 17 с. [Statistical Analysis of 2×2 Tables in Diagnostic Studies. Author-comp. A.V. Tishkov et al. St. Petersburg: SPbSMU; 2013. 17 p. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Olga Yu. Olisova*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 4 [address: 4 Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russia]; **e-mail:** olisovaolga@mail.ru, **SPIN-код:** 2500-7989, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Амшинская Джессика Рафаэлевна, аспирант [*Jessika R. Amshinskaya*, PhD Student]; **e-mail:** dr.jessika@yandex.ru, **SPIN-код:** 6770-5019, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3907-2189>

Демкин Владимир Витальевич, к.м.н. [*Vladimir V. Demkin*, MD, PhD]; **e-mail:** vdemkin@img.ras.ru, **SPIN-код:** 5130-8270, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3408-6100>

К.В. Паромов¹, Д.А. Свирский², М.Ю. Киров^{1, 2}

¹Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич,
Архангельск, Российская Федерация

²Северный государственный медицинский университет,
Архангельск, Российская Федерация

Эволюция и перспективы анестезии и методов обезболивания при коронарном шунтировании

За 60-летнюю историю коронарного шунтирования изменилась хирургическая техника, возросли компетенции специалистов и, безусловно, повысилась безопасность анестезиологического сопровождения. В данном аналитическом обзоре обсуждаются современные особенности обезболивания в ходе коронарного шунтирования и в раннем послеоперационном периоде. Приведена эволюция взглядов на использование опиоидов, описаны современные методы анальгезии с учетом возможных осложнений их использования. Несмотря на низкую летальность и достаточную безопасность операции коронарного шунтирования в настоящее время, оптимальная стратегия обезболивания при данном вмешательстве остается предметом дискуссий. В обзоре перечислены традиционные анальгетики и особенности их применения в кардиоанестезиологии, обозначены тенденции и перспективы внедрения новых препаратов и методик анестезиологии их применение остается оправданным и при соблюдении определенных условий — достаточно безопасным.

Ключевые слова: анальгетики, анестезия, стернотомия, коронарное шунтирование

Для цитирования: Паромов К.В., Свирский Д.А., Киров М.Ю. Эволюция и перспективы методов обезболивания при коронарном шунтировании. Вестник РАМН. 2023;78(6):541–548. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8811>

541

Введение

Операции коронарного шунтирования — наиболее часто выполняемые вмешательства на сердце. Так, в США выполняется около 200 тыс. коронарных шунтирований ежегодно [1]. В Российской Федерации в 116 клиниках за 2022 г. выполнено 35 458 коронарных шунтирований, изолированных или в комбинации с другими сосудистыми операциями. Без использования искусственного кровообращения выполняется более 25% вмешательств [2].

Этому есть разумное обоснование — болезни сердечно-сосудистой системы прочно и достаточно давно занимают первое место в структуре летальности, ежегодно вызывая более 9 млн смертей.

Особенности анестезии

Первая операция коронарного шунтирования была выполнена в 1964 г. Многие годы операции проводились с использованием так называемой центральной анестезии с использованием высоких доз опиоидных анальгетиков, преимущественно морфина (до 3 мг/кг). При проведении центральной анестезии в интраоперационном периоде на фоне относительной гемодинамической стабильности пациент был достаточно хорошо защищен от хирургического стресса. Тем не менее со временем стало понятно, что необходимость продленной искусственной вентиляции легких на фоне угнетения дыхания, вызванного высокими дозами опиоидов, значительно ухудшает результаты

K.V. Paromov¹, D.A. Svirskii², M.Y. Kirov^{1, 2}

¹Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Evolution and Perspectives of Anesthesia and Analgesia Techniques for Coronary Artery Bypass Grafting

For more than 60-year history of coronary artery bypass grafting, surgical techniques and specialists' competence were improved as well as the safety of anesthesiological management. This analytical review discusses modern features of analgesia during coronary surgery and early post-operative period. We described current opinion on perioperative administration of opioids and modern methods of analgesia, taking into account possible complications of their use. Despite the low mortality and overall safety of coronary bypass grafting nowadays, the optimal strategy of analgesia for this surgery is not established yet. This review lists routinely used analgetics and some aspects of their use in cardiac anesthesiology, outlines trends and prospects for the introduction of new drugs and techniques for analgesia. Despite a number of restrictions on the use of opioids in intensive care in the modern era, in cardiac anesthesiology their use remains justified and, under certain conditions, safe enough.

Keywords: analgesic agents, anesthesia, sternotomy, coronary artery bypass surgery

For citation: Paromov KV, Svirskii DA, Kirov MY. Evolution and Perspectives of Analgesia Techniques for Coronary Artery Bypass Grafting. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(6):541–548. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8811>

выполненной операции. В настоящее время стратегия, направленная на минимизацию потребления опиоидных препаратов, доказала свою эффективность — использование высоких доз, а именно более 2 мг/кг для морфина и 20 мкг/кг для фентанила, не приводит к улучшению качества и безопасности послеоперационного периода в кардиохирургии [3].

Эволюция практики применения гипнотиков в качестве компонента анестезии нашла отражение и в кардиоанестезиологии. Так, на фоне снижения доз используемых анальгетиков встал вопрос о выборе безопасного препарата для медикаментозного сна с незначительным гемодинамическим эффектом от его использования. Консенсус относительно идеального для этих целей препарата до сих пор не достигнут. Среди внутривенных гипнотиков самым часто применяемым является пропофол. Впервые пропофол был одобрен для клинического использования в Великобритании в 1986 г., в США — в 1989 г., в Канаде — в 1993 г., и с тех пор он прочно занимает лидирующую позицию среди внутривенных гипнотиков во всем мире. Комбинация быстрого начала действия, предсказуемой фармакодинамики и безопасности на фоне ингибиторного влияния на постсинаптические нейроны с замедлением формирования потенциала действия опосредована его эффектами на рецепторы к гамма-аминомасляной кислоте [4]. Несмотря на длительный опыт применения пропофола, накапливаются данные о недостаточной безопасности его использования в периоперационном периоде коронарного шунтирования и даже повышении летальности [5]. Так, авторы данной работы обнаружили повышение общей летальности на фоне инфузии пропофола с 4,3 до 5,2%, этот тренд характерен и для кардиохирургических пациентов.

Альтернативой внутривенным анестетикам служат препараты с ингаляционным путем введения. Современная история их клинического применения началась со внедрения галотана в Великобритании в 1956 г. После него арсенал фторсодержащих ингаляционных анестетиков пополнился энфлюраном (1973), изофлюраном (1981), десфлюраном (1992) и севофлюраном (1994), который полностью заменил галотан ввиду доказательств гепатотоксичности последнего. Считается, что действие ингаляционных анестетиков заключается в торможении синаптической передачи в центральной нервной системе, что приводит к неэффективности и разобщению физиологических процессов внутри организма и между организмом и средой [6], однако точные биохимические механизмы их работы не определены.

Среди положительных эффектов ингаляционных анестетиков особое место занимают снижение оксидативного стресса и миокардиальное прекодиционирование, что особенно востребовано у пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе при периоперационном хирургическом стрессе [7]. Однако кардиопротективные эффекты ингаляционных анестетиков остаются предметом дискуссий. Так, в работе R. Ranjan et al. не обнаружено различий по уровню тропонина I в периоперационном периоде коронарного шунтирования на работающем сердце в группах изофлюрана и пропофола [8]. Авторы связывают это с недостаточной концентрацией применяемого ингаляционного анестетика для достижения кардиопротективного эффекта. Вместе с тем H. Yigit Özyay et al. показали улучшение кислородного баланса на основе мониторинга тканевой, церебральной и центральной венозной сатурации [9] при использовании ингаляционных анестетиков в ходе коронарного шунтирования на работающем сердце.

Как различные галогенсодержащие препараты, так и наркотические анальгетики неодинаково влияют на центральную холинергическую медиаторную систему, которая отвечает за мнестико-когнитивные нарушения и сознание [10]. Так, в отличие от сильных опиоидов, например морфина или фентанила, пропофол помимо депрессии сознания в дозах, существенно превышающих клинические, может быть антагонистом к ацетилхолиновым рецепторам. Ингаляционные анестетики, кроме влияния на холинергическую систему и индукции клеточного апоптоза, в дозозависимой манере способны усиливать продукцию β -амилоида, что у пожилых пациентов может привести к большей вероятности послеоперационной когнитивной дисфункции [10]. Несмотря на вероятные плейотропные эффекты ингаляционных анестетиков, в настоящее время большинство исследователей не видят преимуществ при интраоперационном выборе гипнотиков, будь то ингаляционные препараты или внутривенные, в частности пропофол [11].

Хирургические аспекты

Стандартным доступом для коронарной реваскуляризации является срединная стернотомия, ежегодно ее переносят более 2 млн человек [12]. Это один из самых травматичных этапов операции. Хотя в опытных руках стернотомия занимает несколько секунд, особенности доступа играют роль в выраженности послеоперационного болевого синдрома. Так, фиксация грудины с помощью титановой пластины в дополнение к металлическим нитям позволяет более жестко фиксировать рану, облегчить реабилитацию, выраженность послеоперационного болевого синдрома и, кроме того, снизить риск стеральной инфекции [13].

Хирургические стратегии реваскуляризации также непрерывно эволюционируют — условно «классическое» коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения сменяется операциями на работающем сердце [11], а в последнее время свою нишу занимают и мини-доступы для реваскуляризации. В итоге сокращается степень хирургической агрессии, а в ряде случаев срединной стернотомии можно избежать, выполнив успешную реваскуляризацию миокарда путем торакотомии. Конечно, внедрение новых методик находит как искренних поклонников, так и непримиримых противников. Ряд сторонников операций на работающем сердце успешно доказывают разницу в неврологических исходах и сроках реабилитации, особенно у пациентов высокого риска [14], другие апеллируют им доказательствами независимости отдаленных результатов от выбора тактики для реваскуляризации [15]. Кроме того, стоит вспомнить о значительном риске конверсии на искусственное кровообращение при гемодинамической нестабильности, ее частота достигает 5,5%. Относительно минимально инвазивного прямого аортокоронарного шунтирования (MIDCAB) в настоящее время также нет однозначного мнения. Так, при анализе 300 операций MIDCAB было показано уменьшение концентрации тропонина и ускорение реабилитации [16], но качество наложения анастомозов, особенно при шунтировании нескольких артерий, может быть неоптимальным ввиду объективных особенностей доступа. К сожалению, это приводит к неполной реваскуляризации, прогрессированию стенокардии и увеличивает частоту послеоперационных инфарктов [17]. Кроме того, возрастает частота

повторных реваскуляризований и повторных госпитализаций пациентов.

В итоге оптимальная хирургическая тактика до сих пор не определена, и все методики при хорошей предоперационной оценке рисков могут успешно применяться в клинической практике.

Стратегия раннего восстановления

Ранняя экстубация, снижение риска неврологических и респираторных осложнений и экономические преимущества сделали популярной стратегию ранней активизации пациента (fast-track). Впервые предложенная концепция доказала свою состоятельность в 1990-е годы преимущественно в колоректальной хирургии, но впоследствии нашла своих последователей и в кардиохирургии [18]. К преимуществам ранней активизации пациента в послеоперационном периоде относят минимизацию осложнений, повышение удовлетворенности пациента и сокращение сроков госпитализации и, соответственно, затрат на лечение [19]. Минимизация послеоперационной вентиляции легких достоверно сокращает число легочных осложнений, а ранняя активизация ускоряет и облегчает дальнейшую реабилитацию.

Сложно переоценить и актуальность контроля послеоперационной боли — ноцицептивная стимуляция оказывает влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и является одним из факторов риска развития аритмий в послеоперационном периоде. Замедленная активизация после операции на фоне болевого синдрома может приводить к легочным осложнениям — ателектазам и пневмониям. Кроме того, на фоне болевого синдрома повышается риск нарушений коагуляции и сна, поведенческих реакций и когнитивной дисфункции, особенно у пожилых пациентов с факторами риска.

Безусловно, в рамках этой концепции важными составляющими остаются оптимизация нутритивной поддержки, инфузионной терапии, контроль гликемии, температуры и хронических инфекций, а также интраоперационный контроль кровотечения и профилактика тромбоемболических состояний [20]. В настоящее время внедрение концепции fast-track в разных разделах хирургии невозможно без методик регионарной анестезии, но именно в кардиохирургии их место до сих пор не определено [21].

Особенности послеоперационного болевого синдрома

Эффективный контроль острой послеоперационной боли — ключевой аспект послеоперационной реабилитации. Без адекватной аналгезии невозможно полноценное расширение двигательного режима. Субстратом для послеоперационного болевого синдрома является, безусловно, соматическая и отчасти нейропатическая боль, длительность которой может варьировать. Наиболее актуальна острая боль в первые несколько суток, она провоцируется активизацией, усиливается при глубоком дыхании и побудительной спирометрии [22].

В недавнем исследовании авторы выделили четыре траектории болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Незначительная боль не вызывает серьезных опасений и не требует дополнительных методов коррекции. Вместе

с тем у 44% обследованных пациентов отмечают высокоинтенсивный болевой синдром; у 9% пациентов он сохраняется в течение первых 30 сут после операции [23]. Интересно, что у пациентов с различной выраженностью боли не было выявлено отличий в количестве анальгетиков в пересчете на дозировки морфина, при этом не учитывались методики регионарной аналгезии или использование адьювантов. Проанализировать эффективность аналгезии в этих группах невозможно исходя из дизайна исследования, но, по всей видимости, у половины пациентов подход к терапии острой послеоперационной боли имеет потенциал для дальнейшего улучшения.

После выписки из стационара и снижения риска сердечно-сосудистых событий на фоне успешной реваскуляризации актуальность послеоперационного болевого синдрома сохраняется достаточно продолжительное время. Так, 29% пациентов указывали на персистирующий болевой синдром в течение 3 мес после кардиохирургической операции [24]. Эффективность купирования острой послеоперационной боли и применение различных методик регионарной аналгезии, по мнению ряда авторов, снижают риск хронизации болевого синдрома. Для многих пациентов хроническая боль спустя определенное время становится самостоятельной проблемой, значительно снижающей качество жизни и требующей постоянной терапии, а иногда и инвазивных вмешательств [25].

В раннем послеоперационном периоде боль после стернотомии по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) пациенты оценивали на 5,31 балла [26]. По мнению специалистов ВОЗ и Международной ассоциации по изучению боли (IASP), допустимой считается послеоперационная боль интенсивностью до 3 баллов в покое и до 4 баллов при активизации пациентов, т.е. степень контроля болевого синдрома после кардиохирургических вмешательств в первые сутки оказывается недостаточной. Это происходит по двум причинам: во-первых, хирургический стресс после срединной стернотомии сопровождается выраженной ноцицептивной стимуляцией; во-вторых, часто мы видим низкое качество купирования острой послеоперационной боли. Вторая причина кажется более актуальной, если принять во внимание, что оценка боли по ЦРШ при открытой аппендэктомии составляет 5,95 балла, а при кесаревом сечении — 6,14 балла. Это обусловлено недостаточно эффективной диагностикой боли представителями системы здравоохранения и отсутствием утвержденных протоколов по ее купированию [27]. Все это приводит к тому, что до половины пациентов отмечают недостаточный контроль за послеоперационной болью, при этом кардиохирургические пациенты не являются исключением [28].

Получить адекватное обезболивание для любого пациента — его фундаментальное право, но оно регулярно не соблюдается в отношении не только хронической, но и острой послеоперационной боли. Давно известно, что острая послеоперационная боль значимо негативно влияет на качество жизни, выступает причиной различных осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем и неврологических нарушений, а также является причиной хронического болевого синдрома [29].

На наш взгляд, большее внимание к купированию болевого синдрома уделяется в паллиативной помощи при ее правильной организации. Еще в 1986 г. для онкологических пациентов сформулирована трехступенчатая лестница обезболивания, а одним из сформулированных ВОЗ принципов служит тот, что анальгетики для купирования болевого синдрома должны назначаться в соответ-

ствии с интенсивностью боли, измеренной доступными средствами.

Вполне разумно, что согласно имеющимся представлениям болевой синдром средней интенсивности после рестернотомии [26] требует набора анальгетиков из второй ступени упомянутой выше лестницы обезболивания [30], к которым относятся опиоиды, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и адьювантная терапия. С учетом адаптации этих принципов для купирования острой послеоперационной боли рассмотрим применение данных препаратов в контексте терапии пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию.

Особенности применения опиоидов

Морфин является классическим неселективным агонистом опиоидных рецепторов и имеет центральный механизм действия. Помимо анальгетического эффекта, он снижает активность дыхательного центра, проявляет седативные свойства, вызывает запоры, тошноту и рвоту, сыпь и задержку мочеиспускания. В арсенале анестезиолога есть и другие парентеральные препараты, дериваты пиперидина, которые могут быть использованы для адекватной интраоперационной защиты и послеоперационного обезболивания — это фентанил (с 1960 г.), суфентанил (с 1979 г.), алфентанил (с 1983 г.) и ремифентанил (с конца 1990-х годов). Их отличия заключаются в силе и продолжительности действия, особенностях фармакодинамики и доступности постоянной инфузии без опасности кумулятивного эффекта. В эквивалентных дозировках благодаря сходной химической структуре можно добиться одинакового анальгетического эффекта, обратной стороной которого будет наличие осложнений, в той или иной степени присущих всем опиоидам, таких как диспепсия, зуд, длительная постмедикация, депрессия дыхания, когнитивные нарушения, гипералгезия и формирование зависимости [31].

Недавнее исследование персистирующей послеоперационной боли показало, что у 39,7% пациентов после стернотомии отмечался хронический болевой синдром через 6 мес после операции, а 9,6% пациентов, перенесших стернотомию, испытывают боль в зоне или около зоны разреза даже через 7 лет после вмешательства [32]. Предрасполагающими факторами оказались не только молодой возраст и длительность операции, но и выраженность острой послеоперационной боли, а также интраоперационная инфузия ремифентанила. Есть мнение, что оценка побочных эффектов от назначения опиоидов в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, вероятно, всего, занижена. Согласно данным ряда регистров, осложнения, связанные с назначением опиоидов, возникают лишь у 0,7% пациентов в общехирургической практике, в то время как в популяции кардиохирургических пациентов их частота увеличивается до 32,4% [33]. Вместе с тем нелегко установить причинно-следственные связи между послеоперационным осложнением и именно назначением этих препаратов. Побочные эффекты применения опиоидов могут быть связаны с биотрансформацией, опосредованной β -аррестином, что невозможно исключить при использовании морфиноподобных истинных опиоидов. В 2020 г. для клинического применения в США одобрен новый препарат (олицеридин), который более селективно активирует сигнальный путь через G-белок, что повышает его

профиль безопасности, однако работ по его применению в кардиохирургии в настоящее время нет [34].

Несмотря на описанные побочные эффекты, опиоиды заслуженно играют ключевую роль в терапии острой боли в послеоперационном периоде [35] благодаря эталонному анальгетическому эффекту, кардиопротекции и отчасти иммуномодуляции. В концепции мультимодального обезболивания, которая актуальна и в кардиохирургии, важное место занимает снижение вероятности побочных эффектов опиоидных анальгетиков путем уменьшения их дозировки и длительности применения, а также адекватной замены препарата на неопиоидный анальгетик, когда это возможно [11]. Большинство исследователей надеются на опиоидсберегающий эффект от применения различных адьювантов, альтернативных анальгетиков или методик регионарной анальгезии.

Другие анальгетики центрального действия

К альтернативным анальгетикам центрального действия относят трамадол, который проявляет себя как агонист μ -опиоидных рецепторов и ингибитор нейронального захвата моноаминов на уровне спинного мозга. По силе действия трамадол значительно уступает морфину, препарат рекомендован для оптимизации анальгезии в послеоперационном периоде. Его применение в кардиохирургии оправдано, при использовании с парацетомолом он снижает потребность в морфине на 50% [36]. Среди побочных эффектов трамадола наиболее актуальны тошнота и рвота, а также повышение риска делирия [37]. Однако данный препарат не вызывает привыкания и депрессии сознания. Кроме того, он доступен как в парентеральной, так и энтеральной форме, что облегчает применение трамадола в послеоперационном периоде, хотя по эффективности и безопасности его пероральная форма уступает опиоидному агонисту тапентадолу [38], вероятно, за счет подавления обратного захвата норадреналина у последнего.

К центральным анальгетикам, также подавляющим обратный захват серотонина, норадреналина и допамина относят нефопам, известный с 1970-х годов. К его побочным эффектам относят дополнительную седацию, тошноту и нарушения мочеиспускания. Послеоперационное введение нефопама также приводит к сокращению использования опиоидов, но клинических преимуществ в результате его назначения отмечено не было [11], поэтому в настоящее время данный препарат не рекомендован для рутинного применения в кардиохирургии.

Наиболее известным и широко используемым центральным анальгетиком, доступным к парентеральному введению и рекомендованным при послеоперационной боли, является ацетаминофен (парацетамол). Несмотря на то что в медицинской практике он начал применяться еще в 1893 г., механизм действия парацетамола до конца не определен [39]. Исследованиями доказаны его эффекты путем блокады системы циклооксигеназ, причем парацетамол более активен при низкой концентрации пероксида, что ограничивает его проникновение в зону воспаления в периферических тканях. Кроме того, парацетамол не участвует в модуляции восприятия ноцицептивного стимула. В начале 2000-х годов был описан механизм центрального действия парацетамола через открытую в 2002 г. циклооксигеназу третьего типа, однако со временем стало ясно, что эта теория не вполне состоятельна. Кроме схожего с нестероидными противо-

воспалительными средствами частичного ингибирования систем циклооксигеназ (преимущественно второго типа), имеются сведения об активации им каннабиноидной системы и угнетения синтеза оксида азота. Благодаря сложному механизму действия парацетамол лишен желательного влияния на функцию тромбоцитов, не влияет на функцию почек и достаточно безопасен, если речь не идет о беременных женщинах и детях. Если помнить о его гепатотоксичности и не превышать рекомендованные дозировки, он хорошо переносится пациентами и занимает достойное место в обезболивании, в том числе в кардиохирургической практике. Несмотря на ограниченный анальгетический потенциал, использование парацетамола относительно безопасно и в составе мультимодальной анальгезии приводит к сокращению использования опиоидов [11]. Так, назначение парацетамола в комбинации с трамадолом на 50% сокращает потребность в опиоидах после стернотомии [36]. Интересные данные получены коллегами в исследовании DEXACET [40]: при рутинном назначении парацетамола вместо плацебо в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств в дополнение к опиоидам частота делирия и длительность пребывания в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии оказались меньше по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом или дексметомидином. В связи с этим в настоящее время препарат входит в стандартные протоколы периоперационного ведения кардиохирургических пациентов [21].

Особенности применения неопиоидных анальгетиков

НПВП составляют 5% всех назначаемых препаратов в мире, поэтому их значение сложно переоценить. Несмотря на то что антипиретические эффекты природных салицилатов известны более 3500 лет, современная история аспирина как родоначальника этой группы препаратов начинается с 1897 г. Известно, что препараты этой группы эффективно блокируют систему циклооксигеназ — ферментов, участвующих в синтезе простагландинов, которым отводится значимая роль в формировании воспаления и трансдукции ноцицепции. Основная проблема НПВП заключается в том, что циклооксигеназа первого типа участвует в нормально протекающих физиологических процессах и влияет на функцию тромбоцитов, коронарный кровоток, цитопротекторные свойства желудочно-кишечного тракта и нормальное функционирование почек. Циклооксигеназа второго типа экспрессируется эндотелиальными клетками в ответ на воспаление, и ее блокада приводит к подавлению синтеза простаглицлина с индукцией агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток. Селективные ингибиторы циклооксигеназы второго типа менее агрессивны в отношении желудочно-кишечного тракта, но ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [41]. Неселективные ингибиторы циклооксигеназы подавляют оба изофермента с прогнозируемыми побочными эффектами.

В настоящее время получены данные о значимых побочных эффектах препаратов этой группы, что резко ограничивает их применение у пациентов пожилого возраста, с сердечной недостаточностью, заболеваниями почек и желудочно-кишечного тракта, а также у ряда других категорий больных. В связи с этим НПВП противопоказаны большинству кардиохирургических пациентов.

По мнению ряда авторов, после оценки соотношения риска и пользы в каждом конкретном случае в кардиохирургии, особенно в коронарной хирургии, использование неселективных ингибиторов циклооксигеназы можно рассматривать лишь в ряде случаев в качестве препаратов второй линии [21] при ограниченном ультракоротком курсе, не превышающем 2–3 сут [11].

Селективные ингибиторы циклооксигеназы второго типа не рекомендованы у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и в кардиохирургии ввиду того, что их применение ассоциируется с повышением в 3,7 раза вероятности инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или тромбоэмболического события [42]. Современные исследования говорят, что поиск препаратов с более селективным влиянием на циклооксигеназу может привести к разработке препарата с приемлемым профилем безопасности [43], но эти данные нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Таким образом, в коронарной хирургии нельзя не учитывать побочные эффекты НПВП, особенно у пациентов старшей возрастной группы, поэтому должен быть продолжен поиск альтернативных препаратов или стратегий послеоперационного обезбоживания.

Особенности применения адьювантной терапии

545

Габапентин синтезирован в 1977 г. для терапии эпилепсии, его структурный аналог прегабалин получен в 1991 г. С середины 2000-х годов оба препарата успешно используются для терапии нейропатической боли. Габапентиноиды структурно схожи с гамма-аминомасляной кислотой, выступают в роли селективного лиганда альфа-2-дельта-субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала, препятствуя высвобождению возбуждающих транмиттеров в синапсе, в основном глутамата и норадреналина. Клинические исследования и несколько метаанализов доказали, что периоперационное назначение габапентиноидов ведет к снижению потребности в наркотических препаратах в среднем на 35% и улучшению качества послеоперационной реабилитации [44]. С другой стороны, по результатам метаанализа 2017 г. недостаточно оснований для рутинного применения габапентиноидов в кардиохирургии [45] за счет повышения риска избыточной седации и когнитивных нарушений, а также увеличения длительности искусственной вентиляции легких. Постепенно эти препараты исключаются из современных рекомендаций по периоперационной анальгезии в кардиохирургии [11].

Высокоселективный агонист альфа-2-адренорецепторов — дексметомидин, доступный с 1999 г., проявляет свойства анальгетика как при парентеральном, так и нейроаксиальном пути введения. S. Grape et al. показали преимущества интраоперационного назначения дексметомидина в сравнении с ремифентанилом за счет оптимизации послеоперационного обезбоживания и сокращения гемодинамических нарушений, дрожи, тошноты и рвоты [46]. В России в настоящее время основное показание для назначения дексметомидина включает седацию, что несколько ограничивает его применение в качестве анальгетика, однако складывается впечатление о его хорошем потенциале и для обезбоживания. Вероятно, в будущем дексметомидин должен найти место в протоколах периоперационной анальгезии, в том числе в кардиохирургической практике [47].

За последние два десятилетия отмечается ренессанс использования кетамина в определенных клинических ситуациях, в том числе в кардиохирургии. Кетамин как анестетик применяется в клинической практике в 1965 г. Препарат вызывает так называемую диссоциативную анестезию за счет неконкурентного антагонизма с N-метил-D-аспартат-рецептором, ограничивая возбуждающую нейросинаптическую передачу. Кроме того, доказана его способность связываться с различными опиоидными рецепторами, мускариновыми рецепторами к ацетилхолину в центральной нервной системе и некоторыми другими ионными каналами, тем самым проявляя анальгетический потенциал и габапентин-подобный эффект [48]. Описаны и его противовоспалительные эффекты. Ограничивающими широкое распространение кетамина негативными свойствами являются его психогенный эффект и способность вызывать гипердинамию, что нежелательно при скомпрометированном коронарном кровотоке и стенозе клапанов сердца. В настоящее время в качестве основного гипнотика кетамин не рекомендован, но в ряде случаев может быть использован в субнаркологических дозах для предотвращения послеоперационного делирия у пациентов старшей возрастной группы [49].

Внутривенная инфузия лидокаина, известного с 1943 г. первоначально как местного анестетика, доказала эффективность в абдоминальной хирургии и при урологических операциях с хорошим профилем безопасности при использовании до 2000 мг/сут за счет сокращения послеоперационных осложнений и потребности в опиоидах [50]. Однако данные об его эффективности в кардиохирургии ограничены.

Таким образом, продолжается поиск безопасной и эффективной комбинации препаратов и методик для сокращения использования опиоидных препаратов в кардиохирургии.

Регионарная анестезия

Методы местной и регионарной анестезии эффективно подавляют перцепцию и трансдукцию ноцицептивного стимула по нерву. Для обеспечения анальгезии при кардиохирургической операции через срединную стернотомию необходимо сформировать анестезию в зоне иннервации нервов, исходящих от корешков спинномозговых нервов с уровня С3 до Th8–9, т.е. до 10 дерматомов. Непосредственно грудину иннервируют передние ветви межреберных нервов с Th2 по Th6. Безопасность выполнения регионарных блокад повысилась с появлением методик ультразвуковой навигации [51], однако их эффективность и возможность потенциальных осложнений в кардиохирургии остаются предметом дискуссий. Тем не менее было показано, что в раннем послеоперационном периоде использование регионарной анестезии позволяет сократить летальность и снизить выраженность когнитивной дисфункции, но не оказывает влияние на отдаленные результаты [52].

Самой простой методикой регионарной анестезии является катетеризация раны. В кардиохирургии при выполнении стернотомии она оказалась неэффективной [53], хотя может быть использована при торакотомии [54]. Традиционно «золотым стандартом» периоперационного обезболивания считались нейроаксиальные методы анальгезии, преимущественно высокая грудная эпидуральная анестезия: было показано, что кроме более надежного контроля болевого синдрома она снижает риск

инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий и респираторных осложнений [55]. В кардиохирургии ввиду широкого применения антикоагулянтов и дезагрегантов в предоперационном периоде для терапии основного или сопутствующих заболеваний использование спинальной или эпидуральной анальгезии повышает риск геморрагических осложнений, в частности эпидуральной гематомы. Принимая во внимание тенденцию к минимизации хирургического доступа и возможности выполнять реваскуляризацию через торакотомию, арсенал эффективных методик регионарной анестезии в кардиохирургии пополнился нейрофасциальными блокадами нервов грудной стенки [54]. Касательно нейрофасциальных блокад грудной стенки (в частности, SAPB, PECS I, PECS II) стоит отметить, что их не получится использовать в качестве основной анальгетической методики при стернотомии, но они эффективны при торакотомии, хотя в целом уступают паравертебральной блокаде [54]. Блокада нервов нейрофасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPВ), также может использоваться в кардиохирургии, при этом ее эффективность уступает паравертебральной блокаде [56], но опиоид-сберегающий эффект и влияние на послеоперационную реабилитацию не вызывают сомнения. Паравертебральная блокада более сложна, чем вышеописанные блоки, но по эффективности приближается к нейроаксиальным методикам при более благоприятном профиле безопасности [57]. В ряде случаев для периоперационной анальгезии в послеоперационном периоде коронарного шунтирования могут использоваться блокада межреберных нервов, ретроламинарная блокада и внутривертебральная блокада [51, 54].

В отношении использования регионарных методик анестезии за последние несколько лет произошел некоторый сдвиг в сторону более широкого их использования в кардиохирургии. Тем не менее гетерогенность пациентов, методик анестезии и выбранных анестетиков не позволяет сделать выбор в пользу какой-либо из методик — все они в опытных руках способны улучшить качество анальгезии и облегчить реабилитацию пациента в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств [11]. Это созвучно с принципами современного обезболивания, согласно которым при хирургической операции высоко риска регионарная анальгезия должна использоваться как один из ключевых компонентов лечения.

Помимо традиционных методик анестезии описаны методики нефармакологической терапии, в частности чрескожная электростимуляция, массаж, акупунктурные технологии, но доказательств их эффективности пока недостаточно [58]. Кроме того, в терапии острой боли постоянно ведется поиск новых методик и препаратов, влияющих как на ноцицепцию, так и на модуляцию стимулов, но говорить об их эффективности пока преждевременно [59].

Заключение

Несмотря на дальнейшее развитие коронарной хирургии, выбор оптимального метода обезболивания у этой категории пациентов остается предметом дискуссий. Применение некоторых анальгетиков, в частности НПВП, в кардиохирургии ограничено их побочными эффектами, продолжают исследоваться ряда новых препаратов и адьювантов. В настоящий момент наибольшее распространение получила концепция мультимодальной анальгезии с применением опиоидов и парацетамола. Активно развиваются методики регионарной анестезии,

позволяющие улучшить качество обезбоживания и уменьшить осложнения послеоперационного периода, однако их влияние на исходы коронарного шунтирования до сих пор окончательно не определено.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. К.В. Паромов — разработка концепции, сбор материала, написание статьи; Д.А. Свирицкий — сбор материала, редактирование текста; М.Ю. Киров — редактирование текста. Все авторы статьи внесли существенный вклад в подготовку обзорной работы, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- McNichols B, Spratt JR, George J, et al. Coronary Artery Bypass: Review of Surgical Techniques and Impact on Long-Term Revascularization Outcomes. *Cardiol Ther.* 2021;10(1):89–109. doi: <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00211-z>
- Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прынишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. — М.: НМИЦ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, 2023. — 344 с. [Bokeriya LA, Milievskaya EB, Pryanishnikov VV, YUrlov IA. Serdchno-sosudistaya hirurgiya – 2022. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. Moscow: NMIC im. A.N. Bakuleva Minzdrava Rossii; 2023. 344 s. (In Russ.)]
- Rong LQ, Kamel MK, Rahouma M, et al. High-dose versus low-dose opioid anesthesia in adult cardiac surgery: A meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2019;57:57–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.03.009>
- White PF. Propofol: its role in changing the practice of anesthesia. *Anesthesiology.* 2008;109(6):1132–1136. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31818ddba8>
- Kotani Y, Pruna A, Turi S, et al. Propofol and survival: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care.* 2023;27(1):139. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04431-8>
- Kelz MB, Mashour GA. The Biology of General Anesthesia from Paramecium to Primate. *Curr Biol.* 2019;29(22):1199–1210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.09.071>
- Guerrero-Orriach JL, Carmona-Luque MD, Gonzalez-Alvarez L. Heart Failure after Cardiac Surgery: The Role of Halogenated Agents, Myocardial Conditioning and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1360. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23031360>
- Ranjan R, Adhikary D, Rahman M, et al. Fast Tract Anesthesia Using Isoflurane and Propofol During Off-pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Mymensingh Med J.* 2019;28(4):811–818.
- Yiğit Özay H, Demir A, Balci E, et al. The effects of total intravenous and inhalation anesthesia maintenance on tissue oxygenation in coronary artery bypass graft surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(12):4279–4288. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202206_29066
- Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, et al. Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia.* 2010;65(4):388–395. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06244.x>
- Mertes PM, Kindo M, Amour J, et al. Guidelines on enhanced recovery after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass or off-pump. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41(3):101059. doi: <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101059>
- Pezzella AT. Global aspects of cardiothoracic surgery with focus on developing countries. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2010;18(3):299–310. doi: <https://doi.org/10.1177/0218492310370060>
- Tam DY, Nedadur R, Yu M, et al. Rigid plate fixation versus wire cerclage for sternotomy after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(1):298–304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.043>
- Kowalewski M, Pawliszak W, Malvindi PG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(1):60–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.08.042>
- Machado RJ, Saraiva FA, Mancio J, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies comparing off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in the elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2022;63(1):60–68. doi: <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.21.12012-9>
- Xu Y, Li Y, Bao W, et al. MIDCAB versus off-pump CABG: Comparative study. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61(2):120–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.12.004>
- Florisson DS, DeBono JA, Davies RA, et al. Does minimally invasive coronary artery bypass improve outcomes compared to off-pump coronary bypass via sternotomy in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2018;27(3):357–364. doi: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivy071>
- Wong WT, Lai VK, Chee YE, et al. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9(9):CD003587. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858>
- Williams JB, McConnell G, Allender JE, et al. One-year results from the first US-based enhanced recovery after cardiac surgery (ERAS Cardiac) program. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(5):1881–1888. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.164>
- Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg.* 2019;154(8):755–766. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.1153>
- Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., и др. Послеоперационное обезбоживание. Клинические рекомендации // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. — 2019. — № 4. — С. 9–33. [Ovechkin AM, Bayalievaa AZh, Ezhevskaya AA, et al. Postoperative analgesia. Guidelines. *Annals of Critical Care.* 2019;4:9–33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-4-9-33>
- Milgrom LB, Brooks JA, Qi R, et al. Pain levels experienced with activities after cardiac surgery. *Am J Crit Care.* 2004;13(2):116–125.
- Mori M, Brooks C 2nd, Dhruva SS, et al. Trajectories of Pain After Cardiac Surgery: Implications for Measurement, Reporting, and Individualized Treatment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021;14(8):e007781. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007781>
- Bjørnnes AK, Parry M, Lie I, et al. Pain experiences of men and women after cardiac surgery. *J Clin Nurs.* 2016;25(19–20):3058–3068. doi: <https://doi.org/10.1111/jocn.13329>
- Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Lancet.* 2019;393(10180):1537–1546. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30352-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30352-6)
- Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology.* 2013;118(4):934–944. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3>
- Benhamou D, Berti M, Brodner G, et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain.* 2008;136(1–2):134–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.028>
- Polomano RC, Dunwoody CJ, Krenzischek DA, et al. Perspective on pain management in the 21st century. *Pain Manag Nurs.* 2008;9(1 Suppl):S3–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2007.11.002>
- Katijahbe MA, Royse C, Granger C, et al. Location and Patterns of Persistent Pain Following Cardiac Surgery. *Heart Lung Circ.* 2021;30(8):1232–1243. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.12.009>

30. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514–517, e202–5.
31. Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):487–498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.05.003>
32. Harrogate SR, Cooper JA, Zawadka M, et al. Seven-year follow-up of persistent postsurgical pain in cardiac surgery patients: A prospective observational study of prevalence and risk factors. *Eur J Pain*. 2021;25(8):1829–1838. doi: <https://doi.org/10.1002/ejp.1794>
33. Allen KB, Brovman EY, Chhatriwalla AK, et al. Opioid-Related Adverse Events: Incidence and Impact in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;24(3):219–226. doi: <https://doi.org/10.1177/1089253219888658>
34. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017;10:2287–2298. doi: <https://doi.org/10.2147/JPR.S144066>
35. Shanthanna H, Ladha KS, Kehlet H, et al. Perioperative Opioid Administration. *Anesthesiology*. 2021;134(4):645–659. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003572>
36. Altun D, Çınar Ö, Özker E, et al. The effect of tramadol plus paracetamol on consumption of morphine after coronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth*. 2016;36:189–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.10.030>
37. Radbruch L, Glaeske G, Grond S, et al. Topical Review on the Abuse and Misuse Potential of Tramadol and Tilidine in Germany. *Subst Abuse*. 2013;34(3):313–320. doi: <https://doi.org/10.1080/08897077.2012.735216>
38. Iyer S, Mohan G, Ramakrishnan S, et al. Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2015;18(3):352. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-9784.159805>
39. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature (Austin)*. 2021;8(4):351–371. doi: <https://doi.org/10.1080/23232894.2021.1886392>
40. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined with Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):686–696. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0234>
41. Schjerning A-M, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):574–584. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>
42. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1081–1091. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa050330>
43. Arora M, Choudhary S, Singh PK, et al. Structural investigation on the selective COX-2 inhibitors mediated cardiotoxicity: A review. *Life Sci*. 2020;251:117631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117631>
44. Peng PW, Wijeyesundera DN, Li CC. Use of gabapentin for perioperative pain control — a meta-analysis. *Pain Res Manag*. 2007;12(2):85–92. doi: <https://doi.org/10.1155/2007/840572>
45. Maitra S, Baidya DK, Bhattacharjee S, et al. Perioperative gabapentin and pregabalin in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Anesthesiol*. 2017;67(3):294–304. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2016.07.005>
46. Grape S, Kirkham KR, Frauenknecht J, et al. Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2019;74(6):793–800. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.14657>
47. Xiao M, Jiang CF, Gao Q, et al. Effect of Dexmedetomidine on Cardiac Surgery Patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2023;81(2):104–113. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001384>
48. Mazzeffi M, Johnson K, Paciullo C. Ketamine in adult cardiac surgery and the cardiac surgery Intensive Care Unit: an evidence-based clinical review. *Ann Card Anaesth*. 2015;18(2):202–209. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-9784.154478>
49. Meco M, Giustiniano E, Ceconi M, et al. Pharmacological prevention of postoperative delirium in patients undergoing cardiac surgery: a bayesian network meta-analysis. *J Anesth*. 2023;37(2):294–310. doi: <https://doi.org/10.1007/s00540-023-03170-y>
50. Daykin H. The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. *Br J Pain*. 2017;11(1):23–31. doi: <https://doi.org/10.1177/2049463716676205>
51. Devarajan J, Balasubramanian S, Shariat AN, et al. Regional Analgesia for Cardiac Surgery. Part 2: Peripheral Regional Analgesia for Cardiac Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;25(4):265–279. doi: <https://doi.org/10.1177/10892532211002382>
52. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(3):260–266. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>
53. Amour J, Cholley B, Ouattara A, et al. The effect of local anesthetic continuous wound infusion for the prevention of postoperative pneumonia after on-pump cardiac surgery with sternotomy: the STERNOCAT randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):33–43. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5497-x>
54. Паромов К.В., Свирский Д.А., Киров М.Ю. Регионарные методики в практике кардиоанестезиолога: есть ли выбор? // *Анестезиология и реаниматология*. — 2021. — № 6. — С. 75–81. [Paromov KV, Svirskii DA, Kirov MYu. Regional anesthesia in cardiac surgery: is there a choice? *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2021;6:75–81. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202106175>
55. Guay J, Kopp S. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD006715. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006715.pub3>
56. Sandeep B, Huang X, Li Y, et al. A comparison of regional anesthesia techniques in patients undergoing video-assisted thoracic surgery: A network meta-analysis. *Int J Surg*. 2022;105:106840. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2022.106840>
57. Yeung JH, Gates S, Naidu BV, et al. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD009121. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009121.pub2>
58. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
59. Castroman P, Quiroga O, Mayoral Rojals V, et al. Reimagining How We Treat Acute Pain: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(4):e23992. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.23992>

548

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Паромов Константин Валентинович, к.м.н. [Konstantin V. Paromov, MD, PhD]; адрес: 163000, Архангельск, ул. Суворова, д. 1 [address: 1 Suvorova str., 163000, Arkhangelsk, Russia]; e-mail: kp-82@mail.ru, SPIN-код: 9673-1896, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5138-3617>

Свирский Дмитрий Алексеевич, к.м.н. [Dmitrii A. Svirskii, MD, PhD]; e-mail: dsvirskiy@mail.ru, SPIN-код: 9740-9109, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5798-9209>

Киров Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Michael Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: mikhail_kirov@hotmail.ru, SPIN-код: 6813-2450, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4375-3374>

С.П. Чумакова¹, О.И. Уразова¹, В.М. Шипулин^{1,2},
О.А. Денисенко¹, М.В. Гладковская¹, С.Л. Андреев²,
К.В. Невская³, Ю.В. Колобовникова^{1,4}

¹Кафедра патофизиологии Сибирского государственного медицинского университета,
Томск, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал Томского национального исследовательского
медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

³Центральная научно-исследовательская лаборатория Сибирского государственного медицинского университета,
Томск, Российская Федерация

⁴Кафедра нормальной физиологии Сибирского государственного медицинского университета,
Томск, Российская Федерация

Роль медиаторов ангиогенеза в мобилизации ранних и поздних эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга при ишемической болезни сердца

549

Обоснование. Тяжелой формой ишемической болезни сердца (ИБС) является ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), патогенез которой до конца не изучен. Нарушения мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) вследствие дисбаланса медиаторов ангиогенеза могут усугублять ишемию при ИКМП. **Цель исследования** — установить особенности изменения баланса ранних и поздних ЭПК и субпопуляций VEGFR2⁺ клеток в крови и костном мозге во взаимосвязи с содержанием медиаторов ангиогенеза и численностью десквамированных эндотелиальных клеток в крови у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП. **Методы.** Проведено одно-моментное, клиническое, контролируемое (случай—контроль) исследование с марта 2019 по июнь 2022 г. Обследовано 52 больных ИБС, имевших инфаркт миокарда в анамнезе: 30 человек, страдающих ИКМП, и 22 человека, не страдающих ИКМП, а также 15 здоровых доноров. Содержание VEGFR2⁺, VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ (ранних ЭПК), VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ (поздних ЭПК), VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺, VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ клеток у больных ИБС в крови (до операции) и костном мозге (забор производился в начале коронарного шунтирования) и у здоровых лиц в крови, а также (в обеих группах) содержание CD45⁻CD146⁺ десквамированных эндотелиальных клеток в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии. Концентрацию SDF-1, VEGF-A, MCP-1, GM-CSF, G-CSF в плазме крови измеряли методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа. **Результаты.** Развитие ИБС без кардиомиопатии сопровождалось увеличением относительно нормы содержания VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ и VEGFR2⁺ клеток (соответственно 0,74 [0,46; 1,23]% и 10,00 [8,20; 11,60]% против 0,19 [0,13; 0,32]%, $p < 0,001$, и 5,40 [4,30; 6,50]%, $p = 0,005$) и концентрации SDF-1, MCP-1, GM-CSF (соответственно 60,00 [50,00; 81,00]; 223,0 [180,0; 297,0]; 2,10 [1,45; 3,40] пг/мл против 30,00 [5,00; 45,00] пг/мл, $p = 0,041$; 175,1 [140,0; 204,0] пг/мл, $p = 0,046$; 0,96 [0,46; 1,41] пг/мл, $p = 0,038$) в крови. У пациентов с ИКМП такого рода изменения не отмечались. Вне зависимости от наличия ИКМП содержание VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻, VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺, VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ клеток, VEGF-A, G-CSF в крови у больных ИБС варьировало в пределах физиологических значений, а численность десквамированных эндотелиальных клеток превышала норму (7,26 [5,43; 17,94] × 10⁵/л, $p = 0,039$). Количество VEGFR2⁺ клеток и их иммунофенотипов в костном мозге у пациентов с ИКМП не отличалось от этого параметра у больных ИБС без кардиомиопатии. У одного больного ИБС без кардиомиопатии зарегистрировано пролонгированное кровотечение из области венопункции. **Заключение.** Развитие ИКМП ассоциировано с отсутствием компенсаторного ответа на атерогенез в форме усиления мобилизации ранних ЭПК из костного мозга вследствие отсутствия реакции, связанной с гиперпродукцией SDF-1, MCP-1, GM-CSF, которая характерна для ИБС без кардиомиопатии. Содержание ЭПК, VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ и VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ клеток, VEGF-A и G-CSF в крови при ИБС соответствует физиологическим значениям вне зависимости от наличия ИКМП. Генерация ЭПК в костном мозге при ИКМП не нарушена.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитокины, ангиогенез, гипоксия, эндотелиальные прогениторные клетки

Для цитирования: Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Денисенко О.А., Гладковская М.В., Андреев С.Л., Невская К.В., Колобовникова Ю.В. Роль медиаторов ангиогенеза в мобилизации ранних и поздних эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга при ишемической болезни сердца. *Вестник РАМН.* 2023;78(6):549–559. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12452>

Обоснование

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смерти населения в большинстве экономически развитых и развивающихся стран мира. Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) представляет собой тяжелую форму ишемической болезни сердца (ИБС), не имеющей на сегодняшний день специфической фармакотерапии и характеризующейся прогрессирующим течением болезни у части больных даже после хирургической

коррекции коронарного русла и полости левого желудочка [1, 2]. Это демонстрирует недостаточную изученность патогенеза ИКМП, в котором на сегодняшний день активно обсуждается роль хронического воспаления, апоптоза кардиомиоцитов, нарушений гомеостаза кальция и сократительной функции миокарда, синтеза различных типов коллагенов и дисфункции микрососудов [2–4]. Интерес ученых сосредоточен на вазомоторной форме эндотелиальной дисфункции [5, 6], однако ее ангиогенная форма, включающая нарушение ангиогенеза,

баланса репаративных и деструктивных процессов в сосудах [7], остается без должного внимания.

Индукция ангиогенеза при ИБС необходима для формирования коллатерального кровотока и репарации поврежденных атеросклерозом сосудов, что имеет защитно-приспособительное значение при ИБС и ИКМП. Известно, что реализуют ангиогенез эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), экспрессирующие рецептор к фактору роста сосудистого эндотелия 2-го типа (VEGFR2). Для части этих клеток характерно гемопоэтическое происхождение (CD34⁺) — это ранние и поздние ЭПК, имеющие соответственно моноцитарный и немоноцитарный иммунофенотип (соответственно CD14⁺ и CD14⁻), а часть ЭПК имеет внекостномозговую природу, происходя из мезенхимальных стволовых клеток, локализованных в сосудистой стенке коронарного синуса и дуги аорты. ЭПК могут как непосредственно дифференцироваться в эндотелиоциты, так и паракринным образом стимулировать ангиогенез и выживаемость эндотелиоцитов [8]. Медиаторами ангиогенеза, активирующими пролиферацию, дифференцировку, мобилизацию

и хоуминг ЭПК, являются: фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), гипоксия-индуцируемый фактор (HIF), фактор стромальных клеток (SDF-1), колониестимулирующие факторы гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и гранулоцитов (G-CSF) [8, 9], а также, возможно, моноцитарный хемотаксический фактор (MCP-1), который как главный хемоаттрактант моноцитов может способствовать миграции ЭПК моноцитарного иммунофенотипа из костного мозга в кровь [10, 11].

Понимание особенностей регуляции ангиогенеза при ИКМП, в отличие от ИБС без кардиомиопатии, поможет установить патогенез данного заболевания и найти мишени для патогенетически обоснованной терапии ИКМП, которая замедлит ее прогрессирование.

Цель исследования — установить особенности изменения баланса ранних и поздних эндотелиальных прогениторных клеток и субпопуляций VEGFR2⁺ клеток в крови и костном мозге во взаимосвязи с содержанием медиаторов ангиогенеза и численностью десквамированных эндотелиальных клеток в крови у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП.

S.P. Chumakova¹, O.I. Urazova¹, V.M. Shipulin^{1, 2}, O.A. Denisenko¹, M.V. Gladkovskaya¹, S.L. Andreev², K.V. Nevskaya³, Yu.V. Kolobovnikova^{1, 4}

¹ Pathophysiology Division of Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

³ Central Research Laboratory of Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁴ Normal Physiology Division of Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

The Role of Angiogenesis Mediators in the Mobilization of Early and Late Endothelial Progenitor Cells from the Bone Marrow in Coronary Heart Disease

Background. A severe form of coronary heart disease (CHD) is ischemic cardiomyopathy (ICMP), the pathogenesis of which has not been fully studied. Disturbances in the mobilization of endothelial progenitor cells (EPC) due to an imbalance of angiogenesis mediators may exacerbate ischemia in ICMP. **The aim** — to establish the peculiarities of changes in the balance of early and late EPC and subpopulations of VEGFR2⁺ cells in the blood and bone marrow in relation to the content of angiogenesis mediators and the number of desquamated endothelial cells (DEC) in the blood of patients with CHD, suffering and not suffering from ICMP. **Methods.** A single-stage, clinical, controlled (case-control) study was conducted from March 2019 to June 2022. 52 patients with CHD who had a history of myocardial infarction were examined: 30 people suffering from ICMP and 22 people not suffering from ICMP, as well as 15 healthy donors. The content of VEGFR2⁺, VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ (early EPC), VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ (late EPC), VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺, VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ cells in patients with CHD in the blood (before surgery) and bone marrow (sampling was performed at the beginning of coronary bypass) and in healthy individuals in the blood, as well as (in both groups) the content of CD45⁻CD146⁺ DEC in the blood was determined by flow cytometry. The concentration of SDF-1, VEGF-A, MCP-1, GM-CSF, G-CSF in blood plasma was measured by multiplex immunofluorescence analysis. **Results.** The development of CHD without cardiomyopathy was accompanied by an increase in the content of VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ and VEGFR2⁺ cells (0.74 [0.46; 1.23]% and 10.00 [8.20; 11.60]%, respectively, versus 0.19 [0.13; 0.32]%, $p < 0.001$ and 5.40 [4.30; 6.50]%, $p = 0.005$) and concentrations of SDF-1, MCP-1, GM-CSF (respectively 60.00 [50.00; 81.00] pg/ml; 223.0 [180.0; 297.0] pg/ml; 2.10 [1.45; 3.40] pg/ml versus 30.00 [5.00; 45.00] pg/ml, $p = 0.041$; 175.1 [140.0; 204.0] pg/ml, $p = 0.046$; 0.96 [0.46; 1.41] pg/ml, $p = 0.038$) in the blood relative to the norm. No such changes were observed in patients with ICMP. Regardless of the presence of ICMP, the content of VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻, VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺, VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ cells, VEGF-A, G-CSF in the blood of patients with CHD varied within physiological values, and the number of DEC exceeded the norm (7.26 [5.43; 17.94] × 10⁵/l, $p = 0.039$). The number of VEGFR2⁺ cells and their immunophenotypes in the bone marrow of patients with ICMP did not differ from the parameters in patients with CHD without cardiomyopathy. Prolonged bleeding from the venopuncture area was registered in one CHD patient without cardiomyopathy. **Conclusion.** The development of ICMP is associated with the absence of a compensatory response to atherogenesis in the form of increased mobilization of early EPC from the bone marrow due to the absence of a reaction associated with hyperproduction of SDF-1, MCP-1, GM-CSF, which is characteristic of CHD without cardiomyopathy. The content of EPC, VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ and VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ cells, VEGF-A and G-CSF in the blood in CHD corresponds to physiological values, regardless of the presence of ICMP. The generation of EPC in the bone marrow in ICMP is not impaired.

Keywords: coronary heart disease, cytokines, angiogenesis, hypoxia, endothelial progenitor cells

For citation: Chumakova SP, Urazova OI, Shipulin VM, Denisenko OA, Gladkovskaya MV, Andreev SL, Nevskaya KV, Kolobovnikova YuV. The Role of Angiogenesis Mediators in the Mobilization of Early and Late Endothelial Progenitor Cells from the Bone Marrow in Coronary Heart Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(6):549–559. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12452>

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное, клиническое, контролируемое (случай–контроль) исследование с марта 2019 по июнь 2022 г. с участием 52 больных ИБС, находившихся в кардиохирургическом стационаре: 30 человек, страдающих ИКМП, и 22 человека, не страдающих ИКМП, а также 15 здоровых доноров. У больных ИБС периферическую кровь забирали в день операции до ее проведения, костный мозг — интраоперационно.

Критерии соответствия

Проведено одномоментное, клиническое, контролируемое (случай–контроль) исследование, в которое вошло 52 больных ИБС (86,5% мужчины) со стенокардией напряжения II–IV функционального класса и недостаточностью кровообращения II–III функционального класса по NYHA в возрасте от 48 до 69 лет (табл. 1), находившихся в кардиохирургическом стационаре на этапе обследования перед проведением операции коронарного шунтирования. Все пациенты имели в анамнезе острый инфаркт миокарда и были распределены на две группы:

1) больные ИКМП — 30 человек (27 мужчин и 3 женщины), у которых регистрировались критерии ИКМП (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$, реваскуляризация в анамнезе или показание к таковой, $\geq 75\%$ стеноз ствола левой коронарной артерии или проксимальной части передней нисходящей артерии или $\geq 75\%$ стеноз двух или более эпикардиальных сосудов [12]); 2) больные ИБС без кардиомиопатии — 22 человека (18 мужчин и 4 женщины), у которых также имелись реваскуляризация в анамнезе или показание к таковой и стеноз коронарных сосудов любой локализации $\geq 75\%$, но фракция выброса левого желудочка была $> 40\%$.

Группу контроля составили 15 человек (12 мужчин и 3 женщины), сопоставимых по возрасту с больными в группах исследования, находившихся, по данным профилактического осмотра, в состоянии относительного здоровья, не страдающих сердечно-сосудистой патологией и не предъявляющих жалоб соответствующего или иного характера.

Критериями исключения обследуемых лиц из исследования считали наличие аутоиммунных и опухолевых заболеваний, аллергического процесса в стадии обострения, анемии, хронических инфекций (вирусных гепа-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

Показатель	Больные ИБС		p-value
	без ИКМП	с ИКМП	
Количество больных, n	22	30	—
В том числе:			
• мужчины, n (%)	18 (81,81)	27 (90,00)	0,658
• женщины, n (%)	4 (18,18)	3 (10,00)	0,658
Возраст, лет	64,0 [59,5; 67,0]	61,0 [56,0; 64,0]	0,110
Курение, n (%)	15 (68,18)	12 (40,0)	0,084
Индекс массы тела, кг/м ²	29,65 [26,25; 32,75]	28,00 [26,75; 31,25]	0,530
Функциональный класс стенокардии, n (%):			
• II	4 (18,18)	7 (23,33)	0,916
• III	16 (72,73)	20 (66,67)	0,870
• IV	2 (9,09)	3 (10,00)	0,714
Функциональный класс недостаточности кровообращения (по NYHA), n (%):			
• I	2 (9,09)	2 (6,67)	0,840
• II	9 (40,91)	19 (63,33)	0,187
• III	11 (50,00)	9 (30,00)	0,240
Фракция выброса ЛЖ, %	59,50 [50,25; 67,00]	30,00 [22,00; 36,00]	< 0,001
Конечный систолический индекс ЛЖ, мл/м ²	52,90 [50,20; 56,90]	75,30 [64,30; 82,30]	0,004
Масса миокарда ЛЖ, г	187,5 [142,8; 215,0]	233,5 [222,3; 265,3]	0,001
Гипертоническая болезнь, n (%):			
• I	0	1 (3,3)	0,875
• II	3 (13,6)	5 (16,7)	0,929
• III	18 (81,81)	21 (70,0)	0,517
Дислипидемия, n (%)	20 (90,9)	23 (76,7)	0,332
Концентрация холестерина в крови (достигнута медикаментозно), ммоль/л	3,29 [3,00; 3,70]	4,00 [3,60; 4,80]	0,140
ХНМК, n (%)	13 (59,1)	27 (90,0)	0,023
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (31,82)	2 (6,67)	0,046
Легочные заболевания, n (%)	3 (13,67)	5 (16,67)	0,929

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИКМП — ишемическая кардиомиопатия; ЛЖ — левый желудочек; ХНМК — хронические нарушения мозгового кровообращения; p — уровень статистической значимости различий между группами больных.

титов, сифилиса, ВИЧ-инфекции), проведение курсов иммуномодулирующей терапии или наличие острых инфекционных заболеваний менее чем за 3 нед до исследования, а также отказ пациента от исследования. Все пациенты и здоровые доноры подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии — филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск) и кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск). В исследование были включены больные европеоидного происхождения из Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (39 и 5 соответственно). Формирование группы здоровых доноров производилось на базе ОГАУЗ «Поликлиника № 3» г. Томска из лиц, проживающих в г. Томске.

Продолжительность исследования

Исследование планировалось провести с марта 2019 по май 2021 г., но ввиду пандемии COVID-19 и редкой встречаемости ИКМП проект был продлен еще на 1 год (до июня 2022 г.), в течение которого обследовались преимущественно больные ИКМП.

Описание медицинского вмешательства

Периферическую кровь у больных ИБС обеих групп исследования забирали из кубитальной вены перед операцией коронарного шунтирования, красный костный мозг — интраоперационно, из разреза грудины после выполнения доступа к сердцу путем срединной стернотомии и до подключения аппарата искусственного кровообращения. У здоровых доноров забор периферической крови производили из кубитальной вены утром натощак. Кровь (5 мл) и костный мозг (2 мл) стабилизировали гепарином в дозе 25 Ед/мл.

Больным ИБС проводилось общепринятое и сходное в группах лечение лекарственными средствами: антиангинальная терапия с применением нитратов продолженного действия, бета1-адреноблокаторов, коррекция липидного обмена с использованием статинов и коррекция гемостаза путем назначения антиагрегантов и антикоагулянтов. Доля лиц, принимавших данные препараты, была сопоставимой в группах, за исключением частоты использования блокаторов Ca²⁺-каналов, которые у пациентов с ИКМП не назначались, в отличие от больных ИБС без кардиомиопатии (соответственно 0 и 63,6%; $p < 0,001$), ввиду их негативного влияния на сократимость миокарда, которая при ИКМП снижена вследствие его сократительной дисфункции.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Путем сопоставления содержания ранних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ и поздних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ ЭПК в крови и костном мозге между группами больных ИБС, а также с показателями в крови у здоровых доноров оценивали миграцию этих клеток из костного мозга в кровь. Если отличия по этим параметрам отмечаются между группами больных только в крови при соизмеримых значениях в костном мозге, то нарушена мобилизация ЭПК при сопоставимой генерации клеток в миелоидной ткани; если отличия по па-

раметрам ЭПК обнаруживаются и в крови, и в костном мозге, то нарушена их генерация в миелоидной ткани.

Роль цитокинов в детерминации численности ЭПК в крови изучали путем сравнения концентрации фактора стромальных клеток 1 (SDF-1), фактора роста сосудистого эндотелия А (VEGF-A), моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1), колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и гранулоцитов (G-CSF) в плазме крови больных ИБС обеих групп и у здоровых доноров.

Дополнительные исходы исследования. Оценивали общее содержание VEGFR2⁺ клеток, VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺ и VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ клеток в образцах периферической крови и костного мозга у больных ИБС обеих групп и в крови у здоровых доноров как параметров, демонстрирующих распределение клеток с проангиогенным потенциалом (экспрессируют VEGFR2). Также в крови у больных ИБС обеих групп и здоровых доноров регистрировали содержание десквамированных эндотелиальных клеток с иммунофенотипом CD45⁻CD146⁺ с целью оценки степени деструкции сосудистого эндотелия и интерпретации причин и последствий изменения численности ЭПК в крови.

Методы регистрации исходов

Содержание VEGFR2⁺ клеток и их иммунофенотипов VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ (ранние ЭПК), VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ (поздние ЭПК), VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺ и VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ клетки определяли в цельной гепаринизированной (25 Ед/мл) крови методом проточной цитофлуориметрии с использованием проточного цитометра Accuri C6 (BD Biosciens, США) и с помощью моноклональных антител VEGFR2(KDR; CD309)-Alexa Fluor 647, CD34-PE и CD14-FITC (BD Biosciens, США), а также лизирующего раствора (BD Biosciens, США) согласно инструкциям производителя. Анализ полученных данных осуществляли при помощи программного приложения BD Cell Quest for Mac OS® X (BD Biosciens, США). Содержание VEGFR2⁺ клеток идентифицировали на скаттерограммах в области мононуклеаров (ранние и поздние ЭПК выделяют из мононуклеаров крови [8]) как долю (%) от общего числа мононуклеаров. Далее идентифицированные VEGFR2⁺ клетки распределяли по экспрессии CD34 и CD14 на иммунофенотипы: VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ (ранние ЭПК), VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ (поздние ЭПК), VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺ и VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ клетки, содержание которых выражали в процентах от численности мононуклеаров, при этом сумма процентного содержания четырех иммунофенотипов в совокупности равнялась доле VEGFR2⁺ клеток в крови (рис. 1).

Содержание десквамированных эндотелиальных клеток определяли в цельной гепаринизированной (25 Ед/мл) крови как долю CD45⁻CD146⁺ клеток среди всех анализируемых клеток крови и соотносили с общим количеством лейкоцитов, экспрессирующих CD45⁺ (CD45 — общий лейкоцитарный антиген), выражая десквамированные эндотелиальные клетки в $\times 10^5$ /л. Общее количество лейкоцитов в крови оценивали методом проточной цитометрии с помощью гематологического анализатора XS-1000i (Sysmex Corporation, Япония).

Плазму крови получали путем центрифугирования гепаринизированной (25 Ед/мл) цельной крови при 300 г в течение 10 мин и хранили при температуре -80°C для последующей оценки концентрации фактора стромальных клеток 1 (SDF-1), фактора роста сосудистого эндотелия

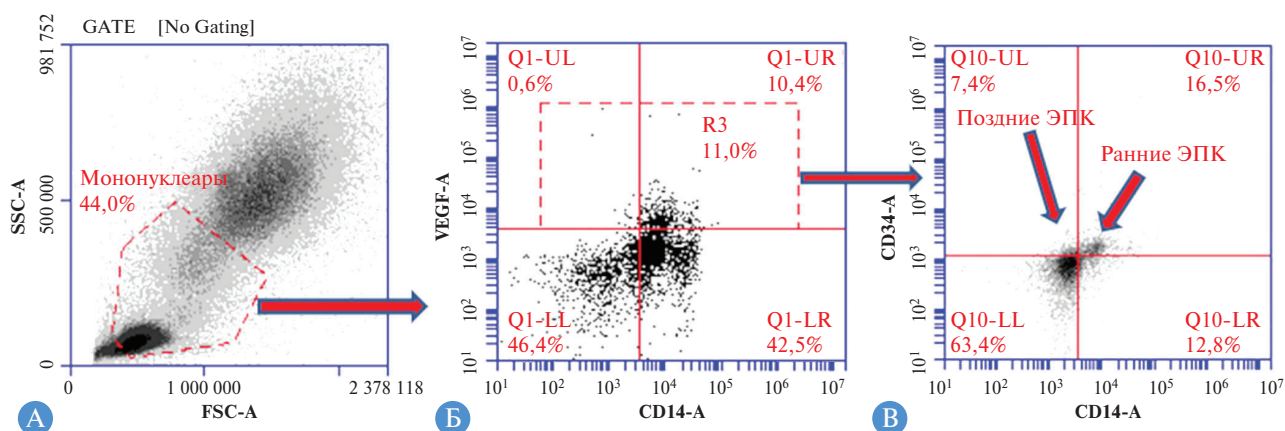


Рис. 1. Алгоритм гейтирования иммунофенотипов VEGFR2⁺ клеток, включая ранние и поздние эндотелиальные прогениторные клетки: А — распределение лейкоцитов крови по фронтальному и боковому светорассеянию; Б — гейтирование мононуклеаров по VEGFR2 и CD14 для оценки экспрессии VEGFR2⁺ клеток; В — гейтирование VEGFR2⁺ клеток по CD34⁺ и CD14⁺ для оценки иммунофенотипов VEGFR2⁺ клеток, включая ранние (VEGFR2⁺ CD34⁺CD14⁺) и поздние (VEGFR2⁺ CD34⁺CD14⁻) эндотелиальные прогениторные клетки

А (VEGF-A), моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1), колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF) и гранулоцитов (G-CSF) методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа с помощью коммерческой тест-системы для мультиплексного анализа Magnetic Luminescence Assay Kit for SDF1, SCF, VEGFA, VEGFB, GM-CSF, G-CSF, FGF1, MCP1 (Cloud-Clone-Corp., США) и автоматизированного анализатора Bio-Plex Protein Assay System (Bio-Rad, США).

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (№ 6175 от 6 ноября 2018 г.). Всеми пациентами и донорами было подписано информированное согласие об участии в исследовании.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica for Windows 10.0. Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25-й и 75-й процентиля. С целью проверки нулевой гипотезы при сравнении зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, при сравнении независимых выборок — критерий Манна–Уитни, применяя поправку Бенджамини–Хохберга для множественного сравнения. Для оценки взаимосвязей между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Результаты статистического анализа считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В течение трех лет больные ИБС, поступающие в кардиохирургический стационар с целью проведения операции коронарного шунтирования и удовлетворяющие критериям включения и исключения, распределялись согласно верифицированному диагнозу на две группы — пациенты с ИКМП и пациенты без ИКМП, средний

возраст которых был сопоставимым между группами (см. табл. 1). Возраст здоровых лиц составил 59,0 [50,0; 65,5] года и не отличался от групп больных (соответственно $p = 0,572$ и $p = 0,318$). Больные ИБС обеих групп также были сопоставимыми по полу, индексу массы тела, доле курящих лиц, функциональному классу стенокардии и недостаточности кровообращения. Однако для пациентов с ИКМП (относительно больных ИБС без кардиомиопатии) было характерным большее значение конечного систолического индекса и меньшее значение фракции выброса левого желудочка (см. табл. 1), поскольку сниженные последней менее 40% было критерием диагностики ИКМП и распределения больных на группы. Более частая встречаемость сахарного диабета 2 типа отмечалась у больных ИБС без кардиомиопатии, а хронических нарушений мозгового кровообращения — у пациентов с ИКМП (см. табл. 1). Доля больных, имевших заболевания легких (пневмофиброз, хроническая обструктивная болезнь легких), была сопоставимой между группами пациентов.

Основные результаты исследования

Анализ полученных данных показал, что содержание ранних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ ЭПК в крови у больных ИБС без кардиомиопатии было повышенным в 3,9 раза относительно показателя здоровых доноров и в 2,4 раза — относительно значений пациентов с ИКМП, у которых численность этих клеток соответствовала норме (табл. 2). Между тем численность поздних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ ЭПК в крови проявляла лишь аналогичные тенденции и варьировала у пациентов обеих групп в пределах физиологических значений (см. табл. 2). Следует отметить, что результаты сравнительного анализа численности поздних ЭПК в крови у больных ИБС без кардиомиопатии до использования поправки на множественное сравнение Бенджамини–Хохберга выявили почти 2-кратное превышение их числа над параметрами здоровых доноров ($p = 0,042$), однако применение указанной поправки трансформировало статистически значимый результат в незначимый при $p < 0,05$ ($p = 0,083$; см. табл. 2). В костном мозге содержание ранних и поздних ЭПК не различалось между группами больных ИБС (см. табл. 2). При этом сравнение численности этих клеток в миелиной ткани относительно крови выявило превышение

миелоидных показателей над гемическими у больных обеих групп исследования, но только для поздних ЭПК. Содержание ранних ЭПК в крови и костном мозге было сопоставимым. Между тем обращала на себя внимание тенденция к превышению уровня ранних ЭПК в крови над их значением в костном мозге у больных ИБС без кардиомиопатии, а у пациентов с ИКМП — напротив, превышение миелоидных значений содержания ранних ЭПК над гемическими (см. табл. 1).

Концентрация SDF-1, MCP-1 и GM-CSF в крови у больных ИБС без кардиомиопатии была повышенной относительно группы здоровых доноров, чего у пациентов с ИКМП не отмечалось (табл. 3). Концентрация VEGFA и G-CSF в крови у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия ИКМП соответствовала таковой у здоровых доноров (см. табл. 3). Статистически значимых различий в концентрации изучаемых медиаторов при их сравнении между группами больных ИБС не отмечалось (см. табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

Показано, что содержание VEGFR2⁺ в крови было повышенным у больных ИБС без кардиомиопатии, а у пациентов с ИКМП соответствовало показателям у здоровых доноров (см. табл. 2). При этом отличий по данному параметру в костном мозге между группами пациентов не отмечалось. Численность VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺ и VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ клеток в крови и костном мозге у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, не отличалась ни между группами пациентов, ни между типами биоматериала, ни по сравнению со здоровыми донорами. При этом иммунофенотип VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ был самым многочисленным из четырех субпопуляций VEGFR2⁺ клеток как в крови, так и в костном мозге (см. табл. 2). Содержание CD45⁻CD146⁺ десквамированных эндотелиальных клеток в крови у больных ИБС превышало их количество у здоровых доноров вне зависимости от наличия ИКМП (см. табл. 2).

Таблица 2. Содержание VEGFR2⁺ клеток и их субпопуляций, включая ранние и поздние эндотелиальные прогениторные клетки, в крови и костном мозге у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, Me [Q₁–Q₃]

Относительное содержание VEGFR2 ⁺ клеток и их субпопуляций	Группа обследуемых лиц		
	ИБС без ИКМП	ИБС с ИКМП	Здоровые доноры
<i>Кровь</i>			
VEGFR2 ⁺ клетки, %	10,00 [8,20; 11,60] <i>p_к = 0,005</i>	7,55 [3,50; 11,00] <i>p_к = 0,460</i> <i>p₂ = 0,274</i>	5,40 [4,30; 6,50]
Ранние ЭПК VEGFR2 ⁺ CD34 ⁺ CD14 ⁺ , %	0,74 [0,46; 1,23] <i>p_к < 0,001</i>	0,31 [0,15; 0,64] <i>p_к = 0,260</i> <i>p₂ = 0,038</i>	0,19 [0,13; 0,32]
Поздние ЭПК VEGFR2 ⁺ CD34 ⁺ CD14 ⁻ , %	0,21 [0,11; 0,55] <i>p_к = 0,083</i>	0,09 [0,04; 0,18] <i>p_к = 0,926</i> <i>p₂ = 0,096</i>	0,11 [0,06; 0,16]
Клетки VEGFR2 ⁺ CD34 ⁻ CD14 ⁺ , %	1,84 [1,14; 3,12] <i>p_к = 0,252</i>	1,70 [0,71; 2,60] <i>p_к = 0,807</i> <i>p₂ = 0,974</i>	1,41 [0,89; 1,83]
Клетки VEGFR2 ⁺ CD34 ⁻ CD14 ⁻ , %	7,08 [4,05; 9,07] <i>p_к = 0,166</i>	6,33 [2,32; 9,17] <i>p_к = 0,463</i> <i>p₂ = 0,792</i>	4,10 [3,26; 4,70]
<i>Костный мозг</i>			
VEGFR2 ⁺ клетки, %	7,50 [5,10; 14,40] <i>p₁ = 0,153</i>	6,85 [4,10; 8,30] <i>p₁ = 0,833</i> <i>p₂ = 0,325</i>	—
Ранние ЭПК VEGFR2 ⁺ CD34 ⁺ CD14 ⁺ , %	0,58 [0,48; 1,36] <i>p₁ = 0,530</i>	0,57 [0,45; 0,98] <i>p₁ = 0,234</i> <i>p₂ = 0,546</i>	—
Поздние ЭПК VEGFR2 ⁺ CD34 ⁺ CD14 ⁻ , %	0,33 [0,10; 0,90] <i>p₁ = 0,047</i>	0,41 [0,10; 0,46] <i>p₁ = 0,049</i> <i>p₂ = 0,644</i>	—
Клетки VEGFR2 ⁺ CD34 ⁻ CD14 ⁺ , %	1,05 [0,33; 2,00] <i>p₁ = 0,272</i>	0,87 [0,76; 1,09] <i>p₁ = 0,374</i> <i>p₂ = 0,915</i>	—
Клетки VEGFR2 ⁺ CD34 ⁻ CD14 ⁻ , %	5,98 [2,28; 11,39] <i>p₁ = 0,790</i>	5,24 [2,60; 6,24] <i>p₁ = 0,953</i> <i>p₂ = 0,649</i>	—

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИКМП — ишемическая кардиомиопатия; *p_к* — уровень статистической значимости различий показателей по сравнению со здоровыми донорами; *p₁* — по сравнению с кровью у соответствующей группы больных; *p₂* — по сравнению с больными ИБС без кардиомиопатии.

Таблица 3. Концентрация медиаторов ангиогенеза и десквамированных эндотелиальных клеток в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией, $Me [Q_1-Q_3]$

Концентрация цитокинов в крови	Группа обследуемых лиц		
	ИБС без ИКМП	ИБС с ИКМП	Здоровые доноры
SDF-1, пг/мл	60,00 [50,00; 81,00] $p_k = 0,041$	49,00 [37,00; 56,00] $p_k = 0,174$ $p_2 = 0,760$	30,00 [5,00; 45,00]
VEGF-A, пг/мл	3,00 [2,00; 4,50] $p_k = 0,688$	3,00 [2,00; 4,67] $p_k = 0,930$ $p_2 = 0,869$	2,59 [0,49; 4,83]
MCP-1, пг/мл	223,0 [180,0; 297,0] $p_k = 0,046$	202,5 [170,5; 249,75] $p_k = 0,098$ $p_2 = 1,000$	175,1 [140,0; 204,0]
GM-CSF, пг/мл	2,10 [1,45; 3,40] $p_k = 0,038$	1,48 [1,16; 2,00] $p_k = 0,138$ $p_2 = 0,236$	0,96 [0,46; 1,41]
G-CSF, пг/мл	1,74 [1,40; 3,80] $p_k = 0,465$	1,69 [1,00; 2,20] $p_k = 0,469$ $p_2 = 0,528$	1,00 [0,32; 3,51]
ДЭК, $\times 10^5$ /л	7,25 [6,80; 7,47] $p_k = 0,039$	7,26 [5,43; 17,94] $p_k = 0,038$ $p_2 = 0,260$	5,12 [3,73; 5,84]

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИКМП — ишемическая кардиомиопатия; ДЭК — десквамированные эндотелиальные клетки.

555

Анализ взаимосвязей между содержанием различных цитокинов в крови у больных ИБС объединенной выборки (пациенты, страдающие и не страдающие ИКМП в совокупности) показал положительную корреляцию плазменной концентрации SDF-1 и G-CSF ($r = 0,74$; $p < 0,05$) и содержания обоих медиаторов с уровнем GM-CSF (соответственно $r = 0,55$; $p < 0,01$, и $r = 0,46$; $p < 0,05$) и VEGF-A (соответственно $r = 0,80$; $p < 0,001$, и $r = 0,84$; $p < 0,001$). Наряду с этим в крови содержание VEGF-A было позитивно взаимосвязанным с концентрацией MCP-1 ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Примечательно, что корреляционных связей между концентрацией цитокинов и численностью VEGFR2⁺ клеток и их субпопуляциями в крови выявлено не было. При этом содержание VEGFR2⁺ клеток в крови оказалось положительно взаимосвязанным с количеством ранних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ ЭПК ($r = 0,54$; $p < 0,01$), долей VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ и VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ клеток (соответственно $r = 0,77$; $p < 0,01$, и $r = 0,93$; $p < 0,001$), но не с уровнем поздних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ ЭПК.

Нежелательные явления

В ходе обследования у одного больного из группы ИБС без кардиомиопатии было зарегистрировано незначительное пролонгированное кровотечение из области венопункции.

Обсуждение

Согласно полученным данным, у больных ИБС без кардиомиопатии в крови было повышенным содержание ранних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ ЭПК при аналогичной тенденции со стороны количества поздних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ ЭПК, чего у пациентов с ИКМП не отмечалось (см. табл. 2). Данный факт свидетельствует об усиленном привлечении ЭПК с репара-

тивным потенциалом из костного мозга в кровь при ИБС без кардиомиопатии, что является компенсаторной реакцией при атерогенезе и, очевидно, обеспечивает репаративный ангиогенез и формирование коллатералей. Ранние ЭПК способны паракринным образом стимулировать выживаемость зрелых эндотелиоцитов и дифференцировку их предшественников, секретируя проангиогенные факторы (VEGF, ангиопоэтин и др.), а также *in vitro* дифференцироваться в эндотелиоциты при культивировании в «эндотелиальных условиях» (гипоксия, VEGF и др.). Поздние ЭПК могут не только дифференцироваться в эндотелиоциты, но и формировать тубулярные структуры, участвуя в васкулогенезе [8, 9]. У пациентов с ИКМП компенсаторная активация мобилизации ЭПК, по всей видимости, не реализуется: содержание и ранних, и поздних ЭПК в крови сохранялось на физиологическом уровне (см. табл. 2). При этом отсутствие накопления ЭПК в крови при ИКМП нельзя объяснить их усиленной миграцией в ткани и эффективным участием в ангиогенезе, поскольку степень деструкции эндотелия (по содержанию десквамированных эндотелиальных клеток) была повышенной и сопоставимой с таковой у больных ИБС без кардиомиопатии (см. табл. 3), а не меньшей, как следовало бы ожидать при активации хоуминга ЭПК. Очевидно, физиологический уровень ЭПК в крови при ИКМП недостаточен для репарации коронарных сосудов в условиях атеросклероза, что, вероятно, способствует более выраженной, чем при ИБС без кардиомиопатии, ишемии миокарда и развитию его сократительной дисфункции. При этом ранние ЭПК играют ведущую роль в ангиогенезе при ИБС ($p < 0,05$), участие поздних ЭПК менее значимо и может быть принято за истину при только при уровне статистической значимости $p < 0,10$ (см. табл. 2).

Содержание клеток с иммунофенотипами VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ и VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ в крови у больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП

проявляло тенденцию к увеличению, но не достигало достоверных различий с нормой (см. табл. 2). Клетки с фенотипом VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ нельзя считать тождественными негемопоэтическим прогениторным эндотелиальным клеткам, которые происходят из стволовых клеток в сосудистой стенке корня аорты [13], поскольку VEGFR2-рецептор экспрессируется и на зрелых эндотелиоцитах, и на некоторых лейкоцитах, включая нейтрофилы [14] и лимфоциты [15]. Несмотря на то что стратегия гейтирования исключала область гранулоцитов, некоторые клетки все же могли попасть в анализ. Кроме того, активированные лимфоциты (и CD4⁺, и CD8⁺, и Foxp3⁺) способны экспрессировать VEGFR2, особенно в составе инфильтрата при опухолевом процессе [15]. В связи с этим популяция VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ самая многочисленная, вероятно, потому, что включает в себя несколько видов клеток. Учитывая факт экспрессии VEGFR2-рецептора на лейкоцитах, обнаружение клеток с иммунофенотипом VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺ у больных ИБС и здоровых доноров, очевидно, связано с экспрессией на моноцитах VEGFR2-рецептора, благодаря чему они тоже способны участвовать в ангиогенезе, однако направленность этого процесса не уточняется. В частности, V. Genkel et al. (2022) установили, что при развитии даже субклинического атеросклероза уменьшается содержание VEGFR2⁺ нейтрофилов в крови, которые, как предполагают авторы, мигрируют в бляшку и, стимулируя в ней ангиогенез, оказывают проатерогенное действие [14]. В этой связи VEGFR2⁺ моноциты (VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺) могут оказывать как аналогичное проатерогенное действие, так и репаративное влияние на эндотелий, что предстоит еще выяснить. Тем не менее по данным настоящего исследования значимая роль этой популяции клеток в патогенезе ИБС в целом и ИКМП в частности отсутствует (см. табл. 2). Накопление в крови у больных ИБС без кардиомиопатии VEGFR2⁺ клеток, по всей видимости, обусловлено суммацией позитивных тенденций каждого иммунофенотипа и коррелирует с количеством клеток трех иммунофенотипов VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺, VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁺ и VEGFR2⁺CD34⁻CD14⁻ (см. выше), кроме VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁻ как самого малочисленного (см. табл. 2).

Сравнительный анализ общего содержания VEGFR2⁺ клеток и их иммунофенотипов в костном мозге у больных ИБС отличий между группами пациентов не выявил (см. табл. 2). В совокупности с аккумуляцией ранних ЭПК в крови у больных ИБС без кардиомиопатии это свидетельствует о том, что у данных пациентов усилена мобилизация ранних ЭПК из костного мозга в кровь, а не их генерация в миелоидной ткани. Следовательно, при ИКМП усиленное привлечение ранних ЭПК в кровь не отмечается по причине нарушения их мобилизации, но образование этих клеток в костном мозге при ИКМП не нарушено. Важно отметить, что сопоставление численности изучаемых клеток в крови и костном мозге у больных ИБС установило превышение миелоидного показателя над гемическим только для содержания поздних ЭПК, что соответствует данным об их генерации в костном мозге [8].

Центральным регулятором ангиогенеза является HIF-1, поскольку усиливает транскрипцию генов нескольких проангиогенных белков (SDF-1, VEGF, PDGFB, ангиопоэтина-1 и -2) и их рецепторов [16], благодаря чему препятствует ишемическому повреждению миокарда [17]. Согласно ранее опубликованным данным, у больных ИКМП (в отличие от больных ИБС без кардио-

миопатии) обнаруживается дефицит HIF-1 α в крови [18, 19]. Это, вероятно, определяет отсутствие компенсаторной гиперпродукции SDF-1 при гипоксии, а также влияет на секрецию MCP-1 и GM-CSF. Концентрация SDF-1, MCP-1 и GM-CSF в крови у больных ИБС без кардиомиопатии была повышенной относительно группы здоровых доноров, у пациентов с ИКМП этого не отмечалось (см. табл. 3). Известно, что накопление SDF-1 в плазме стимулирует мобилизацию CXCR4⁺ клеток из костного мозга, включая гемопоэтические стволовые клетки и ЭПК, которые экспрессируют CXCR4 как рецептор к SDF-1. Взаимодействие SDF-1 и CXCR4 также активирует привлечение и удержание стволовых клеток в ишемизированных областях [9, 20, 21]. Другой хемоаттрактант MCP-1, активируя после взаимодействия с CCR2 пути p42/44ERK1/2, p38 MAPK и JNK1 [22], не только приводит к миграции из костного мозга в кровь моноцитов [23], но и дозозависимо стимулирует мобилизацию ЭПК [10]. Кроме того, MCP-1 обеспечивает прикрепление моноцитарных ЭПК к поврежденному эндотелию, что сопровождается дифференцировкой их в клетки, экспрессирующие эндотелиальные маркеры (Tie2, CD31, VE-кадгерин), и ингибированием гиперплазии интимы сосудов [10, 23]. Между тем GM-CSF оказывает на ЭПК прямую пролиферативный эффект, опосредованный сигнальными путями PI3R/Akt, JNK, ERK и приводящий к активации циклина D1 и E [24]. Также GM-CSF, являясь многолинейным гемопоэтином, стимулирует пролиферацию и дифференцировку миелоидных клеток-предшественниц, участвуя и в моноцитопоэзе [25]. При этом MCP-1 и GM-CSF являются медиаторами воспаления [22, 25], и их физиологический уровень в крови согласуется с другими признаками иммуносупрессии при ИКМП (избыток интерлейкина-10 и недостаток M-CSF в крови [19]), которая, вероятно, замедляет развитие сахарного диабета при ИКМП и объясняет его более редкую встречаемость, чем у больных ИБС без кардиомиопатии (см. выше). Интегрируя данные литературы с результатами настоящего исследования, можно заключить, что при ИКМП отсутствие накопления ЭПК в крови связано, по всей вероятности, с недостаточным ответом клеток на гипоксию (SDF-1 и HIF-1 α) и слабой выраженностью воспалительной реакции (по MCP-1 и GM-CSF) при наличии атеросклеротического процесса. Анергия медиаторного ответа при ИКМП, очевидно, затрудняет мобилизацию ЭПК в кровь под действием хемоаттрактантов SDF-1 и MCP-1 и, возможно, ограничивает их пролиферативную активность с участием GM-CSF.

Несмотря на сопоставимость концентрации VEGF-A и G-CSF в крови между группами больных ИБС и ее ответствие их физиологическому уровню (см. табл. 3), по-видимому, эти цитокины тоже вовлечены в регуляцию ангиогенеза, что подтверждается наличием трех положительных корреляций их плазменного уровня с большинством изучаемых индукторов ангиогенеза (см. выше). Показано, что G-CSF-индуцированная мобилизация ЭПК связана с увеличением в циркуляции числа нейтрофилов, высвобождающих VEGF, и стимуляцией мобилизации гемопоэтических стволовых клеток посредством костномозговых нейтрофилов, секретирующих эластазу и катепсин G [9]. Синтез VEGF-A может быть индуцирован MCP-1 [11], что согласуется с обнаруженной в настоящем исследовании положительной связью этих показателей (см. выше). В свою очередь, VEGF-A взаимодействует с VEGFR1 и VEGFR2, стимулируя пролиферацию и дифференциацию ЭПК в эндотелиальные клетки, образова-

ние тубулярных структур и повышение проницаемости сосудистой стенки [26, 27]. Учитывая, что при гипоксии возрастает экспрессия VEGFR1 [26], который является рецептором-ловушкой для VEGF-A и способен ингибировать ангиогенез [27], VEGF-A у пациентов с ИКМП может или не синтезироваться в избытке ввиду неадекватной реакции организма на гипоксию (дефицит HIF-1 α [18]), или синтезируемый VEGF-A может оказаться связанным с VEGFR1. Между тем ожидаемая корреляция между содержанием цитокинов и ранних/поздних ЭПК в крови не была зарегистрирована, очевидно, по причине многообразия потенцирующих друг друга эффектов изучаемых медиаторов ангиогенеза. Это могло привести к нелинейным зависимостям между их концентрацией и численностью ЭПК в крови, притом что коэффициент корреляции выявляет лишь линейную взаимосвязь.

Ограничения исследования

Результаты проведенного исследования могут быть ограничены клиническим статусом больных, поскольку полученные данные справедливы для больных ИБС с гемодинамически значимым многососудистым поражением магистральных коронарных артерий, которое требует проведения коронарного шунтирования, и перенесших инфаркт миокарда. Ввиду этого у пациентов в начальной стадии ИБС с только формирующейся ИКМП установленные в настоящем исследовании отличия могут еще не обнаруживаться, что требует дальнейших исследований. Не исключено, что ограничения могут касаться региона проживания и национальной принадлежности больных ИБС, так как результаты получены для лиц европеоидного происхождения, проживающих преимущественно в Сибирском федеральном округе. Следует отметить ограниченный объем выборки больных ИБС. Последующее накопление данных, возможно, позволит получить достоверные различия для содержания поздних ЭПК в крови у больных ИБС без кардиомиопатии по сравнению со здоровыми донорами.

Заключение

Таким образом, развитие ИБС без кардиомиопатии характеризуется компенсаторным (в ответ на атеросклеротическое повреждение сосудов и повышенную десквамацию эндотелия) усилением мобилизации ранних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ ЭПК из костного мозга в кровь в условиях избытка SDF-1 и MCP-1 в кровотоке и, возможно, усилением пролиферативного потенциала этих клеток вследствие профицита GM-CSF в крови. Формирование ИКМП ассоциировано с анергией проангиогенного медиаторного ответа, проявляющейся физиологическим уровнем SDF-1, MCP-1 и GM-CSF в крови, что препятствует усиленной мобилизации ранних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺

ЭПК в кровотоке при наличии повышенной десквамации эндотелия, однако их генерация в костном мозге при ИКМП не нарушена. Субпопуляционный состав и общая численность VEGFR2⁺ клеток в костном мозге при ИКМП соответствуют таковым при ИБС без кардиомиопатии. При этом реактивность пула ранних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ ЭПК при ИБС без кардиомиопатии значимо выше, чем поздних VEGFR2⁺CD34⁺CD14⁺ ЭПК, численность которых при ИБС соответствует норме вне зависимости от наличия ИКМП. Непосредственная роль VEGF-A и G-CSF в дисрегуляции ангиогенеза при ИКМП не подтверждается ввиду их физиологических значений у больных ИБС, как страдающих, так и не страдающих ИКМП, но данные цитокины взаимосвязаны с концентрацией SDF-1 и MCP-1 и GM-CSF в крови. Полученные результаты в дальнейшем позволят разработать патогенетически обоснованную цитокиновую и/или клеточную терапию данного заболевания путем стимуляции ангиогенеза, замедлив прогрессирование ИКМП и повысив качество жизни больных.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20038 (<https://rscf.ru/project/22-25-20038/>) и средств Администрации Томской области.

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

Участие авторов. С.П. Чумакова — разработка дизайна исследования, статистическая обработка результатов исследования, их интерпретация, анализ литературы, написание текста рукописи; О.И. Уразова — материально-техническое обеспечение проведения лабораторных исследований, интерпретация результатов, утверждение текста рукописи; В.М. Шипулин — консультирование членов научной группы по вопросам планирования дизайна исследования и интерпретации результатов; О.А. Денисенко — выполнение проточной цитофлуориметрии, анализ результатов; М.В. Гладковская — подготовка биоматериала, выполнение иммуноферментного анализа; С.Л. Андреев — взаимодействие с пациентами, обеспечение клинического материала, интерпретация результатов; К.В. Невская — выполнение проточной цитофлуориметрии, анализ результатов; Ю.В. Колобовникова — материально-техническое обеспечение проведения лабораторных исследований, интерпретация результатов. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, et al. Ischemic cardiomyopathy and heart failure after acute myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(10):1505–1515. doi: <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01766-6>
2. Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л., и др. Современные клинико-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор) // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* — 2021. — Т. 36. — № 1. — С. 20–29. [Shipulin VM, Pryakhin AS, Andreev SL, et al. Modern clinical and fundamental aspects in the diagnosis and treatment of patients with ischemic cardiomyopathy (Review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(1):20–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29>

3. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):177–191. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.696>
4. Dang H, Ye Y, Zhao X, et al. Identification of candidate genes in ischemic cardiomyopathy by gene expression omnibus database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):320. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01596-w>
5. Argunova Y, Belik E, Gruzdeva O, et al. Effects of Physical Rehabilitation on the Dynamics of the Markers of Endothelial Function in Patients Undergoing Elective Coronary Bypass Surgery. *J Pers Med.* 2022;12(3):471. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12030471>
6. Poston RN. Atherosclerosis: integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: a review. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2019;8(2):51–61. doi: <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000172>
7. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических заболеваний // *Казанский медицинский журнал.* — 2015. — Т. 96. — № 4. — С. 659–665. [Mel'nikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan Medical Journal.* 2015;96(4):659–665. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-65>
8. Chopra H, Hung MK, Kwong DL, et al. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. *Stem Cells Intl.* 2018;2018:9847015. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9847015>
9. Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* — 2021. — Т. 36. — № 2. — С. 23–29. [Denisenko OA, Chumakova SP, Urazova OI. Endothelial progenitor cells: origin and role in angiogenesis in cardiovascular diseases. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(2):23–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29>
10. Fujiyama S, Amano K, Uehira K, et al. Bone marrow monocyte lineage cells adhere on injured endothelium in a monocyte chemoattractant protein-1 – dependent manner and accelerate reendothelialization as endothelial progenitor cells. *Circ Res.* 2003;93(10):980–989. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000099245.08637.CE>
11. Zhao H-Y, Zhu Y-P, Wen Y, et al. MCP-1 facilitates VEGF production by removing miR-374b-5p blocking of VEGF mRNA translation. *Biochem Pharmacol.* 2022;206:115334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115334>
12. Felker GM, Shaw GM, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):208–210. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01738-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01738-7)
13. Van Kuijk K, Kuppe C, Betsholtz C, et al. Heterogeneity and plasticity in healthy and atherosclerotic vasculature explored by single-cell sequencing. *Cardiovasc Res.* 2019;115(12):1705–1715. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz185>
14. Genkel V, Dolgushin I, Baturina I, et al. Associations between Circulating VEGFR2hi-Neutrophils and Carotid Plaque Burden in Patients Aged 40–64 without Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Immunol Res.* 2022;2022:1539935. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/1539935>
15. Kaira K, Imai H, Kawasaki T, et al. Potential of VEGFR2 expression as a predictive marker of PD-1 blockade in patients with advanced NSCLC. *Oncol Rep.* 2022;48(6):214. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2022.8429>
16. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. *Biomed Res Int.* 2015;2015:549412. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/549412>
17. Sun J, Shen H, Shao L, et al. HIF-1 α overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):373. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01881-7>
18. Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И., и др. Ишемическая кардиомиопатия: моноциты крови и медиаторы их дифференциации // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2019. — Т. 74. — № 6. — С. 396–404. [Chumakova SP, Shipulin VM, Urazova OI, et al. Ischemic cardiomyopathy: blood monocytes and mediators of their differentiation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2019;74(6):396–404. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1185>
19. Чумакова С.П., Уразова О.И., Денисенко О.А., и др. Цитокины в механизмах регуляции моноцитопоэза при ишемической болезни сердца // *Гематология и трансфузиология.* — 2022. — Т. 67. — № 4. — С. 511–524. [Chumakova SP, Urazova OI, Denisenko OA, et al. Cytokines in the mechanisms of regulation of monocytopoiesis in ischemic heart disease. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2022;67(4):511–524. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-511-524>
20. Dimova I, Karthik S, Makanya A, et al. SDF-1/CXCR4 signalling is involved in blood vessel growth and remodelling by intussusception. *J Cell Mol Med.* 2019;23(6):3916–3926. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14269>
21. Wang X, Jiang H, Guo L, et al. SDF-1 secreted by mesenchymal stem cells promotes the migration of endothelial progenitor cells via CXCR4/PI3K/AKT pathway. *J Mol Histol.* 2021;52(6):1155–1164. doi: <https://doi.org/10.1007/s10735-021-10008-y>
22. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;101(PtB):107598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>
23. Niu J, Wang K, Zhelyabovska O. MCP-1-induced protein promotes endothelial-like and angiogenic properties in human bone marrow monocytic cells. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;347(2):288–297. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.113.207316>
24. Qiu C, Xie Q, Zhang D. GM-CSF induces cyclin D1 expression and proliferation of endothelial progenitor cells via PI3K and MAPK signaling. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(3):784–795. doi: <https://doi.org/10.1159/000358652>
25. Hamilton JA. GM-CSF-Dependent Inflammatory Pathways. *Front Immunol.* 2019;10:2055. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02055>
26. Laakkonen JP, Lähteenvuo J, Jauhiainen S, et al. Beyond endothelial cells: Vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. *Vascul Pharmacol.* 2019;112:91–101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.005>
27. Zhou Y, Zhu X, Cui H, et al. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:738325. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.738325>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чумакова Светлана Петровна, д.м.н., доцент [Svetlana P. Chumakova, MD, PhD, Associate Professor];
адрес: 634034, Томск, ул. Учебная, д. 39 [address: 39 Uchebnaya str., 634034, Tomsk, Russia];
e-mail: chumakova_S@mail.ru, **SPIN-код:** 7536-2834, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Уразова Ольга Ивановна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Olga I. Urazova, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** urazova72@yandex.ru, **SPIN-код:** 9696-4110,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Шипулин Владимир Митрофанович, д.м.н., профессор [*Vladimir M. Shipulin*, MD, PhD, Professor];
e-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru, SPIN-код: 3867-5360, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1956-0692>

Денисенко Ольга Анатольевна, соискатель [*Olga A. Denisenko*, Applicant]; e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru,
SPIN-код: 3709-1493, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4524-8491>

Гладковская Маргарита Вадимовна, аспирант [*Margarita V. Gladkovskaya*, PhD Student];
e-mail: gladkovskay0@gmail.com, SPIN-код: 9186-1369, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1163-3439>

Андреев Сергей Леонидович, к.м.н. [*Sergey L. Andreev*, MD, PhD]; e-mail: anselen@rambler.ru, SPIN-код: 9070-7592,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4049-8715>

Невская Ксения Владимировна, к.м.н. [*Ksenia V. Nevskaya*, MD, PhD]; e-mail: nevskayaksenia@gmail.com,
SPIN-код: 1405-0472, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1659-8812>

Колобовникова Юлия Владимировна, д.м.н., доцент [*Yulia V. Kolobovnikova*, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru, SPIN-код: 3638-1577, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

О.В. Жукова¹, Н.Л. Шимановский¹, В.В. Береговых²

¹Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова,
Москва, Российская Федерация

²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

Межлекарственные взаимодействия при лечении хронической сердечной недостаточности: анализ клинических рекомендаций

Обоснование. По данным российских эпидемиологических исследований распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции высока и составляет 7–10%. Терапия любого заболевания, а в особенности хронического сопряжена с назначением лекарственных препаратов. По мере развития доказательной медицины и внедрения ее достижений в реальную клиническую практику во всем мире отмечается рост количества назначаемых препаратов. Этим объясняется высокая актуальность проблемы межлекарственного взаимодействия. **Цель исследования** — анализ межлекарственных взаимодействий препаратов, рекомендованных к назначению пациентам, страдающим ХСН. **Методы.** На основании клинических рекомендаций (КР) был проведен анализ всех возможных межлекарственных взаимодействий рекомендуемых лекарственных препаратов (ЛП). Информация о потенциальных взаимодействиях ЛП получена на специализированном сайте Drugs.com. Know more. Be sure (<https://www.drugs.com/interaction/list/>). **Результаты.** Ингибиторы АПФ/АРАП/валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокаторы и альдостерона антагонисты рекомендованы в составе комбинированной терапии для лечения, согласно КР, всем пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью (функциональные классы II–IV) и сниженной фракцией выброса левого желудочка < 40%. Амiodарон, верапамил и дилтиазем относятся к ЛП, не рекомендованным к использованию у пациентов с диагнозом «тяжелая ХСН». Также к нерекондуемым ЛП при ХСН относятся, согласно КР, ингибиторы ГМГ-КоА редуцтазы (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин), прямые ингибиторы ренина (алискирен), ингибиторы ЦОГ-2 (парекоксиб, полмакоксиб, цецекоксиб, эторикоксиб). Для ингибиторов АПФ не выявлено отрицательного эффекта от взаимодействия с бета-блокаторами. Данная комбинация широко распространена и рекомендована КР. По типу Major для ингибиторов АПФ с ЛП, показанными к применению при ХСН, согласно КР, выявлено четыре потенциальных взаимодействия: с валсартаном/сакубитрилом; антагонистами рецепторов ангиотензина II; с антагонистом альдостерона (спиронолактоном); с петлевыми и тиазидными диуретиками. Поэтому назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II проводится при неэффективности стартовой терапии ингибиторами АПФ, при смене тактики лечения. Данные ЛП не используются в комбинации друг с другом из-за риска гиперкалиемии. Назначение и применение диуретиков при приеме ингибиторов АПФ должно контролироваться врачом также из-за риска гиперкалиемии. По типу Moderate для ингибиторов АПФ с ЛП из КР установлено потенциальное взаимодействие с дапаглицлозином, эплереноном, сердечными гликозидами и гепарином. Для бета-блокаторов не выявлено ни одного потенциального взаимодействия по типу Major с ЛП, согласно КР. Особого внимания требуют комбинации с дапаглицлозином, петлевыми и тиазидными диуретиками, сердечными гликозидами, спиронолактоном и ивабрадином. Рекомендуется избегать комбинации бета-блокаторов с валсартаном. Из рекомендованных антагонистов рецепторов ангиотензина II не выявлено риска потенциальных взаимодействий с бета-блокаторами для кандесартана и лозартана.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации, межлекарственное взаимодействие

Для цитирования: Жукова О.В., Шимановский Н.Л., Береговых В.В. Межлекарственные взаимодействия при лечении хронической сердечной недостаточности: анализ клинических рекомендаций. Вестник РАМН. 2023;78(6):560–567. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17889>

Обоснование

В 1997 г. сердечная недостаточность была объявлена новой эпидемией [1, 2]. По данным российских эпидемиологических исследований распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции высока и составляет 7–10% [3].

Сердечная недостаточность — основная причина госпитализации людей старше 65 лет [4]. Около половины повторных госпитализаций связана с сопутствующими заболеваниями, приемом нескольких лекарственных препаратов и инвалидностью, связанной с сердечной недостаточностью [5]. Прогноз сердечной недостаточности хуже, чем у многих форм рака [6]. Ведение таких больных — сложная задача, поскольку это состояние имеет

множество причин и проявлений — от снижения качества жизни до регулярных госпитализаций, сердечных приступов и преждевременной смерти.

Очевидно, что необходим индивидуальный подход к пациенту, при котором адаптируются рекомендации и лечение, включая медикаментозное, диета, физические упражнения, кардиостимуляторы и сердечная ресинхронизирующая терапия, основываясь на раннем прогнозировании риска неблагоприятных исходов. Прогнозы показывают, что число пациентов, живущих с сердечной недостаточностью, к 2030 г. увеличится на 46% из-за старения населения и нездорового образа жизни, поэтому важно, чтобы мы действовали сейчас [7].

Терапия любого заболевания, а в особенности хронического сопряжена с назначением лекарственных препаратов

(ЛП). По мере развития доказательной медицины и внедрения ее достижений в реальную клиническую практику во всем мире отмечается рост количества назначаемых препаратов. Этим объясняется высокая актуальность проблемы межлекарственного взаимодействия [8–10].

По данным исследования REPOSI (Италия, 2008 г.), наибольшее количество назначений ЛП было выявлено у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью в комплексе с другими заболеваниями, > 8 ЛП [11]. Увеличение количества применяемых ЛП приводит к межлекарственным взаимодействиям, которые зачастую не учитываются в реальной клинической практике и, как следствие, снижают эффективность и безопасность терапии.

Алгоритмы ведения больного, диагностики и выбора фармакотерапии устанавливаются клиническими рекомендациями. Рекомендации содержат логическую структуру действий врача с использованием эффективных методов диагностики и лечения, выбор которых определяется индивидуальными особенностями течения болезни. Нормативное определение понятия «клинические рекомендации» установлено Федеральным законом от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ.

Цель исследования — анализ межлекарственных взаимодействий ЛП, рекомендованных к назначению пациентам, страдающим ХСН.

Методы

На основании клинических рекомендаций (КР) был проведен анализ всех возможных межлекарственных вза-

имодействий рекомендуемых ЛП [12]. Информация о потенциальных взаимодействиях ЛП получена на специализированном сайте Drugs.com.Knowmore.Besure (<https://www.drugs.com/interaction/list/>). К нежелательным взаимодействиям (major interaction) относятся клинически высокозначимые взаимодействия ЛП (комбинации), которых стоит избегать (случаи, при которых риск взаимодействия превосходит пользу от назначения). К умеренным (moderate interaction) лекарственным взаимодействиям относятся комбинации, которых обычно стоит избегать (использование оправдано лишь при особых обстоятельствах), к минимально клинически значимым — комбинации, при назначении которых целесообразно оценить риск и рассмотреть альтернативный ЛП во избежание риска взаимодействия, назначение оправдано лишь при проведении мониторинга.

Результаты

Согласно отечественным РК, лекарственные взаимодействия ингибиторов АПФ, требующие особого внимания, включают следующие ЛП: калийсберегающие диуретики; альдостерона антагонисты (спиронолактон, эплеренон); терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА); нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), сульфаметоксазол + триметоприм, заменители поваренной соли с высоким содержанием калия [12].

Всем пациентам с ХСН независимо от функционального класса показано назначение ингибиторов АПФ

O.V. Zhukova¹, N.L. Shimanovsky¹, V.V. Beregovykh²

¹Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russian Federation

²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Drug Interactions in the Treatment of Chronic Heart Failure: Analysis of Clinical Guidelines

Background. According to Russian epidemiological studies, the prevalence of chronic heart failure (CHF) in the general population is high and amounts to 7–10%. Therapy of any disease, and especially chronic disease, is associated with the prescription of drugs. With the development of evidence-based medicine and implementation of its achievements in real clinical practice all over the world there is an increase in the number of prescribed drugs. This explains the high relevance of the problem of drug-drug interactions. **Aims** — analysis of interactions of drugs recommended for prescription to patients suffering from CHF. **Methods.** Based on the Clinical Guidelines (CG), all possible interdrug interactions of recommended medicinal products were analysed. Information on potential drug-drug interactions was obtained from the specialised website Drugs.com. Know more. Be sure (<https://www.drugs.com/interactions/list/>). **Results.** ACE inhibitors / ARA II / valsartan+sacubitril, beta-adrenoblockers and aldosterone antagonists are recommended as part of combination therapy for treatment according to CG for all patients with symptomatic heart failure (class II–IV) and reduced LV ejection fraction < 40%. Amiodarone, verapamil and diltiazem are among the drugs not recommended for use in patients with the diagnosis of CHF. Also, according to clinical guidelines, HMG-CoA reductase inhibitors (atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin), direct renin inhibitors (heparin), COX-2 inhibitors (parecoxib, polmacoxib, celecoxib, etoricoxib) are among the unrecommended drugs in chronic heart failure. For ACE inhibitors, no adverse effects from interaction with beta-blockers have been identified. This combination is widely used and recommended by the CG. According to the “Major” type for ACE inhibitors with drugs indicated for use in CHF according to CG, 4 potential interactions were identified: with valsartan-sacubitril; angiotensin II receptor antagonists; with aldosterone antagonist (spironolactone); with loop and thiazide diuretics. Therefore, the appointment of angiotensin II receptor antagonists is carried out in case of ineffectiveness of initial therapy with ACE inhibitors, when changing the treatment tactics. These drugs are not used in combination with each other due to the risk of hyperkalemia. The prescription and use of diuretics while taking ACE inhibitors should be controlled by a physician also due to the risk of hyperglycaemia. In Moderate type, potential interactions with dapagliflozin, eplerenone, cardiac glycosides and heparin have been identified for ACE inhibitors. For beta-blockers, no potential Major-type interactions were identified with drugs from CG. Combinations with dapagliflozin, loop and thiazide diuretics, cardiac glycosides, spironolactone and ivabradine require special attention. It is recommended to avoid the combination of beta-blockers with valsartan. Of the recommended angiotensin II receptor antagonists, no risk of potential interactions with beta-blockers has been identified for candesartan and losartan.

Keywords: chronic heart failure, clinical guidelines, drug-drug interactions

For citation: Zhukova OV, Shimanovsky NL, Beregovykh VV. Drug Interactions in the Treatment of Chronic Heart Failure: Analysis of Clinical Guidelines. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(6):560–567. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17889>

и бета-адреноблокаторов. Пациентам с ХСН II–IV функциональных классов (ФК) и функцией выброса левого желудочка < 40% необходимо добавление антагониста альдостерона.

При непереносимости ингибитора АПФ с функцией выброса левого желудочка < 40% рекомендовано назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII).

Таким образом, ингибиторы АПФ/АРАII/валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокаторы и альдостерона антагонисты рекомендуются в составе комбинированной терапии для лечения всем пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью (II–IV ФК) и сниженной фракцией выброса левого желудочка < 40% для снижения госпитализации из-за сердечной недостаточности и смерти [13–15].

Комбинация валсартана/сакубитрила рекомендуется вместо ингибиторов АПФ либо антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью со сниженной функцией выброса левого желудочка и сохраняющимися симптомами сердечной недостаточности, несмотря на оптимальную терапию ингибиторами АПФ/АРАII, бета-адреноблокаторами и альдостерона антагонистами для снижения риска госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью, и смерти.

Из ингибиторов АПФ в клинических рекомендациях приводится восемь международных непатентованных наименований (МНН): каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, хинаприл, спираприл, фозиноприл. Из группы бета-адреноблокаторов приводится четыре МНН: бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол. Для данных МНН был проведен поиск потенциальных межлекарственных взаимодействий с использованием ресурса drugs.com. Поиск не дал результатов о наличии взаимодействий, что свидетельствует о безопасности комбинации ингибитор АПФ / бета-адреноблокатор. При этом следует обращать внимание и учитывать возможные взаимодействия, которые имеют место при терапии ХСН. Особого внимания требует совместный прием ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками, антагонистами альдостерона, АРАII, НПВП, сульфаметоксазолом/триметопримом.

Пациентам с ХСН рекомендовано назначение амиодарона для лечения частых симптомных желудочковых экстрасистолий или неустойчивых желудочковых тахикардий [16].

Требуют особой осторожности комбинации бета-блокаторов с такими ЛП, как верапамил, дилтиазем, дигоксин, амиодарон (табл. 1).

В КР по лечению тяжелой ХСН (IV ФК) указано, что на фоне лечения бета-блокаторами (а ЛП данной группы должны быть обязательно назначены всем пациентом с диагнозом ХСН) прием верапамила и дилтиазама должен быть прекращен.

Амиодарон, верапамил и дилтиазем относятся к ЛП, не рекомендованным к использованию у пациентов с диагнозом «тяжелая ХСН».

Амиодарон влияет на фармакокинетику многих лекарственных средств, которые обычно назначают людям

с заболеваниями сердца. В частности, дозы дигоксина следует уменьшить вдвое у лиц, принимающих амиодарон. Амиодарон ингибирует CYP3A4, что может снижать метаболизм некоторых статинов и увеличивать риск мышечной токсичности, связанной со статинами. Предрасполагающими факторами риска развития мышечной токсичности являются возраст старше 65 лет, ожирение и нарушение функции почек/печени. Флувастатин и правастатин метаболизируются альтернативными путями, которые не влияют на метаболизм амиодарона, и их рекомендуется применять вместо симвастатина и аторвастатина. Если альтернативные статины не подходят, следует снизить дозы симвастатина до 20 мг/день или ловастатина до 40 мг/день при одновременном применении с амиодароном [17].

Взаимодействие между варфарином и амиодароном опосредовано ингибированием изоферментов CYP2C9, 1a2 и 3A4, что приводит к повышению концентрации варфарина и повышенному риску кровотечений. Эффекты этого взаимодействия обычно проявляются в течение первых нескольких дней, однако амиодарон имеет длительный период полувыведения, поэтому может потребоваться несколько корректировок дозы варфарина. Это необходимо до того, как взаимодействие полностью стабилизируются [17]. Амиодарон усиливает действие варфарина, ингибируя клиренс как (S), так и (R) варфарина. Лицам, принимающим оба этих препарата, следует корректировать дозы варфарина в зависимости от дозы амиодарона. У них антикоагулянтный статус (измеряемый по протромбиновому времени и международному нормализованному отношению) следует измерять чаще. Влияние амиодарона на концентрацию варфарина может проявиться уже через несколько дней после начала лечения, однако взаимодействие может не достичь пика в течение 7 нед.

Можно также рекомендовать эмпирическое снижение дозы варфарина на 30–50% после начала терапии амиодароном с последующим еженедельным мониторингом международного нормализованного отношения в течение нескольких недель для обеспечения оптимальной дозировки варфарина.

Прямое взаимодействие пероральных антикоагулянтов, которые ингибируют фактор Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или непосредственно тромбин (дабигатран) и являются альтернативой варфарину, так как не требуют мониторинга международного нормализованного отношения, с витамином К и пищевыми продуктами отсутствует. Однако могут быть их клинически значимые взаимодействия с ЛП при наличии общих метаболических путей с прямыми пероральными антикоагулянтами. ЛП, которые ингибируют как CYP3A4, так и транспортный белок P-гликопротеин (P-gp), могут вызывать наибольшее взаимодействие и увеличивать риск кровотечения при взаимодействии с пероральными антикоагулянтами. Препараты, которые могут увеличить риск кровотечения, включают в том числе амиодарон. При лечении тромбозов следует избегать применения любых ингибиторов P-гр (например, амиодаро-

562

Таблица 1. Риски межлекарственных взаимодействий бета-блокаторов

	Верапамил	Дилтиазем	Дигоксин	Амиодарон
Бета-блокаторы	Аддитивное снижение частоты сердечных сокращений, сердечной проводимости и сократительной способности сердца (Major)		Брадикардия (Moderate)	Тяжелая брадикардия, остановка сердца и фибрилляция желудочков (Major)

на), если клиренс креатинина < 50 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$. При лечении фибрилляции предсердий следует избегать применения любых ингибиторов Р-гр, если клиренс креатинина < 15 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$.

Помимо амиодарона, блокаторов медленных кальциевых каналов (верапила, дилтиазема) к нерекондуемым ЛП при тяжелой ХСН относятся, согласно КР, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, розувастатин, симвастатин, флувастатин), прямые ингибиторы ренина (алискирен), ингибиторы ЦОГ-2 (парекоксиб, полмакоксиб, целекоксиб, эторикоксиб).

Данные ЛП проанализированы на предмет межлекарственных взаимодействий с ЛП, применение которых оправдано КР (табл. 2).

При этом комбинация с антагонистами альдостерона рекомендована при ХСН II–IV ФК и функцией выброса левого желудочка $< 40\%$. Из антагонистов альдостерона рекомендованы два МНН: спиронолактон и эплеренон (табл. 3).

Антагонисты рецептора ангиотензина рекомендованы пациентам с симптомами ХСН при непереносимости ингибиторов АПФ для снижения риска госпитализаций из-за ХСН и смерти по сердечно-сосудистой причине. Антагонисты рецептора ангиотензина также должны приниматься в комбинации с бета-блокаторами и антагонистами альдостерона (табл. 4).

Согласно данным, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями чаще всего встречаются артериальная гипертензия, ХСН, ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе стенокардия напряжения (36,9%) и инфаркт миокарда в анамнезе (27,3%), а также бессимптомные атеросклеротические бляшки (41,1%) [18]. При этом ИБС и ХСН чаще встречались у пациентов старшего возраста, у которых была выше доля ХСН III и IV ФК ($p = 0,018$). Полипрагматизация (применение ≥ 5 препаратов) была зарегистрирована у 150 (53,2%) пациентов и чаще встречалась в возрастной группе ≥ 75 лет ($p = 0,001$). Среди всех обследованных пациентов старше 65 лет (171 (60,6%) человек) зарегистрировано 48 случаев неадекватного назначения ЛП по критериям Бирса у 46 (28,0%) пожилых пациентов; по 80 критериям STOPP — 75 случаев назначения потенциально нерекондуемых препаратов у 55 пациентов (32,1%); по 34 критериям START — 116 случаев отсутствия назначения необходимых препаратов у 52 (30,4%) пожилых пациентов. При оценке частоты назначения препаратов, влияющих на прогноз, установлено, что пациенты с ХСН в 107 (63,0%) случаях получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, а в 42 (24,5%) — АРАII. 87,5% пациентов с ХСН получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Статины получали 225 (79,8%) пациентов, антиагреганты — 157 (67,9%), пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий — 23 (9,9%) человека.

Поскольку полипрагматизация почти неизбежна у пожилых полиморбидных пациентов, введение любого нового препарата должно проводиться после тщательной оценки баланса риска и пользы. Для этого неоспоримую пользу должен оказать искусственный интеллект, который позволяет оценивать взаимодействие не только двух ЛП, а всех необходимых конкретному больному. Искусственный интеллект — это область компьютерных наук, которая изучает проблему выбора наилучшего пути лечения из возможных вариантов действий в конкретной ситуации [19]. Кардиология находится на переднем крае революции в области искусственного интеллекта в медицине. Искусственный интеллект позволяет про-

гнозировать сердечно-сосудистые исходы на основании результатов неинвазивной диагностики и правильного выбора фармакотерапии с учетом множественных лекарственных взаимодействий у пациентов с сердечной недостаточностью. Несомненно, достижения, связанные с использованием искусственного интеллекта, приведут к будущим инновациям в области сердечно-сосудистых исследований и разработок.

Заключение

Ингибиторы АПФ/АРАII/валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокаторы и антагонисты альдостерона рекомендованы в составе комбинированной терапии для лечения, согласно КР, всем пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью (II–IV ФК) и сниженной фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$.

Все рекомендуемые ЛП могут вступать в межлекарственные взаимодействия как между собой, так и с другими ЛП. Важно, что для ингибиторов АПФ не выявлено отрицательного эффекта от взаимодействия с бета-блокаторами. Данная комбинация широко распространена и рекомендована КР. По типу Major для ингибиторов АПФ с ЛП, показанными к применению при ХСН, согласно КР, выявлены три потенциальных взаимодействия: с валсартаном/сакубитрилом; с АРАII; с антагонистом альдостерона (спиронолактоном). Поэтому назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II проводится при неэффективности стартовой терапии ингибиторами АПФ, при смене тактики лечения. Данные ЛП не используются в комбинации друг с другом из-за риска гиперкалиемии. Назначение и применение диуретиков при приеме ингибиторов АПФ должно контролироваться врачом также из-за риска гиперкалиемии. По типу Moderate для ингибиторов АПФ с ЛП из КР установлено потенциальное взаимодействие с дапаглифлозином, эплереноном, сердечными гликозидами, петлевыми и тиазидными диуретиками и гепарином, что, в свою очередь, требует внимательного отношения врача и мониторинга состояния пациента. Для бета-блокаторов не выявлено ни одного потенциального взаимодействия по типу Major с ЛП, согласно КР. Особого внимания требуют комбинации с дапаглифлозином, петлевыми и тиазидными диуретиками, сердечными гликозидами, спиронолактоном и ивабрадином. Рекомендуется избегать комбинации бета-блокаторов с валсартаном. Из рекомендованных антагонистов рецепторов ангиотензина II не выявлено риска потенциальных взаимодействий с бета-блокаторами для кандесартана и лозартана.

Неуклонный рост полипрагматизации повышает возможность взаимодействия каждого ЛП с двумя или более другими ЛП, увеличивая вероятность того, что у пациента возникнут побочные реакции. Лекарственные взаимодействия повышают вероятность их развития вследствие того, что оба препарата имеют одинаковую мишень или эффект либо один ЛП подавляет метаболизм другого. Из этого следует, что вероятность того, что у пациентов возникнет побочная реакция, еще больше возрастет, если количество взаимодействующих ЛП будет повышаться, т.е. три препарата или более будут взаимодействовать друг с другом. Усиление может быть вызвано несколькими причинами, в том числе когда: три ЛП или более вызывают тот же самый побочный эффект (фармакодинамическое взаимодействие); два препарата или более снижают метаболизм третьего препарата (фармакокине-

Таблица 2. Риски межлекарственных взаимодействий нерекондованных комбинаций лекарственных препаратов согласно клиническим рекомендациям

Нерекондованные взаимодействия	Амиодарон	Ингибиторы ГМГ-КоА редуказаы	Нерекондованные блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем)	Прямые ингибиторы ренина	Ингибиторы ЦОГ-2, НПВП
Нерекондованные взаимодействия ЛП при ХСН					
ЛП согласно КР					
Ингибиторы АПФ	—	—	—	У пациентов с диабетом 2 типа и почечной недостаточностью совместное назначение алискирена с ингибиторами АПФ было связано с повышенным риском развития побочных явлений, включая почечные осложнения, гиперкалиемию и гипотонию (Major)	Снижение антигипертензивного эффекта (Moderate)
Бета-блокаторы	Тяжелая брадикардия, остановка сердца и фибрилляция желудочков (Major)	—	Аддитивное снижение частоты сердечных сокращений, сердечной проводимости и сократимости. Застойная сердечная недостаточность, тяжелая гипотензия и/или обострение стенокардии. Также сообщалось об асистолии желудочков (Major)	—	Снижение антигипертензивного эффекта (Moderate)
Валсартан/сакубитрил	—	Сочетание этих препаратов может значительно повысить уровень статины в крови. Это может увеличить риск побочных эффектов, таких как повреждение печени, почек (Moderate)	—	Почечные осложнения, гиперкалиемиа и гипотензия (Major)	=
Антагонисты рецептора ангиотензина II	—	—	—	Почечные осложнения, гиперкалиемиа и гипотензия (Major)	Снижение антигипертензивного эффекта (Moderate)
Антагонисты альдостерона	—	—	—	Риск развития гиперкалиемии (Moderate)	Влияние на функцию почек, риск развития застойной сердечной недостаточности (Moderate)

Таблица 2. Окончание

Нерекомендуемые к назначению ЛПП при ХСН	Амиодарон	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Нерекомендуемые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем)	Прямые ингибиторы ренина	Ингибиторы ЦОГ-2, НПВП
ЛПП согласно КР					
Далаглифлозин	—	—	Гипотензия, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, обморок (Moderate)	Гипотензия, постуральное головокружение, обморок и обезвоживание (Moderate)	
Петлевые диуретики	Гипокалиемия и/или гипомagneмия, может привести к повышению риска желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию (Major)	—	—	Снижение концентрации петлевых диуретиков в крови (Moderate)	Влияние на функцию почек, риск развития застойной сердечной недостаточности (Moderate)
Гидрохлортиазид		—	—	—	Повышенный риск развития застойной сердечной недостаточности (Moderate)
Ивабрадин	Брадикардия, желудочковая аритмия (Major)	—	Может значительно повысить концентрацию ивабрадина в плазме крови и увеличить риск чрезмерной брадикардии или других нарушений проводимости (Major)	—	—
Дигоксин	Повышение уровня дигоксина, нарушения зрения, замедленный пульс или нерегулярное сердцебиение (Major)	Повышает концентрацию дигоксина в плазме крови (Moderate)	Может вызывать повышение уровня дигоксина в плазме крови (Moderate)	—	Повышение концентрации и периода полувыведения дигоксина в плазме крови (Moderate)

Таблица 3. Межлекарственные взаимодействия ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов с антагонистами альдостерона согласно клиническим рекомендациям

	Спиронолактон	Эплеренон
Ингибитор АПФ	Опасная комбинация — гиперкалиемия (Major)	Нежелательная комбинация — гиперкалиемия (Moderate)
Бета-адреноблокатор	Гипергликемия, гипертриглицеридемия, удлинение интервала QT, замедление сердечного ритма	—

Таблица 4. Межлекарственные взаимодействия антагонистов рецептора ангиотензина с лекарственными препаратами, рекомендованными к применению при хронической сердечной недостаточности согласно клиническим рекомендациям

		Антагонисты рецептора ангиотензина		
		Кандесартан	Валсартан	Лозартан
Бета-блокаторы		—	Неблагоприятное влияние на заболеваемость и смертность у больных сердечной недостаточностью. Механизм этого явления неизвестен	—
Антагонисты альдостерона	Спиронолактон	Риск развития гиперкалиемии (Major)		
	Эплеренон	Гиперкалиемия (Moderate)		
Ингибиторы АПФ		Опасное взаимодействие (Major) — риск развития гиперкалиемии, гипотензии, обморока и нарушения функции почек		

566

тическое взаимодействие); один препарат увеличивает чувствительность к побочным реакциям, ассоциированным с двумя или тремя другими препаратами, изменяя физиологическое состояние пациента (косвенное взаимодействие). В решении данной проблемы врачам могут помочь системы поддержки принятия клинических решений (СППКР). Имеющиеся системы в электронных медицинских картах, которые предупреждают о возможности развития побочных реакций вследствие лекарственных взаимодействий, основанные на взаимодействии только между двумя препаратами, не всегда могут правильно оценивать истинный риск для пациентов при полифармакотерапии. Актуальной задачей в настоящее время является оценка роли возможных межлекарственных взаимодействий при совместном приеме двух и более ЛП. Применение статистики технологии машинного обучения на основе верифицированных медицинских текстов и экспертных знаний в форме факторных моделей по-

зволит обеспечить снижение рисков при полифармакотерапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, проект № 23-75-30012.
Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.В. Жукова — поисково-аналитическая работа, написание текста; Н.Л. Шимановский — концепция и дизайн исследования; В.В. Береговых — одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421–1434. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>
- Braunwald E. Shattuck lecture — cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1360–1369. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199711063371906>
- Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка // *Архивъ внутренней медицины.* — 2018. — Т. 8. — № 2. — С. 85–99. [Reznic EV, Nikitin IG. Algorithm for the treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(2):85–99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99>
- Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2022;118(17):3272–3287. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(4):329–337. doi: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.008>
- Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1119–1127. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.709>
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146–e603. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>

8. Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2017;17(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-017-0419-3>
9. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., и др. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив.* — 2016. — Т. 88. — № 12. — С. 94–102. [Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, et al. Polypragmasy: A clinical pharmacist's view. 2016;88(12):94–102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102>
10. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Драпкина О.М. Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии — фокус на межлекарственное взаимодействие // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2021. — Т. 20. — № 7. — С. 3031. [Martsevich SYu, Lukina YuV, Drapkina OM. Basic principles of combination therapy: focus on drug-drug interaction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):3031. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3031>
11. Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(6):597–602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijim.2011.08.029>
12. Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации, 2020. [Chronic heart failure: clinical recommendations. (In Russ.)] Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1
13. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539–548. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
14. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of Valsartan on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure Not Receiving Angiotensin — Converting Enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1414–1421. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02304-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02304-5)
15. Dimopoulos K, Saukhe TV, Coats A, et al. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker). *Int J Cardiol.* 2004;93(2–3):105–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.001>
16. Torp-Pedersen C, Metra M, Spark P, et al. The safety of amiodarone inpatients with heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(5):340–345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.02.009>
17. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *Am Fam Physician.* 2019;99(9):558–564.
18. Изможерова Н.В., Попов А.А., Курьндина А.А., др. Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2022. — Т. 18. — № 1. — С. 20–26. [Izmozherova NV, Popov AA, Kuryndina AA, et al. Polymorbidity and Polypragmasia in High and Very High Cardiovascular Risk Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(1):20–26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-09>
19. Karatzia L, Aung N, Aksentijevic D. Artificial intelligence in cardiology: Hope for the future and power for the present. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:945726. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.945726>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Жукова Ольга Вячеславовна, д.фарм.н., доцент [*Olga V. Zhukova*, PhD in Pharmacology, Assistant Professor]; адрес: 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1 Minin and Pozharsky Square, 603950, Nizhny Novgorod, Russia]; e-mail: ov-zhukova@mail.ru, SPIN-код: 4167-1496, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

Шимановский Николай Львович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (*Nikolay L. Shimanovsky*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS); e-mail: shimann@yandex.ru, SPIN-код: 5232-8230, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

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

В.Ю. Старцев¹, С.В. Сарычев²,
Н.И. Тяпкин³, Г.В. Кондратьев¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Госпиталь Тургау АГ, Фрауэнфельд, Швейцария

³Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Сравнительная оценка результатов радикального хирургического лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Злокачественные новообразования мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой стенки органа (МИРМП) признаны высокоагрессивной патологией с плохо прогнозируемым исходом, высоким показателем смертности и вовлечением пациентов любого возраста без гендерных различий. Радикальная хирургия у пациентов с МИРМП давно зарекомендовала себя как один из основных методов лечения, однако результаты открытых оперативных вмешательств до сих пор сопровождаются высоким уровнем осложнений. Изучены материалы публикаций отечественной и иностранной медицинской литературы (PubMed, CrossRef) за 2000–2023 гг. по вопросам сравнительной оценки результатов хирургического лечения пациентов с МИРМП, осложнений ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов. Поиск проведен по ключевым фразам «рак мочевого пузыря», «открытая цистэктомия», «робот-ассистированная цистэктомия», «раково-специфическая выживаемость». Широкое внедрение в клиническую практику видеоэндоскопических методов лечения пациентов с этим заболеванием позволило говорить о снижении объема интраоперационной кровопотери, частоты инфекционных раневых осложнений и стационарного койко-дня. Развитие робот-ассистированной хирургии мочевого пузыря (РАПЦ) свидетельствует о ряде преимуществ использования робота da Vinci в плане снижения числа послеоперационных осложнений в течение ставших традиционными 30–60–90-дневных периодов наблюдения. Остаются неясными вопросы реабилитации пациентов после различных методик деривации мочи, медико-экономическое обоснование использования РАПЦ в условиях экспертных урологических центров, целесообразность широкого внедрения данной методики в лечебных учреждениях. Освещение этих вопросов в медицинской научной литературе неоднозначно и потому требует дополнительного анализа.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, открытая цистэктомия, робот-ассистированная цистэктомия, раково-специфическая выживаемость, интракорпоральный кондуит

Для цитирования: Старцев В.Ю., Сарычев С.В., Тяпкин Н.И., Кондратьев Г.В. Сравнительная оценка результатов радикального хирургического лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. *Вестник РАМН.* 2023;78(6):568–574. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8809>

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП), или уротелиальная карцинома, согласно Парижской классификации 2016 г. признан наиболее распространенным злокачественным новообразованием органов мочевыводящих путей. Случаи РМП в мире занимают 5-ю позицию по частоте злокачественных новообразований у мужчин, 7-ю — у женщин и составляют до 80% случаев онкоурологической патологии у мужчин [1]. В структуре злокачественных новообразований среди жителей Российской Федерации РМП занимает 8-е место среди мужчин и 18-е — среди женщин [2].

Относительная доля пациентов с впервые выявленным мышечно-инвазивным РМП (МИРМП) в стадиях pT2–T4 составляет около 44,6%, при этом пятилетняя выживаемость пациентов прогрессивно уменьшается с 97 (стадия I) до 22% (стадия IV), а средний показатель одногодичной летальности пациентов с МИРМП превышает 14% [2, 3]. Вероятность инвазии злокачественных новообразований в мышечный слой стенки мочевого пузыря оценивается на уровне 25%, и половина таких пациентов умирает от осложнений метастатического процесса [5, 6].

Развитие МИРМП зачастую связано с потерей трудоспособности и высоким уровнем смертности среди пациентов [7]. Профилактические усилия по снижению вероятности его развития пока малоэффективны, а значительные финансово-экономические затраты обуславливают высокую значимость изучения вопросов выявления, лечения и особенно реабилитации пациентов с данной патологией.

Известным фактом служит выбор хирургического метода лечения пациентов со злокачественными новообразованиями во взрослой онкологической практике как основного инструмента курации и стадирования, в том числе для такого агрессивного заболевания, как РМП с инвазией в мышечный слой стенки органа. Радикальная цистэктомия (РЦ) с диссекцией тазовых лимфатических узлов и деривацией мочи у пациентов с МИРМП, применяемая в клинической практике с XIX в., известна высоким риском осложнений — до 25–50% [8–10].

В начале 2000-х годов абсолютными противопоказаниями к выполнению служили стрессовое недержание мочи, повреждение рабдосфинктера, тяжелые нарушения функции почек и печени, выраженная тяжесть воспаления кишечной стенки или онкологиче-

ская ситуация, требующая уретрэктомии [10]. Благодаря развитию анестезиологической помощи и в том числе внедрению алгоритмов Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) и fast-track surgery [11] в настоящее время удается адекватно подготовить пациента и своевременно реабилитировать многие его функции в ближайшем послеоперационном периоде. Соответственно, значительно расширился перечень состояний, не являющихся препятствием к выполнению запланированной радикальной органосохраняющей операции.

Варианты лечения пациентов с МИРМП включают открытую радикальную цистэктомию (ОРЦ), лапароскопический ее вариант и на сегодняшний день — роботизированную радикальную цистэктомию (РАРЦ) с интракорпоральным (ИК) или экстракорпоральным (ЭК) вариантами отведения мочи [12]. Усовершенствованная роботизированная хирургия была впервые внедрена в клиническую урологию в 2000 г. в ряде клиник США, и к 2004 г. примерно 10% радикальных простатэктомий выполнялось с использованием робота daVinci (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, США) [13]. За 2004–2012 гг. число РАРЦ в мире возросло в 30 раз — с 0,6 до 18,5% [14, 15]. По мере развития роботизированной хирургии были отмечены значительные расходы на обеспечение данного подхода медицинским учреждением [16], однако сопоставление величины расходов и частоты осложнений нередко служит краеугольным камнем современного прогресса в медицинской практике. В итоге методика распространилась в лечебных учреждениях многих стран мира, в том числе в Российской Федерации.

На первый взгляд в современной медицинской литературе не приводится различий частоты отдаленных

осложнений между ОРЦ с ЭК и РАРЦ (с ЭК или ИК). Возрастающая частота использования техники ИК определила необходимость детального сравнения некоторых методик. РАРЦ все чаще используется в экспертных центрах клиник всего мира в качестве альтернативы ОРЦ, но доказательства эффективности данного метода в научной литературе появляются крайне медленно. Использование РАРЦ в лечебных учреждениях Российской Федерации набирает ход, поэтому важно уже сегодня оценить преимущество роботизированной техники в отношении серьезных осложнений.

Изучены материалы публикаций отечественной и иностранной медицинской литературы (PubMed, CrossRef) за 2000–2023 гг., посвященных вопросам сравнительной оценки результатов различных методик хирургического лечения МИРМП, осложнений ближайшего и отдаленного послеоперационного периодов. Поиск проводился по ключевым фразам «уротелиальная карцинома», «рак мочевого пузыря», «открытая цистэктомия», «робот-ассистированная цистэктомия», «раково-специфическая выживаемость».

Результаты анализа

РЦЭ признана стандартным (или «золотым стандартом») методом лечения пациентов с МИРМП. Впервые лапароскопический доступ для РЦЭ выполнен 27-летней женщине с нижней параплегией по поводу выраженного воспалительного осложнения цистита в 1992 г. [17]. Для проведения операции потребовалось 130 мин при минимальной кровопотере. Пациентка была успешно выписана из стационара через 5 дней, что придало

569

V.Yu. Startsev¹, S.V. Sarychev², N.I. Tyapkin³, G.V. Kondratiev¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²Department of Urology, Spital Thurgau AG, Frauenfeld, Switzerland

³Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

Comparative Evaluation of the Results of Radical Surgical Treatment of Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer

Malignant neoplasms of the bladder with invasion into the muscle layer of the organ wall (MIBC) are recognized as a highly aggressive pathology with a poorly predicted outcome, a high mortality rate, involving patients of any age without gender differences. Radical surgery's in patients with MIBC has long and highly established itself as one of the main methods of treatment. However, the results of open surgical interventions are still accompanied by a high level of complications. The materials of medical literature (PubMed, CrossRef) for 2000–2023 were studied, with the issues of comparative evaluation of the results of surgical treatment of patients with MIBC, complications of the postoperative period. The search was conducted on the key phrases “bladder cancer”, “open cystectomy”, “robot-assisted cystectomy”, “cancer-specific survival”. The widespread introduction of video-endoscopic methods of treating patients with this disease into clinical practice has made it possible to speak about a decrease in the volume of intraoperative blood loss, the frequency of infectious complications of the wound and inpatient stay. The development of robot-assisted bladder surgery (RARC) demonstrates a number of advantages of using the daVinci robot in terms of reducing the number of postoperative complications during the traditional to study the 30–60–90-day follow-up periods. The issues of rehabilitation of patients after various methods of urine diversion, the medical-economic aspects for RARC in expert urological centers and the feasibility of the widespread introduction of this technique in medical institutions remain unclear. The coverage of these issues in the medical scientific literature is ambiguous, and therefore requires additional analysis.

Keywords: bladder cancer, cystectomy, robotic-assisted surgery, disease free survival, ileal conduit

For citation: Startsev VYu, Sarychev SV, Tyapkin NI, Kondratiev GV. Comparative Evaluation of the Results of Radical Surgical Treatment of Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(6):568–574. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8809>

исследователям оптимизма при сравнении с подобным результатом после открытого вмешательства (20,6 дня). Результаты последующих исследований вселили уверенность в возможности дальнейшего развития направления видеоэндоскопической хирургии мочевого пузыря, способной не только уменьшить кровопотерю, но и снизить интенсивность болевого синдрома, размер послеоперационной раны, вероятность развития инфекционных осложнений [18, 19].

Результаты лапароскопической цистэктомии (ЛРЦ) и РАРЦ продемонстрировали снижение частоты хирургических осложнений в ряде крупных исследований [20]. Однако выраженные технические сложности выполнения ЛРЦ, связанные с недостатками метода (такими как ригидность инструментов, двухмерное изображение, отсутствие эргономичности), выраженной «кривой обучения» специалистов по лапароскопической хирургии и отсутствием результатов отдаленного наблюдения, не позволили развить эту технику в необходимом объеме [21, 22].

По мере совершенствования методики РАРЦ обучение консольных хирургов проходило легче после их работы в открытой хирургии малого таза, что было связано с наличием трехмерного изображения при РАРЦ, 10-кратным увеличением операционного поля и наличием семи степеней свободы кисти и инструментов [23, 24]. Интерес к РАРЦ возростал, и постепенно появилась настоятельная необходимость сравнить результаты данной прогрессивной методики с подобными результатами после ОРЦ.

Объем кровопотери и пребывание в стационаре

Многие исследователи сообщали о достоверных различиях объема кровопотери и длительности стационарного пребывания после выполнения радикальных операций по поводу МИРМП. К. Matsumoto et al. (2019), изучив результаты РЦ в разных экспертных центрах Японии, отметили кровопотерю после ОРЦ на уровне 1700 мл, при ЛРЦ — до 961 и при РАРЦ — 450 мл ($p = 0,004$) [25]. Итальянские исследователи свидетельствовали об уменьшении длительности стационарного пребывания пациентов, перенесших РАРЦ (13 против 20 дней после ОРЦ, $p < 0,001$) [26]. В то же время открытая хирургия мочевого пузыря выигрывала по длительности операции, или $T_{оп}$ (185 и 330 мин соответственно; $p < 0,001$), и по общей частоте послеоперационных осложнений [26].

Время операции

При сравнительном исследовании результатов ОРЦ и РАРЦ достоверное увеличение длительности операции было в пользу второй методики (MD — 76 мин; 95% CI: 39–112; $p < 0,001$) [27, 28].

Многими экспертами проведена корреляция $T_{оп}$ от типа отведения мочи. В сравнительном исследовании G. Novara et al. (2015) $T_{оп}$ РАРЦ составило 360–420 мин при средней кровопотере 260–480 мл и средней продолжительности стационарного лечения около 9 дней для любого типа деривации мочи со стабильно высокими показателями повторной госпитализации [29]. После РАРЦ с ЭК- или ИК-формированием кондуита частота осложнений за 90 дней составила 59% (Clavien–Dindo III–IV — 15%), в частности при ИК в первые 30 дней — 45,7% (Clavien–Dindo III–IV — 28%). Длительность койко-дня пациентов и кровопотерю удалось сократить также и при роботической хирургии ($p < 0,003$); частота осложнений IV степени и смертность за 90-дневный

период оказались одинаковыми после любого варианта хирургического вмешательства [29].

Лимфодиссекция

Известно, что результаты тазовой лимфодиссекции, выполняемой в ходе РЦ, обладают важной прогностической информацией. В. Yuh et al. (2015) провели сравнительный анализ лимфодиссекции при ОРЦ и РАРЦ: число удаленных лимфатических узлов — 19 (3–55), в половине случаев — расширенный вариант диссекции (11–55), с N+ в 22%. Существенных различий в объеме диссекции, как и в частоте хирургического края, в группах сравнения не выявлено, а показатели трехлетней безрецидивной, онкоспецифической и общей выживаемости в группах ОРЦ и РАРЦ составили соответственно 67–76, 68–83 и 61–80% [30]. Подобного мнения, правда, без расчета экономической эффективности придерживаются индийские авторы [31].

Как утверждает апологет РЦ Urs E. Studer, объем забрюшинной лимфодиссекции во время проведения радикальной хирургии существенно различается в зависимости от предпочтений оперирующего хирурга [32]. Лимфогенное распространение карциномы может быть обнаружено в любом отделе малого таза, подчас даже на уровне нижней брыжеечной артерии [33]. Вопросы оптимального объема лимфодиссекции при выборе различного (ОРЦ, ЛРЦ, РАРЦ) хирургического подхода до сих пор находятся в стадии исследования.

Частота осложнений

Проспективное сравнительное исследование эффективности РЦ у 348 пациентов (ОРЦ = 168; РАРЦ = 180) проведено С. J. Wijburg et al. (2021) в 19 голландских центрах; контрольные осмотры пациентов выполнены через 30, 90 и 365 дней [34]. Через 90 дней наблюдения частота осложнений составила 63% после ОРЦ и 56% после РАРЦ (Clavien–Dindo III–IV — 15 и 16% соответственно и Clavien–Dindo I–II — 57 и 49% соответственно). Статистически значимых различий качества жизни пациентов в зависимости от методики доступа не получено [34].

В исследовании отечественных авторов при оценке результатов РАРЦ констатирован перечень 30- и 90-дневных осложнений в рамках классификации Clavien–Dindo, сопоставимый с результатами после ОРЦ и ЛРЦ ($p > 0,05$) [12].

В последние годы для оценки степени тяжести осложнений после радикальной хирургии мочевого пузыря предложен новый показатель — комплексный индекс осложнений (Comprehensive Complication Index, CCI) [35]. Авторами указывается, что его использование более точно по сравнению со шкалой Clavien–Dindo и позволит провести индивидуальный прогноз, планировать вариант отведения мочи и сопоставлять результаты РАРЦ между лечебными учреждениями.

Вариант формирования резервуара

При сравнении вариантов деривации мочи, ИК и ЭК в медицинском сообществе есть противоречивые мнения. К. Ahmed et al. (2014) и А. А. Hussein et al. (2018) от имени Международного консорциума по роботической цистэктомии (International Robotic Cystectomy Consortium) доложили о результатах РАРЦ в когорте из более 3 тыс. пациентов в разные периоды времени. Констатировано, что после РАРЦ с ИК продемонстрированы: $T_{оп}$ — 357 против 400 мин; объем кровопотери — 300 против 350 мл; число случаев гемотрансфузий — 4 против 19% ($p < 0,001$)

[36, 37]. После ИК возросло число осложнений тяжелой степени (13 против 10%; $p = 0,02$), однако за время освоения методики (2005–2015 гг.) частота осложнений значительно уменьшилась — соответственно с 95 до 3% ($p < 0,001$). Мультипараметрический анализ данных показал, что повышение частоты применения этой методики в год (отношение шансов (ОШ) — 1,02; 95%-й ДИ: 1,01–1,03; $p < 0,002$), использование РАРЦ (2013–2016 гг., ОШ — 68; 95%-й ДИ: 44–105; $p < 0,001$) и уровень ASA менее 3 (ОШ — 1,75; 95%-й ДИ: 1,38–2,22; $p < 0,001$) были ассоциированы с проведением ИК [35, 36]. J.H. Zhang et al. (2020) при анализе результатов лечения 948 пациентов с МИРМП (ОРЦ = 272, ИК = 301 и ЭК = 375) отметили снижение выраженности кровопотери после ИК ($p < 0,001$), сроков госпитализации ($p < 0,001$) и частоты кишечной непроходимости ($p = 0,023$) в сравнении с ЭК и ОРЦ. После ИК констатируется и снижение частоты серьезных осложнений (ОШ — 0,58; $p = 0,037$) через 30 и 90 дней (Clavien–Dindo III–V за 90 дней — 16,9% против 24,8 и 26,1% соответственно; $p = 0,015$). Достоверных различий в частоте повторных госпитализаций с учетом хирургического доступа не было. К предикторам частоты серьезных 90-дневных осложнений отнесены возраст пациента, индекс коморбидности Charlson и $T_{оп}$ [36]. По свидетельству представителей Азиатского сообщества РИРЦ (Asian Robot-Assisted Radical Cystectomy Consortium), ИК не имеет преимуществ перед ЭК по возможности снижения объема кровопотери ($p < 0,001$), сроков восстановления и стационарного пребывания после операции ($p < 0,046$) [37, 38].

В итоге за последнее десятилетие частота использования ИК возросла за счет улучшения ряда характеристик, включающих уменьшение времени операции и объем кровопотери [39]. Проведение ИК было связано с осложнениями более тяжелой степени (Clavien–Dindo III–V), чем после ЭК, однако с наработкой хирургического навыка данное соотношение выравнивалось или становилось обратным.

Финансовые расходы

Важный и во многом нерешенный вопрос — оценка оптимального баланса цены и качества хирургической методики при МИРМП. Указанной выше группой голландских экспертов исследованы вопросы экономической целесообразности РАРЦ: проведена оценка дополнительных затрат на год жизни пациента с поправкой на качество (QALY) с точки зрения здравоохранения и общества, с детерминированным анализом чувствительности различных параметров. Средняя стоимость оказания медицинской помощи одному пациенту при ОРЦ составила 17 141 евро (95%-й ДИ: 15 791–18 720), а для РАРЦ — 21 266 евро (95%-й ДИ: 19 163–23 650); средние социальные затраты на одного пациента — соответственно 18 926 евро (95%-й ДИ: 17 431–22 642) и 24 896 евро (95%-й ДИ: 21 925–31 888). В среднем пациенты после РАРЦ прибавили 0,79 QALY (95%-й ДИ: 0,74–0,85) по сравнению с 0,81 QALY (95%-й ДИ: 0,77–0,85) после ОРЦ (средняя разница составила 0,02). Используя порог экономической эффективности в 80 тыс. евро, РАРЦ показала рентабельность в 0,6 и 0,2% случаев для здравоохранения и социальных аспектов соответственно. Сделан вывод о том, что РАРЦ не обеспечивает оптимальное соотношение цены и качества по сравнению с ОРЦ [40].

Вопросы расходной части медицинских учреждений при использовании роботизированной хирургии все острее возникают на фоне мировой экономической не-

стабильности. M. Deuker et al. (2021) проведено сравнение эффективности разных вариантов РЦ у 11 594 пациентов с повышенным индексом массы тела (≥ 30 кг/м²): у 1119 (9,7%) с установленным диагнозом «ожирение» и 10 475 (90,3%) без подобного диагноза [41]. В многовариантных регрессионных моделях фактор ожирения независимо предсказывал общие осложнения (ОШ — 1,23; ДИ: 1,09–1,42), серьезные осложнения (ОШ — 1,63; ДИ: 1,41–1,87), более длительное пребывание в стационаре (ОШ — 1,17; ДИ: 1,02–1,34) и размер общих больничных расходов (+8260 долл. США, ДИ: 3951–12 570; $p < 0,01$). У пациентов с ожирением проведение РАРЦ не было ассоциировано с общими (ОШ — 1,15; $p = 0,4$) и серьезными (ОШ — 1,10; $p = 0,6$) осложнениями, а также с продолжительностью госпитализации пациентов (ОШ — 0,78; $p = 0,1$) по сравнению с ОРЦ, но отмечено превышение больничных расходов (+16 794 долл. США; $p = 0,005$) [41].

При анализе затрат на проведение ОРЦ и РАРЦ F. Machleid et al. (2022) учитывали повторную госпитализацию пациентов и факт гемотрансфузии, как и лечение краткосрочных осложнений [42]. Основываясь на уровне затрат на «год жизни пациента с поправкой на качество» (QALY) после РАРЦ в районе 30 тыс. ф. ст., сделан вывод о высокой рентабельности данной операции для Национальной службы здравоохранения Англии.

В то же время С.Т.Ж. Michels et al. (2022) отмечено, что соотношение РАРЦ и ОРЦ по показателю QALY оказалось равным, но абсолютные расходы на РАРЦ превышали затраты на открытое вмешательство, и, по мнению авторов, РАРЦ не обеспечивает соотношение цены и качества [40]. Вероятно, потребуются новые данные, чтобы оценить медико-социальную эффективность РАРЦ для последующего состава пациента, частоты его обращения к специалистам амбулаторной сети и прогностической модели его опухоли.

Смертность

Сравнительные периоды оценки смертности пациентов после РЦ (30, 60 и 90 дней послеоперационного периода) вне зависимости от хирургического доступа предложены экспертами Канадской урологической ассоциации (Canadian Urological Association) [43]: при оценке качества хирургической помощи пациентам с МИРМП ($n = 2778$, за 2000–2009 гг.) общие показатели смертности через 30, 60 и 90 дней составили 2,8; 5,3 и 7,5% соответственно. Эти вопросы нуждаются в дополнительном анализе результатов сравнительной выборки пациентов после ОРЦ и РАРЦ.

Обсуждение

Частота случаев агрессивного МИРМП у мужчин всего мира возрастает, несмотря на достижения науки и практики. Проведение неoadъювантной химиотерапии способно уменьшить размеры опухолевого очага и подходит далеко не всем пациентам, а исследования возможностей органосохраняющего подхода при МИРМП нуждаются в дополнительном осмыслении и расширении сравнительной выборки. Основным вариантом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря с признаками инвазии в мышечный слой остается РЦ с вариантами деривации мочи.

Развитие роботической техники оказало влияние на прогресс в клинической онкологии и онкоурологии, но до сих пор перечень вопросов о целесообразности использования РАРЦ у пациентов с МИРМП требует

обсуждения. Несомненно, использование хирургической техники РАРЦ с ее улучшенной визуализацией (по сравнению с открытой техникой) и большей свободой манипуляций (сравнительно с лапароскопическим доступом) позволяет сократить кровопотерю в зоне вмешательства, уменьшить частоту гемотрансфузий и обеспечить более аккуратный, «прецизионный» подход к тканям, снизив риск осложнений по Clavien–Dindo III–V степени. Выполнение данной процедуры дает возможность соблюсти протокол ERAS, обеспечить раннюю активизацию и выписку пациента из стационара.

Открытым остается ряд вопросов. Например, нерешенные проблемы высокой частоты послеоперационных осложнений служили основной конечной точкой многих исследований, поскольку осложнения возникали примерно у 60% пациентов после РАРЦ и ОРЦ (у 14% пациентов после ОРЦ дополнительно отмечалась раневая инфекция) [30, 32]. По мнению U. Studer, сократить частоту подобных осложнений можно путем уменьшения использования электрокаутера при рассечении тканей, поскольку «сожженная жировая ткань восприимчива к инфекции» [32], а отказ от использования аспирационного дренажа зачастую способствует образованию гематом и сером — предшественников абсцесса брюшной полости. При выполнении РАРЦ с ИК в крупных европейских центрах риск тяжелых послеоперационных осложнений удалось значительно снизить [44].

Открытыми остаются вопросы функционирования мочевого резервуара в отдаленные сроки наблюдения пациента, качества эректильной функции и удержания мочи после разных методик проведения РЦ. В работах M.S. Khan et al., T.H. Kim et al. изучены показатели основных онкологических исходов: отмечено отсутствие статистически значимой разницы между методами РЦ в отношении общей, раковоспецифической и безрецидивной выживаемости пациентов [45, 46]. Обновленные сведения по данному направлению появляются в мировой литературе с завидной регулярностью.

Эксперты высказывают неоднозначное мнение в отношении медико-экономической целесообразности использования РАРЦ в широкой клинической практике. По мере набора опыта консольным хирургом экспертного центра и бригадой в целом сокращается и перечень послеоперационных осложнений, и себестоимость процедуры, с этим не поспоришь. Для оценки сложных медико-экономических последствий для стационара, где используются возможности РАРЦ, целесообразно проведение от-

дельного исследования с анализом объема затрат системы здравоохранения на дальнейшее наблюдение пациента: кратность посещения онколога по поводу возникшего рецидива в течение 1–3 лет, сравнительная оценка повторных госпитализаций, кратная оценка трудоспособности и сэкономленных лет жизни и пр. — наши суждения созвучны с мнением С.Т.Ж. Michels et al. (2019) [47].

Заключение

Роботизированная хирургия у пациентов с МИРМП активно развивается в клиниках мира прежде всего благодаря сокращению кровопотери и гемотрансфузий, уменьшению частоты серьезных осложнений и времени госпитализации. Уменьшение частоты периоперационных осложнений достигается в первую очередь при интракорпоральном формировании мочевого резервуара и соблюдении протокола ERAS.

Современную методику минимально-инвазивной хирургии следует продолжать использовать в клинической практике российских стационаров, прежде всего в российских экспертных центрах роботизированной хирургии. Необходим анализ медико-экономической целесообразности данного метода на уровне не только стационара, но и онкологического диспансера, на этапе реабилитации пациента.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена в рамках бюджетного финансирования по месту работы авторского коллектива.

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

Участие авторов. В.Ю. Старцев — разработка идеи исследования, постановка задачи исследования, написание текста статьи; С.В. Сарычев — анализ результатов исследования, подготовка данных, написание текста статьи; Н.И. Тяпкин — анализ результатов исследования, подготовка данных, написание текста статьи; Г.В. Кондратьев — анализ результатов исследования, подготовка данных, написание текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в подготовку рукописи, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Witjes JA. Follow-up in non-muscle invasive bladder cancer: facts and future. *World J Urol.* 2021;39(11):4047–4053. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03569-2>
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность)*. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010. — 256 с. [Chissov VI, Starinsky VV, Petrova GV. (eds). *Malignant neoplasms in Russia in 2008 (morbidity and mortality)*. Moscow: Herzen Moscow State Medical Research Institute; 2010. 256 p. (In Russ.)]
- Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году* / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. — 239 с. [The state of oncological care for the population of Russia in 2020 / ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: Herzen Moscow State Medical Research Institute; 2021. 239 p. (In Russ.)]
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)* / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. — 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) / ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute; 2021. 252 p. (In Russ.)]
- Cheng L, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, et al. Neoplasms of the urinary bladder. *Urologic Surgical Pathology*. D.G. Bostwick, L. Cheng (eds). Philadelphia, PA, USA: Elsevier/Mosby; 2008. P. 259–352.
- Grossman HB, Soloway M, Messing E, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA.* 2006;295(3):299–305. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.295.3.299>
- Старцев В.Ю., Балашов А.Е., Мерзляков А.С., и др. Молекулярные детерминанты рецидива уротелиальной опухоли

- человека // *Онкоурология*. — 2021. — Т. 17. — № 3. — С. 130–139. [Startsev VYu, Balashov AE, Merzlyakov AS, et al. Molecular determinants of recurrences of the human urothelial tumor. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2021;17(3):130–139. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139>
8. Колонтарев К.Б., Медведев В.Л., Семенякин И.В., и др. *Робот-аасистированная радикальная цистэктомия: Методические рекомендации № 29*. — М.: АБВ-пресс, 2018. — 29 с. [Kolontarev KB, Medvedev VL, Semenyakin IV, et al. *Robot-assisted radical cystectomy: Guidelines No. 29*. Moscow: ABC Press; 2018. 29 p. (In Russ.)]
 9. Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D, et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol*. 2007;51(2):397–401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.06.014>
 10. Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, et al. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol*. 2006;24(3):305–314. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-006-0105-z>
 11. Котов С.В., Хачатрян А.Л., Гуспанов Р.И., и др. Оценка частоты послеоперационных хирургических осложнений у пациентов, подвергшихся радикальной цистэктомии // *Онкоурология*. 2018. — Т. 14. — № 4. — С. 95–102. [Kotov SV, Khachatryan AL, Guspanov RI, et al. Evaluation of surgical complications incidence after radical cystectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2018;14(4):95–102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-4-95-102>
 12. Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Успехи робот-аасистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // *Онкоурология*. — 2022. — Т. 18. — № 2. — С. 123–128. [Pavlov VN, Urmantsev MF, Bakeev MR. The success of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2022;18(2):123–128. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128>
 13. Binder J, Bräutigam R, Jonas D, et al. Robotic surgery in urology: fact or fantasy? *BJU Int*. 2004;94(8):1183–1187. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2004.05130.x>
 14. Lau CS, Blackwell RH, Quek ML. Radical cystectomy: open vs robotic approach. *J Urol*. 2015;193(2):400–402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.079>
 15. Tyrantzis SI, Collins JW, Wiklund NP. The current status of robot-assisted cystectomy. *Indian J Urol*. 2018;34(2):101–109. doi: https://doi.org/10.4103/iju.IJU_355_17
 16. Wiklund NP. Technology Insight: surgical robots – expensive toys or the future of urologic surgery? *Nat Clin Pract Urol*. 2004;1(2):97–102. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpuro0055>
 17. Parra RO, Andrus CH, Jones JP, et al. Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder. *J Urol*. 1992;148(4):1140–1144. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)36843-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)36843-x)
 18. Basillote JB, Abdelshehid C, Ahlering TE, et al. Laparoscopic assisted radical cystectomy with ileal neobladder: a comparison with the open approach. *J Urol*. 2004;172(2):489–493. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000129662.83162.2e>
 19. Haber GP, Campbell SC, Colombo JR Jr, et al. Perioperative outcomes with laparoscopic radical cystectomy: “pure laparoscopic” and “open-assisted laparoscopic” approaches. *Urology*. 2007;70(5):910–915. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.012>
 20. Khan MS, Gan C, Ahmed K, et al. A Single-centre early phase randomized controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol*. 2016;69(4):613–621. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.038>
 21. Kaouk JH, Gill IS, Desai MM, et al. Laparoscopic orthotopic ileal neobladder. *J Endourol*. 2001;15(2):131–142. doi: <https://doi.org/10.1089/089277901750134386>
 22. van Velthoven RF, Piechoud T. Laparoscopic radical cystectomy with ileal conduit diversion. *Curr Urol Rep*. 2005;6(2):93–100. doi: <https://doi.org/10.1007/s11934-005-0074-6>
 23. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int*. 2003;92(3):232–236. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2003.04329.x>
 24. Kaul SA, Menon M. Da Vinci assisted cystoprostatectomy and urinary diversion: a paradigm shift in surgical management of bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol*. 2007;59(2):149–157.
 25. Matsumoto K, Tabata KI, Hirayama T, et al. Robot-assisted laparoscopic radical cystectomy is a safe and effective procedure for patients with bladder cancer compared to laparoscopic and open surgery: perioperative outcomes of a single-center experience. *Asian J Surg*. 2019; 42(1):189–196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.11.002>
 26. Gandaglia G, Karl A, Novara G, et al. Perioperative and oncologic outcomes of robot-assisted vs. open radical cystectomy in bladder cancer patients: a comparison of two high-volume referral centers. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(11):1736–1743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.254>
 27. Parekh D, Reis IM, Castle EP, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2525–2536. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30996-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30996-6)
 28. Mastroianni R, Tuderti G, Anceschi U, et al. Comparison of patient-reported health-related quality of life between open radical cystectomy and robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion: interim analysis of a randomized controlled trial. *Eur Urol Focus*. 2022;8(2):465–471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.03.002>
 29. Novara G, Catto JWF, Wilson T, et al. Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*. 2015;67(3):376–401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.007>
 30. Yuh B, Wilson T, Bochner B, et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol*. 2015;67(3):402–422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.008>
 31. Rai BP, Bondad J, Vasdev N, et al. Robot-assisted vs open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *BJU Int*. 2020;125(6):765–779. doi: <https://doi.org/10.1111/bju.14870>
 32. Studer UE. The Surgeon Makes the Difference, Not the Instrument Used. *Eur Urol*. 2015;67(6):1051–1052. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.01.018>
 33. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol*. 2010;57(2):205–211. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.10.026>
 34. Wijburg CJ, Michels CTJ, Hannink G, et al. Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer Patients: A Multicentre Comparative Effectiveness Study. *Eur Urol*. 2021;79(5):609–618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.023>
 35. Mendrek M, Witt JH, Sarychev S., et al. Reporting and grading of complications for intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: an in-depth short-term morbidity assessment using the novel Comprehensive Complication Index®. *World J Urol*. 2022;40(7):1679–1688. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04051-x>
 36. Ahmed K, Khan SA, Hayn MH, et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol*. 2014;65(2):340–347. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.042>
 37. Hussein AA, May PR, Jing Z, et al. Collaborators Outcomes of Intracorporeal Urinary Diversion after Robot-Assisted

- Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J Urol.* 2018;199(5):1302–1311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.12.045>
38. Zhang JH, Ericson KJ, Thomas LJ, et al. Large Single Institution Comparison of Perioperative Outcomes and Complications of Open Radical Cystectomy, Intracorporeal Robot-Assisted Radical Cystectomy and Robotic Extracorporeal Approach. *J Urol.* 2020;203(3):512–521. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000570>
39. Teoh JY, Chan EO, Kang SH, et al. Perioperative Outcomes of Robot-Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Versus Extracorporeal Urinary Diversion. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(13):9209–9215. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10295-5>
40. Michels CTJ, Wijburg CJ, Hannink G, et al. Robot-assisted Versus Open Radical Cystectomy in Bladder Cancer: An Economic Evaluation Alongside a Multicenter Comparative Effectiveness Study. *Eur Urol Focus.* 2022;8(3):739–747. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.06.004>
41. Deuker M, Stolzenbach LF, Collà Ruvolo C, et al. Obesity is associated with adverse short-term perioperative outcomes in patients treated with open and robot-assisted radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol.* 2021;39(1):75.e17–75.e25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.06.020>
42. Machleid F, Ho-Wrigley J, Chowdhury A, et al. Cost-utility analysis of robotic-assisted radical cystectomy for bladder cancer compared to open radical cystectomy in the United Kingdom. *PLoS One.* 2022;17(9):e0270368. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270368>
43. Zakaria AS, Santos F, Dragomir A, et al. Postoperative mortality and complications after radical cystectomy for bladder cancer in Quebec: a population-based analysis during the years 2000–2009. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(7–8):259–267. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.5489/cuaj.1997>
44. Han JH, Ku JH. Robot-assisted radical cystectomy: Where we are in 2023. *Investig Clin Urol.* 2023;64(2):107–117. doi: <https://doi.org/10.4111/icu.20220384>
45. Khan MS, Omar K, Ahmed K, et al. Long-term oncological outcomes from an early phase randomized controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). *Eur Urol.* 2020;77(1):110–118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.027>
46. Kim TH, Sung HH, Jeon HG, et al. Oncological outcomes in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer: comparison between open, laparoscopic and robot-assisted approaches. *J Endourol.* 2016;30(7):783–791. doi: <https://doi.org/10.1089/end.2015.0652>
47. Michels CTJ, Wijburg CJ, Leijte E, et al. A cost-effectiveness modeling study of robot-assisted (RARC) versus open radical cystectomy (ORC) for bladder cancer to inform future research. *Eur Urol Focus.* 2019;5(6):1058–1065. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.04.014>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Владимир Юрьевич Старцев, д.м.н., профессор [*Vladimir Yu. Startsev*, MD, PhD, Professor];
адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskaya str., 194100, St. Petersburg, Russia];
e-mail: doc.urolog@gmail.com, SPIN-код: 8925-7380, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1243-743X>

Сергей Владимирович Сарычев, д.м.н. [*Sergey V. Sarychev*, MD, PhD]; e-mail: sergey.sarychev@gmx.ch,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6822-5869>

Николай Иванович Тяпкин, врач [*Nikolay I. Tyapkin*, MD]; e-mail: nikt1982@gmail.com, SPIN-код: 5063-1890,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-0436>

Глеб Валентинович Кондратьев, врач [*Gleb V. Kondratiev*, MD]; e-mail: spbgvk@mail.ru, SPIN-код: 9092-3185,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>

В.Б. Шуматов, Л.В. Транковская,
О.П. Грицина, А.К. Яценко

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Российская Федерация

Характеристика первичной заболеваемости населения Дальневосточного федерального округа (ретроспективный анализ)

Обоснование. Особенности экономико-географического положения Дальневосточного федерального округа обуславливают климатические, социально-биологические и медико-организационные характеристики, влияющие на ведущие критерии здоровья населения. Актуальными и приоритетными направлениями развития макрорегиона являются исследование основных индикаторов популяционного здоровья, отражающих организационно-экономический потенциал региона, а также сохранение и укрепление здоровья населения на основе формирования здорового образа жизни и повышения доступности и качества медицинской помощи. **Цель исследования** — изучить и проанализировать первичную заболеваемость взрослого населения Дальневосточного федерального округа. **Методы.** Проведено ретроспективное аналитическое исследование. Дан анализ динамики первичной заболеваемости по показателю темпа прироста (убыли) ($T_{пр}$) и сравнительный анализ среднегодовой первичной заболеваемости, в том числе по основным классам болезней с диагнозом, установленным впервые в жизни, у взрослого населения в макрорегионе в целом и 11 его субъектах. Были учтены I–IV, VI–XIV, XVII, XIX классы болезней согласно Международной классификация болезней 10-го пересмотра. **Результаты.** Дальневосточный федеральный округ занимал 5-е ранговое место в порядке убывания по уровню первичной заболеваемости населения среди других макрорегионов России на протяжении всего исследуемого периода. Среди субъектов округа наблюдалась изменчивость в ранжировании по уровню первичной заболеваемости. В динамике первичной заболеваемости в 2017 г. наблюдалась умеренная тенденция к росту, далее следовали два года стабильной тенденции, а в 2020 г. была умеренная тенденция к снижению. Распространенность заболеваний у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни, среди населения других федеральных округов страны характеризовалась индивидуальной вариабельностью. Вместе с тем в большинстве макрорегионов в 2020 г. установлено умеренное и выраженное снижение первичной заболеваемости ($T_{пр}$ от $-2,3$ до $-7,2\%$), за исключением Центрального ($T_{пр} = -0,1\%$) и Уральского ($T_{пр} = -0,2\%$) федеральных округов, в которых данный показатель оставался на стабильном уровне. **Заключение.** В Дальневосточном федеральном округе определена характерная вариабельность уровня, динамики и структуры первичной заболеваемости населения. Выявлена общая закономерность с общероссийскими показателями, заключающаяся в снижении заболеваемости по большинству классов болезней в 2020 г., кроме класса X «Болезни органов дыхания», в котором сохранялась стабильность. Выявленные особенности рангового распределения первичной заболеваемости по классам болезней в субъектах Дальневосточного федерального округа позволят базироваться на принципе целевого распределения средств при планировании объемов оказания медицинской помощи населению.

Ключевые слова: первичная заболеваемость, динамика, структура, распространенность

Для цитирования: Шуматов В.Б., Транковская Л.В., Грицина О.П., Яценко А.К. Характеристика первичной заболеваемости населения Дальневосточного федерального округа (ретроспективный анализ). Вестник РАМН. 2023;78(6):575–581. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12989>

Обоснование

Современный этап развития Российской Федерации характеризуется возрастающей ролью человека, которому отводится ключевая роль в формировании экономического потенциала государства. При этом возможность участия индивидуума в различных видах деятельности в первую очередь обусловлена состоянием его здоровья [1, 2]. Одновременно в геополитическом масштабе устойчивое развитие региона определяется качеством популяционного здоровья, одним из основных критериев оценки которого является анализ заболеваемости населения [3, 4]. В то же время изучение распространенности и структуры патологии имеет приоритетное значение для планирования и оценки эффективности организационно-профилактических мероприятий в условиях конкретного региона [5, 6]. Подобные комплексные исследования в последнее десятилетие в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) не проводились, а представлены лишь работами, посвященными изучению отдельных нозологий в обособленных группах населения.

Дальний Восток России — особенный регион. К его ключевым конкурентным преимуществам относятся не-

посредственная близость к самому большому в мире и быстро растущему рынку Азиатско-Тихоокеанского региона, расположение в естественном транспортном коридоре между Азией и Европой, а также наличие крупнейших в мире запасов природных ресурсов, в частности уникального набора рекреационных ресурсов [7]. Особенности экономико-географического положения ДФО обуславливают климатические, социально-биологические и медико-организационные характеристики, влияющие на ведущие критерии здоровья населения [3].

Изложенные обстоятельства определяют актуальность исследования основных индикаторов популяционного здоровья, отражающих организационно-экономический потенциал региона, а также сохранение и укрепление здоровья населения на основе формирования здорового образа жизни и повышения доступности и качества медицинской помощи.

Цель исследования — изучить и проанализировать первичную заболеваемость взрослого населения ДФО.

В исследовании проверялась следующая гипотеза: показатели первичной заболеваемости в ДФО и его субъектах имеют характерную вариабельность уровня, динамики, структуры.

Методы

Дизайн исследования

Ретроспективное аналитическое исследование.

Критерии соответствия

В качестве критерия оценки состояния здоровья популяции рассмотрена первичная заболеваемость и заболеваемость населения по основным классам болезней с диагнозом, установленным впервые в жизни, на 1000 человек. Были учтены I–IV, VI–XIV, XVII, XIX классы болезней согласно Международной классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Условия проведения

В данном исследовании решается частная научная задача. Даны характеристики уровня, динамики и структуры показателей первичной заболеваемости взрослого населения в макрорегионе в целом и 11 его субъектах.

Продолжительность исследования

Анализ структуры первичной заболеваемости охватывал период с 2016 по 2021 г. Для Амурской, Магаданской, Сахалинской областей, Чукотского автономного округа VII и VIII классы болезней и для Забайкальского края все перечисленные классы болезней изучены за 2016–2020 гг.

Этическая экспертиза

Методология исследования была составлена в соответствии с Правилами клинической практики в Российской Федерации и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и утверждена на заседании меж-

дисциплинарного комитета по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 27 марта 2023 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка материала заключалась в анализе динамики первичной заболеваемости по показателю темпа прироста (убыли) ($T_{пр}$), проверке анализируемых выборок на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова и сравнительном анализе среднегодовой первичной заболеваемости, в том числе по основным классам болезней, с диагнозом, установленным впервые в жизни (рассчитывались среднее значение за анализируемый период (M), ошибка средней (m_p)), с помощью критерия Стьюдента (t) при нормальном распределении показателя в выборке [8]. Анализ различий среднегодовой заболеваемости среди регионов ДФО осуществлялся методом множественного сравнения с помощью критерия Краскела–Уоллиса и последующих апостериорных сравнений региональных значений показателей между собой, для чего применялся критерий Манна–Уитни. В исследовании проверялась статистическая значимость полученных коэффициентов с указанием достигнутого уровня значимости (p) и фактическим значением критерия. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для множественного сравнительного анализа был выполнен расчет поправки Сидака (Шидака) и уровень значимости составлял $p < 0,001$ [9–11]. При статистической обработке полученных материалов использован пакет прикладных программ Statistica 10.0 в операционной среде Windows 2010.

576

V.B. Shumatov, L.V. Trankovskaya, O.P. Gritsina, A.K. Yatsenko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Characteristics of Primary Morbidity in the Population of the Far Eastern Federal District (Retrospective Analysis)

Background. The peculiarities of the economic and geographical position of the Far Eastern Federal District determine climatic, socio-biological and medical and organizational characteristics that affect the leading criteria for population health. A relevant and priority direction for the development of the macro-region is the study of the main indicators of population health, reflecting the organizational and economic potential of the region, as well as the preservation and promotion of public health based on the formation of a healthy lifestyle and increasing the availability and quality of medical care. **Aims** — study and analyse the primary morbidity of the adult population in the Far Eastern Federal District. **Methods.** A retrospective analytical study was carried out. An analysis of the dynamics of primary morbidity by rate of increase (decrease) and a comparative analysis of average annual primary morbidity, including major classes of diseases diagnosed for the first time in life, in the adult population in the macro-region as a whole and in its 11 constituent entities is given. I–IV, VI–XIV, XVII, XIX classes of diseases were taken into account according to the International Classification of Diseases of the 10th revision. **Results.** The Far Eastern Federal District ranked 5th in descending order by primary morbidity among other Russian macroregions throughout the study period. There was variability in the primary morbidity ranking among the constituent entities of the district. The dynamics of primary morbidity showed a moderate upward trend in 2017, followed by two years of stable trend, and in 2020 there was a moderate downward trend. The prevalence of disease in patients diagnosed for the first time in the population of the other federal districts of the country was characterised by individual variability. At the same time, in most macro-regions a moderate to pronounced decrease in primary morbidity was found in 2020 (rate of increase (decrease) morbidity: from -2.3 to -7.2%), except for the Central Federal District (rate of increase (decrease) morbidity: -0.1%) and the Urals Federal District (rate of increase (decrease) morbidity: -0.2%), where this indicator remained stable. **Conclusions.** In the Far Eastern Federal District, characteristic variability in the level, dynamics and structure of primary morbidity among the population has been identified. A general pattern with all-Russian indicators was revealed, consisting in a decrease in incidence in most classes of diseases in 2020, except for X Respiratory disease, in which stability remained. The revealed features of the rank distribution of primary morbidity by classes of diseases in the subjects of the district will make it possible to be based on the principle of targeted distribution of funds when planning the volume of medical care to the population.

Keywords: primary morbidity, dynamics, structure, prevalence

For citation: Shumatov VB, Trankovskaya LV, Gritsina OP, Yatsenko AK. Characteristics of Primary Morbidity in the Population of the Far Eastern Federal District (Retrospective Analysis). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(6):575–581. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12989>

Результаты

Объекты (участники) исследования

Для реализации цели выполнено ретроспективное аналитическое исследование, базирующееся на системном изучении данных, представленных Федеральной службой государственной статистики и ее территориальными органами.

Основные результаты исследования

Анализ полученных данных показал, что ДФО занимал 5-е ранговое место в порядке убывания по уровню первичной заболеваемости населения среди других макрорегионов России на протяжении всего исследуемого периода.

Среди субъектов ДФО наблюдалась изменчивость в ранжировании по уровню первичной заболеваемости. Лидерами по числу заболеваний у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни, на протяжении всего анализируемого периода были Чукотский автономный округ и Республика Саха (Якутия), занимая 1-е и 2-е ранговые места соответственно. На 3-м месте в 2016 г. была Сахалинская область, а в последующие годы — Амурская область. Самая низкая первичная заболеваемость (11-е место среди регионов ДФО) с 2016 по 2019 г. отмечалась в Республике Бурятия, а в 2020 г. — в Еврейской автономной области. Стабильная ранговая позиция более двух лет отмечалась также в Магаданской области (в 2016, 2018–2020 гг. — 9-е место, 2017 г. — 10-е) и Хабаровском крае (2016–2018 гг. — 8-е место, 2019–2020 гг. — 7-е). Остальные регионы удерживали занимаемое ранговое место не более двух лет. Среди таковых следует отметить регионы, в которых наблюдалось постепенное перемещение на более высокое ранговое место с 2016 по 2020 г., т.е. снижение первичной заболеваемости относительно других субъектов, и регионы, которые переместились в обратном направлении. Так, Сахалинская область перешла с 3-го на 10-е место, Еврейская автономная область — с 7-го на 11-е, Камчатский край — с 5-го

на 6-е, Забайкальский край — с 10-го на 5-е, Приморский край — с 6-го на 4-е место.

В динамике первичной заболеваемости ДФО в 2017 г. наблюдалась умеренная тенденция к росту, далее следовали два года стабильной тенденции, а в 2020 г. была умеренная тенденция к снижению. Такие изменения уровня первичной заболеваемости приближены к общероссийским, отличаясь тем, что в 2017 г. в России в целом отмечалась стабильная тенденция (табл. 1). Распространенность заболеваний у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни, среди населения других федеральных округов страны характеризовалась индивидуальной вариабельностью. Вместе с тем в большинстве макрорегионов в 2020 г. установлено умеренное и выраженное снижение первичной заболеваемости ($T_{пр}$ от $-2,3\%$ до $-7,2\%$), за исключением Центрального ($T_{пр} = -0,1\%$) и Уральского ($T_{пр} = -0,2\%$) федеральных округов, в которых данный показатель оставался на стабильном уровне.

Среди субъектов ДФО умеренная и выраженная тенденция к снижению заболеваемости фиксировалась: на протяжении всего анализируемого периода в Сахалинской области и Еврейской автономной области (соответственно $T_{пр}$ от $-6,4$ до $-7,9\%$ и от $-2,8$ до $-2,3\%$); в Камчатском крае с 2017 по 2020 г. ($T_{пр}$ от $-2,1$ до $-6,9\%$); на протяжении двух лет подряд в 2018–2019 гг. — в Камчатском крае ($T_{пр}$ от $-4,8$ до $-10,1\%$). Умеренная и выраженная тенденция к росту на протяжении двух лет и более наблюдалась с 2017 по 2019 г. в Забайкальском ($T_{пр} = 7,1-4,1\%$) и в 2018–2019 гг. в Приморском ($T_{пр} = 2,8-3,2\%$) краях. В Республике Бурятия, Хабаровском крае и Амурской области в 2018–2019 гг. отмечался период стагнации первичной заболеваемости — $T_{пр}$ соответственно $0,0-0,2\%$; от $-0,5$ до $-0,9\%$; от $0,5$ до $-0,7\%$. В Республике Саха (Якутия) и Магаданской области в 2016–2020 гг. было чередование умеренно выраженной и стабильной тенденции. Также следует отметить, что в 2020 г. в большинстве субъектов ДФО, как и в целом по России и ее макрорегионам, отмечалась умеренная и выраженная тенденция к снижению первичной заболеваемости

577

Таблица 1. Характеристика тенденций первичной заболеваемости в субъектах Дальневосточного федерального округа, 2016–2020 гг.

Административно-территориальная единица	Первичная заболеваемость населения, ‰					Темп прироста, %				
	2016	2017	2018	2019	2020	2016	2017	2018	2019	2020
Российская Федерация	785,3	778,9	782,1	780,2	759,9	—	-0,8	0,4	-0,2	-2,6*
Дальневосточный федеральный округ	755,0	765,0	770,1	772,1	748,0	—	1,3*	0,7	0,3	-3,1*
Республика Бурятия	614,	632,5	632,7	633,9	664,5	—	3,0*	0,0	0,2	4,8*
Республика Саха (Якутия)	1043,8	1021,1	1015,3	1032,9	899,6	—	-2,2*	-0,6	1,7*	-12,9**
Забайкальский край	660,5	707,7	726,9	756,9	727,6	—	7,1**	2,7*	4,1*	-3,9*
Камчатский край	776,3	817,1	799,6	776,2	722,3	—	5,3**	-2,1*	-2,9*	-6,9**
Приморский край	730,3	734,1	764,7	778,5	778,6	—	0,5	2,8*	3,2*	0,0
Хабаровский край	673,4	695,4	691,6	685,4	694,0	—	3,3*	-0,5	-0,9	1,3*
Амурская область	836,2	848,8	852,9	846,8	807,1	—	1,5*	0,5	-0,7	-4,7*
Магаданская область	671,9	679,4	657,6	679,1	644,9	—	1,1*	-3,2*	3,3*	-5,0*
Сахалинская область	839,9	786,0	755,0	683,7	629,6	—	-6,4**	-3,9*	-9,4**	-7,9**
Еврейская автономная область	707,7	687,7	657,2	639,7	625,3	—	-2,8*	-4,4*	-2,7*	-2,3*
Чукотский автономный округ	1289,4	1342,9	1278,3	1149,2	1182,2	—	4,1*	-4,8*	-10,1**	2,9*

Примечание. * — умеренная тенденция к росту (снижению) заболеваемости; ** — выраженная тенденция к росту (снижению) заболеваемости. Градации темпа роста (снижения) (В.Д. Беляков с соавт., 1981): при $T_{пр}$ (уб.) от 0 до 1% — тенденция отсутствует (стабильна); при $T_{пр}$ (уб.) от 1,1 до 5% — тенденция умеренная; при $T_{пр}$ (уб.) более 5% — тенденция выраженная.

($T_{пр}$ от $-2,3$ до $-12,9\%$). Исключение составили Приморский ($T_{пр} = 0,0\%$) и Хабаровский ($T_{пр} = 1,3\%$) края, Чукотский автономный округ ($T_{пр} = 2,9\%$) и Республика Бурятия ($T_{пр} = 4,8\%$) (см. табл. 1).

Определено, что среднегодовой уровень первичной заболеваемости в ДФО не имел значимых отличий с общероссийским, значимо превалировал над аналогичными показателями в Центральном, Южном и Северо-Кавказском федеральных округах ($t = 7,2-16,49; p < 0,001$) и был достоверно ниже, чем в Северо-Западном, Приволжском, Уральском и Сибирском федеральных округах ($t = 6,2-13,6; p < 0,001$) (табл. 2). Множественный сравнительный анализ среднегодового уровня первичной заболеваемости среди субъектов ДФО показал наличие значимых различий ($H = 50,76; df = 11; p < 0,001$). Вместе с тем апостериорные попарные сравнения с учетом поправки Сидака (Шидака) не выявили значимых различий анализируемого показателя в субъектах макрорегиона.

Изучение среднегодовой первичной заболеваемости по классам болезней показало, что лидирующие позиции занимали классы X «Болезни органов дыхания», XIX «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин», XI «Болезни органов пищеварения» (1-, 2- и 3-е ранговые места соответственно). Наименьшее число случаев заболеваний с диагнозом, установленным впервые в жизни, установлено по следующим классам: IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (13-е место); III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» (14-е место); XVII «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» (15-е место). Такое распределение аналогично общероссийскому, за исключением 13-го рангового места, которое в России в целом занимал II класс болезней «Новообразования» (табл. 3).

Определено, что умеренная и выраженная тенденция к снижению на протяжении всего анализируемого периода была характерна для класса XIV «Болезни мочеполовой системы» и чередовалась с периодом стабильности в классах XI «Болезни органов пищеварения» и XVII «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения». В других классах болезней не отмечалось чередование периодов роста и снижения. Следует отметить, что в 2020 г. была выраженная тенденция к снижению по всем классам болезней, кроме

класса X «Болезни органов дыхания», в котором сохранялась стабильность (см. табл. 3).

Сравнительный анализ среднегодовой первичной заболеваемости по классам болезней в ДФО с общероссийским уровнем выявил, что анализируемый показатель был значимо ниже в макрорегионе по следующим классам: III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» ($3,22 \pm 0,19$ против $4,2 \pm 0,27; t = 2,97; p = 0,02$); IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» ($9,74 \pm 0,67$ против $13,28 \pm 0,68; t = 3,71; p = 0,007$); VI «Болезни нервной системы» ($12,26 \pm 0,35$ против $14,46 \pm 0,55; t = 3,37; p = 0,01$); VIII «Болезни уха и сосцевидного отростка» ($20,68 \pm 0,79$ против $24,64 \pm 1,18; t = 2,79; p = 0,03$); IX «Болезни системы кровообращения» ($24,88 \pm 0,96$ против $32,16 \pm 1,0; t = 5,25; p = 0,001$); XIII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» ($22,46 \pm 0,68$ против $28,82 \pm 1,08; t = 4,98; p = 0,002$). Значимо превалировали классы X «Болезни органов дыхания» ($371,30 \pm 1,57$ против $358,34 \pm 3,76; t = 3,18; p = 0,02$) и XI «Болезни органов пищеварения» ($39,74 \pm 1,41$ против $32,2 \pm 1,78; t = 3,32; p = 0,01$).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Гипотеза о том, что в ДФО и его субъектах имеется характерная вариабельность уровня, динамики, структуры первичной заболеваемости населения, доказана. Тенденции первичной заболеваемости в регионах ДФО отличаются разнообразием. Вместе с тем определена общая закономерность, в том числе и с общероссийскими показателями, которая заключалась в снижении заболеваемости по большинству классов болезней в 2020 г. Кроме того, выявленные значимые различия как в среднегодовом уровне первичной заболеваемости в целом, так и по классам болезней свидетельствуют о своеобразии факторов, формирующих здоровье популяции, в условиях территориальной общности ДФО.

Обсуждение основного результата исследования

Полагаем, что выявленные особенности среднегодовых уровней первичной заболеваемости в ДФО и его субъектах могут свидетельствовать об уникальности фак-

578

Таблица 2. Сравнительный анализ среднегодовой первичной заболеваемости, 2016–2020 гг.

Административно-территориальная единица	Среднегодовые значения, $M \pm t$	Сравнительный анализ с уровнем среднегодовой первичной заболеваемости в ДФО*, t, p
Российская Федерация	$777,28 \pm 5,0$	$2,13; 0,07$
В том числе федеральные округа:		
Центральный	$701,56 \pm 1,83$	11,1; < 0,001
Северо-Западный	$921,82 \pm 10,57$	13,6; < 0,001
Южный	$685,02 \pm 9,39$	$7,2; < 0,001$
Северо-Кавказский	$634,76 \pm 5,77$	16,49; < 0,001
Приволжский	$839,32 \pm 7,47$	8,53; < 0,001
Уральский	$832,36 \pm 3,09$	11,74; < 0,001
Сибирский	$851,04 \pm 13,86$	6,02; < 0,001

* Уровень среднегодовой первичной заболеваемости в Дальневосточном федеральном округе — $762,04 \pm 5,13$.

Таблица 3. Характеристика структуры и динамики первичной заболеваемости населения Дальневосточного федерального округа по классам, 2016–2020 гг.

Класс болезней по МКБ-10	Ранг	Среднегодовые значения, $M \pm m$	Темп прироста, %				
			2016	2017	2018	2019	2020
I «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни»	6	28,14 ± 2,05	—	–11,8**	–3,8*	1,8*	–24,1**
II «Новообразования»	12	9,9 ± 0,52	—	–3,7*	–3,8*	2,0*	–20,6**
III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм»	14	3,22 ± 0,19	—	16,1**	–5,6**	0,0	–23,5**
IV «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ»	13	9,74 ± 0,67	—	28,7**	–14,3**	14,6**	–25,5**
VI «Болезни нервной системы»	11	12,26 ± 0,35	—	–4,7*	1,6*	3,2*	–13,3**
VII «Болезни глаза и его придаточного аппарата»	7	26,92 ± 1,62	—	2,8*	–0,7	–3,5*	–23,5**
VIII «Болезни уха и сосцевидного отростка»	10	20,68 ± 0,79	—	1,9*	1,4*	0,5	–17,5**
IX «Болезни системы кровообращения»	8	24,88 ± 0,96	—	5,5**	3,2*	5,4**	–18,3**
X «Болезни органов дыхания»	1	371,30 ± 1,57	—	–1,6*	2,1*	–0,4	0,2
XI «Болезни органов пищеварения»	3	39,74 ± 1,41	—	–4,9*	0,2	–2,7*	–11,4**
XII «Болезни кожи и подкожной клетчатки»	5	37,4 ± 2,08	—	–15,1**	–0,5	1,1*	–14,2**
XIII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани»	9	22,46 ± 0,68	—	1,8*	4,0*	2,1*	–14,6**
XIV «Болезни мочеполовой системы»	4	37,44 ± 2,07	—	–9,4**	–2,3*	–1,3*	–16,4**
XVII «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения»	15	1,92 ± 0,11	—	–9,1**	–5,0*	0,0	–15,8**
XIX «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин»	2	93,24 ± 2,75	—	–9,0**	0,3	2,4*	–9,2**

Примечание. Тенденция к росту (снижению) заболеваемости: * — умеренная; ** — выраженная.

торов, формирующих здоровье населения макрорегиона. ДФО — крупнейший макрорегион, занимающий более 40% территории Российской Федерации. При этом плотность населения крайне низка, в среднем составляя 1,17 чел./км², что является самым низким показателем в стране. Отметим также, что территория ДФО характеризуется сложным рельефом, находится в зоне трех климатических поясов (арктического, субарктического, умеренного) и пяти типов климата (континентального, резко континентального, умеренно континентального, морского муссонного, муссонного). Годовая амплитуда температуры воздуха — самая большая на земном шаре — до 750 °С. Данные территориальные и демографические факторы детерминируют характерные условия формирования заболеваемости населения в субъектах макрорегиона [3, 7].

Установленные статистически значимые различия первичной заболеваемости по классам болезней в исследуемом округе с общероссийскими могут свидетельствовать об эффективности реализуемых мер по медицинской профилактике и укреплению здоровья населению [5]. Вместе с тем значимое превалирование заболеваемости населения по другим классам болезней с диагнозом, установленным впервые в жизни, на наш взгляд, может указывать направления профилактической работы, требующие особого внимания. Считаем важным и первоочередным совершенствование мероприятий по формированию и укреплению материально-технической базы службы общественного здоровья и медицинской профилактики на уровне каждого субъекта в макрорегионе. Особое внимание необходимо уделить созданию условий,

обеспечивающих возможность вести здоровый образ жизни, систематически заниматься физической культурой и спортом, а также проведению коммуникационных кампаний, направленных на повышение ответственности граждан за свое здоровье, осознание ценности человеческой жизни и здоровья. Не менее важным представляется организация обучения врачей первичного звена вопросам организации и проведения профилактической работы в здравоохранении. Улучшение работы службы медицинской профилактики позволит обновлять концептуальные подходы к выявлению и коррекции факторов риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний у населения в постоянно меняющихся социально-экономических условиях макрорегиона [12].

Динамика распределения ранговых мест по уровню первичной заболеваемости среди субъектов ДФО характеризуется индивидуальной вариабельностью. Отсутствие положительных показателей в динамике первичной заболеваемости в некоторых регионах округа может быть связано с проблемами анализа статистических данных в органах государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья при планировании оказания медицинской помощи и разработке мер профилактики.

Снижение первичной заболеваемости в целом и по большинству классов болезней в ДФО, возможно, обусловлено началом пандемии COVID-19 и ограничительными мерами, направленными на сдерживание распространения заболевания, а также перепрофилированием медицинских организаций под временные госпитали [13]. Считаем, что такая тенденция к снижению

заболеваемости носила формальный характер ввиду недополучения населением плановой медицинской помощи. Возможно, стабильность в динамике класса X «Болезни органов дыхания» в 2020 г. обусловлена трудностями в диагностике COVID-19 в самом начале пандемии и ошибочным отнесением его случаев к указанному классу, в частности дефектами кодирования, и отдаленными последствиями [3, 14].

Заключение

Анализ основных индикаторов популяционного здоровья может применяться для прогнозирования состояния здоровья населения и определения стратегического направления развития в области системы здравоохранения в макрорегионе. Считаем, что достаточно высокий уровень первичной заболеваемости в целом и по большинству классов болезней, а также наличие умеренных и устойчивых тенденций к росту данного показателя обуславливают целесообразность совершенствования профилактических направлений в ДФО. А именно развивать действующий комплекс мероприятий, реализуемых в рамках Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 г. (приказ Минздрава России от 15 января 2020 г. № 8) и региональных программ укрепления общественного здоровья.

Выявленные особенности рангового распределения первичной заболеваемости по классам болезней в субъектах ДФО позволят базироваться на принципе целевого распределения средств при планировании объемов

оказания медицинской помощи населению. Данное исследование служит научным обоснованием для изучения приоритетных факторов нарушения популяционного здоровья, что в дальнейшем позволит объединить в конгломераты регионы ДФО при разработке и стратегическом планировании профилактических мер на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи населению. При анализе региональных особенностей заболеваемости населения для каждого региона были выявлены основные классы заболеваний, требующие особого внимания системы здравоохранения конкретного субъекта.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. В.Б. Шуматов — разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование текста; Л.В. Транковская — анализ полученных данных, написание текста и редактирование рукописи; О.П. Грицина — обзор научных публикаций по данной тематике и их анализ, статистическая обработка, написание текста; А.К. Яценко — обзор научных публикаций по данной тематике и их анализ, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Газимова В.Г., Шастин А.С., Малых О.Л., и др. Некоторые региональные аспекты заболеваемости трудоспособного населения Уральского федерального округа // *Здоровье населения и среда обитания* — *ЗНУСО*. — 2021. — Т. 29. — № 11. — С. 7–15. [Gazimova VG, Shastin AS, Malykh OL, et al. Regional aspects of disease incidence in the working-age population of the Ural Federal District. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2021;29(11):7–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-11-7-15>
- Проскурина Н.В. Состояние здоровья населения в Российской Федерации: статистический аспект // *Вестник Алтайской академии экономики и права*. — 2020. — № 6–1. — С. 77–83. [Proskurina NV. Sostojanie zdorov'ja naselenija v Rossijskoj Federacii: statisticheskiy aspekt. *Vestnik Altajskoj akademii jekonomiki i prava*. 2020;6–1:77–83. (In Russ.)] Available from: <https://vaael.ru/ru/article/view?id=1167> (accessed: 19.04.2023).
- Руголь Л.В., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., и др. Динамика первичной заболеваемости сельского населения в Дальневосточном федеральном округе // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2022. — № 4. — С. 663–688. [Rugol LV, Polikarpov AV, Golubev NA, et al. Dynamics of primary incidence in population groups. *Scientific Journal "Current problems of health care and medical statistics*. 2022;4:663–688. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-4-663-688>
- Seifu N, Engida Y, Nejimu B, et al. Population based survey of chronic non-communicable diseases in Dubti and Asayita towns of Afar region, Northeastern Ethiopia. *Annals of Global Health*. 2016;82(3):531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2016.04.436>
- Савина А.А., Леонов С.А., Сон И.М., и др. Основные тенденции первичной заболеваемости населения в субъектах Российской Федерации в 2008–2017 гг. // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2019. — Т. 27. — № 2. — С. 118–122. [Savina AA, Leonov SA, Son IM, et al. The main trends in primary morbidity of population in the subjects of the Russian Federation in 2008–2017. *The Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2019;27(2):118–122. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-2-118-122>
- Abebe SM, Andargie G, Shimeka A, et al. The prevalence of non-communicable diseases in northwest Ethiopia: survey of Dabat Health and Demographic Surveillance System. *BMJ Open*. 2017;7:e015496. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015496>
- Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., и др. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2021. — № 81. — С. 8–18. [Kolosov VP, Manakov LG, Polyanskaya EV, et al. Dynamics of morbidity of the population with respiratory diseases in the pandemic COVID-19 period in the Far Eastern Federal District. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021;81:8–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-81-8-18>
- Герасимов А.Н. Определение статистической достоверности различий в заболеваемости // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2014. — Т. 78. — № 5. — С. 54–60. [Gerashimov AN. Determination of statistically significant differences of morbidity. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2014;5(78):54–60. (In Russ.)].
- Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS:

- параметрические и непараметрические критерии // *Наука и Здравоохранение*. — 2016. — № 4. — С. 5–37. [Grzhibovskii AM, Ivanov SV, Gorbatoва MA. Analysis of quantitative data in three or more independent groups using statistica and spss software: parametric and non-parametric tests. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2016;4:5–37. (In Russ.)]
10. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // *Экология человека*. — 2020. — № 10. — С. 55–64. [Narkevich AN, Vinogradov KA, Grzhibovskii AM. Multiple Comparisons in Biomedical Research: the Problem and its Solutions. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2020;10:55–64. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-55-64>
 11. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях // *Экология человека*. — 2011. — № 5. — С. 55–60. [Unguryanu TN, Grzhibovskii AM. Brief recommendations on description, analysis and presentation of data in scientific papers. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2011;5:55–60. (In Russ.)] Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/kratkie-rekomendatsii-po-opisaniyu-statisticheskomu-analizu-i-predstavleniyu-dannyh-v-nauchnyh-publikatsiyah> (accessed: 11.09.2023).
 12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. № 8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года». [Priказ Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 15 yanvarja 2020 g. No. 8 “Ob utverzhenii Strategii formirovaniya zdorovogo obraza zhizni naselenija, profilaktiki i kontrolja neinfekcionnyh zabolevanij na period do 2025 goda”. (In Russ.)]
 13. Перхов В.И., Корхмазов В.Т., Ходакова О.В. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости населения // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2022. — № 4. — С. 588–609. [Perkhov VI, Korkhmazov VT, Khodakova OV. Influence of the pandemic of COVID-19 on indicators of incidence of the population. *Current problems of health care and medical statistics*. 2022;4:588–609. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-4-588-609>
 14. Костров В.И., Бачурина М.Ю., Гаджиев Н.А. Влияние заболеваемости COVID-19 на формирование уровня первичной заболеваемости и структуру инвалидности населения // *Университетская медицина Урала*. — 2021. — Т. 7. — № 4 (27). — С. 58–60. [Kostrov VI, Bachurina MYu, Gadzhiev NA. Vlijanie zabolevaemosti COVID-19 na formirovanie urovnja pervichnoj zabolevaemosti i strukturu invalidnosti naselenija. *Universitetskaja medicina Urala*. 2021;4(27):58–60. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шуматов Валентин Борисович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Valentin B. Shumatov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 690002, Владивосток, пр-т Острякова, д. 2 [address: 2 Ostryakova Ave., 690002, Vladivostok, Russia]; **e-mail:** shumатов@mail.ru, **SPIN-код:** 6676-8806, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9645-3471>

Транковская Лидия Викторовна, д.м.н., профессор [*Lidia V. Trankovskaya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** trankovskaya@mail.ru, **SPIN-код:** 5186-8570, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4883-4525>

Грицина Ольга Павловна, к.м.н., доцент [*Olga P. Gritsina*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** g2010o@mail.ru, **SPIN-код:** 1751-3935, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2484-9442>

Яценко Анна Константиновна, к.м.н., доцент [*Anna K. Yatsenko*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** annakonstt@mail.ru, **SPIN-код:** 6982-2987, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4326-1801>

Э.Т. Амбарчян¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2},
А.Д. Кузьмина¹, В.В. Иванчиков¹, Е.А. Вишнева^{1,2},
М.И. Ивардава¹, К.Е. Эфендиева^{1,2}, Ю.Г. Левина^{1,2}

¹НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра № 2
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Дискуссионные вопросы иммунопатогенеза псориаза и атопического дерматита

Псориаз (ПсО) и атопический дерматит (АтД) имеют много общего: оба заболевания широко распространены, характеризуются хроническим рецидивирующим течением, поражают в первую очередь кожный покров и приводят к снижению качества жизни пациентов независимо от их возраста. Патогенез этих двух дерматозов, наиболее часто встречающихся в практике детского дерматолога, довольно сильно отличается. ПсО представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, патогенез которого связан с задействованием Th1-пути: клеток Th17 и оси IL-23/IL-17. АтД, в свою очередь, обычно связан с высокими уровнями IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и IFN-γ, продуцируемыми активированными Т-хелперами 2 (Th2) клетками. Клинические проявления и иммунопатологические реакции этих двух состояний кожи, как правило, имеют различия. Однако у пациентов с ПсО иногда могут быть высыпания на коже, напоминающие АтД, в сочетании с интенсивным зудом и лабораторным повышением уровня иммуноглобулина класса E (IgE), что может свидетельствовать о необходимости смены парадигмы доминирования лишь одного типа Т-воспаления у пациентов с этими заболеваниями.

Ключевые слова: псориаз, атопический дерматит, иммуноглобулин E, PsEma, PsAllergy

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Намазова-Баранова Л.С., Кузьмина А.Д., Иванчиков В.В., Вишнева Е.А., Ивардава М.И., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г. Дискуссионные вопросы иммунопатогенеза псориаза и атопического дерматита. *Вестник РАМН.* 2023;78(6):582–588. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn9965>

582

Введение

В последние десятилетия иммунная система при псориазе (ПсО) и атопическом дерматите (АтД) рассматривалась как действие цитокинов, опосредующих взаимно антагонистические пути Th1 и Th2. Различные аллергические заболевания, характеризующиеся цитокиновым профилем Th2 иммунного ответа, и аутоиммунные заболевания, характеризующиеся цитокиновым профилем Th1 иммунного ответа, в некоторой степени считались взаимоисключающими [1, 2]. Однако было высказано

предположение, что оба типа заболеваний вызваны иммунной дисрегуляцией, что позволяет одновременно протекать иммунологическим реакциям с задействованием как Th1, так и Th2 [3].

ПсО — это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, а также дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами. ПсО опосредуется сложным взаимодействием пути Th1 и Th17-иммунным ответом [4].

Е.Т. Ambarchian¹, L.S. Namazova-Baranova^{1,2}, A.D. Kuzminova¹, V.V. Ivanchikov¹,
E.A. Vishneva^{1,2}, M.I. Ivardava¹, K.E. Efendieva^{1,2}, J.G. Levina^{1,2}

¹Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery,
Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

Controversial Issues of Immunopathogenesis of Psoriasis and Atopic Dermatitis

Psoriasis (PsO) and atopic dermatitis (AD) have much in common: both diseases are widespread, characterized by a chronic relapsing course, primarily affect the skin and lead to a quality reduction of life of patients, regardless of their age. The pathogenesis of these two dermatoses, which are the most common in the practice of a pediatric dermatologist, is quite different. PsO is a chronic inflammatory skin disease, the pathogenesis of which is associated with the involvement of the Th1 pathway: Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis. AD, in turn, is usually associated with high levels of IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 and IFN-γ produced by activated T-helper 2 (Th2) cells. The clinical symptoms and immunopathological responses of these two skin conditions tend to differ. However, patients with PsO may sometimes present with a skin rash resembling AD combined with intense itching and laboratory increase in immunoglobulin E (IgE) which may indicate the need to change the paradigm of dominance of only one type of T-inflammation in patients with these diseases.

Keywords: psoriasis, atopic dermatitis, IgE, PsEma, PsAllergy

For citation: Ambarchian ET, Namazova-Baranova LS, Kuzminova AD, Ivanchikov VV, Elena A. Vishneva, Ivardava MI, Efendieva KE, Levina JG. Controversial Issues of Immunopathogenesis of Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(6):582–588. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn9965>

Считается, что вульгарный ПсО является прототипическим Th1-ассоциированным аутоиммунным заболеванием с избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов.

Некоторые работы отражают данные о повышении у пациентов, страдающих ПсО, сывороточного иммуноглобулина Е (IgE) — показателя, привычно оцениваемого при atopических заболеваниях [5, 6].

АтД — многофакторное воспалительное заболевание кожи, патогенетическую основу которого составляют дисфункция эпидермального барьера, дисрегуляция иммунной системы, а также уменьшение разнообразия микробиоты кожи, зачастую происходящие на фоне генетической предрасположенности [7, 8].

Иммунная дисрегуляция при АтД характеризуется развитием воспалительной реакции в коже с участием Т-лимфоцитов. В острую фазу заболевания преобладает Th2-ответ с последующей гиперпродукцией IgE; в хроническую происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ [9]. Ключевыми цитокинами, вовлеченными в патофизиологические механизмы АтД, являются IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 и IFN- γ , а путь воспаления лежит через сигнальную систему JAK/STAT [10]. Во многих исследованиях описана патогенетическая роль IL-4 при АтД в развитии аллергенспецифических IgE-опосредованных реакций [8].

Хотя ПсО (Th1-опосредованное аутоиммунное заболевание) и АтД (Th2-опосредованное заболевание на ранних стадиях) считаются двумя различными дерматозами, основанными на их лимфоцитарной опосредованности и цитокиновой вовлеченности, эти состояния могут сосуществовать друг с другом, несмотря на перекрестную регуляцию между Th1 и Th2.

ПсО характеризуется эпидермальной гиперплазией, клинически проявляется эритематозными ограниченными папулами и бляшками с серебристыми чешуйками на поверхности, гистологически — утолщенным слоем шиповидных клеток (акантоз), утолщенным роговым слоем (гиперкератоз) с ядросодержащими кератиноцитами из-за нарушенной кератинизации (паракератоз), удлиненными эпидермальными сетчатыми гребнями, расширенными кожными извилистыми капиллярами и нейтрофильной инфильтрацией в супрапапиллярной дерме. АтД, именуемый многими зарубежными авторами как *atopic eczema* (атопическая экзема), относится к группе острых и хронических, зудящих воспалительных заболеваний кожи и гистологически характеризуется воспалением, межклеточным отеком между кератиноцитами (спонгиоз), везикуляцией и паракератозом. При хронизации процесса наблюдаются признаки, схожие с гистологической картиной ПсО: в частности, акантоз и гиперкератоз с отсутствием ядер (ортокератоз), также отмечается увеличение количества эозинофилов и тучных клеток. Хотя присутствие эозинофилов в воспалительном инфильтрате обычно ассоциировано с АтД, эозинофилы могут быть идентифицированы и в очагах ПсО, особенно при тяжелой бляшечной или эритродермической формах [11]. Также при АтД и ПсО морфологически могут наблюдаться нарушения терминальной дифференцировки кератиноцитов [12–14]. Данные исследования А.Р. Моу et al. свидетельствуют о том, что клетки Th-17 и Th-22 участвуют в патофизиологических процессах обеих болезней — АтД и ПсО и функциональное перекрытие этих двух хронических дерматозов может обуславливать и перекрытие гистологических признаков, наблюдаемых в образцах биопсии кожи [15].

Проведенное более 20 лет назад финское исследование продемонстрировало, что Th2-опосредованная atopическая астма часто встречается у детей с Th1-опосредованными аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и целиакия [16]. А авторы недавно проведенного исследования, основываясь на полученных результатах, свидетельствующих о повышенной распространенности астмы и аллергического ринита (обе нозологии являются Th2-опосредованными atopическими заболеваниями) среди пациентов с Th1-опосредованными заболеваниями, включая ПсО, пришли к заключению о возможных общих патогенетических механизмах этих заболеваний [17]. В двух других крупных регистрационных исследованиях были зарегистрированы заболевания, ассоциированные с Th1-воспалением, такие как инсулинозависимый сахарный диабет, ревматоидный артрит, целиакия, ПсО, в сочетании с заболеваниями, ассоциированными с Th2-воспалением, — бронхиальной астмой, экземой и аллергическим ринитом [18, 19].

Эпидермальная дисфункция при псориазе и atopическом дерматите

Некоторые дерматозы, включая АтД и ПсО, связаны с нарушением барьерной функции кожи. Первичная дисфункция обусловлена моногенными дефектами ключевых компонентов эпидермиса, однако вторичное нарушение барьера возникает при воспалительных процессах с нарушением эпидермального гомеостаза и препятствием к синтезу или поддержанию компонентов кожного барьера. Недавние данные свидетельствуют о сочетании первичной и вторичной барьерной дисфункции при АтД и в меньшей степени — при ПсО [20].

Многие связанные с ПсО гены, например *LCE3B* и *LCE3C* («позднего рогового конверта», *late cornified envelope*), играют важную роль в дифференцировке кератиноцитов и функции эпидермального барьера. Считается, что нарушение барьерной функции кожи при ПсО вызывает выработку медиаторов воспаления. Эти результаты, полученные с помощью технологии D-Squame Pressure Instrument D500 с применением клейкой ленты, указывают на связь между функциями проницаемости эпидермиса, опосредованными кератиноцитами и воспалительными процессами, характерными для дерматоза [21]. В дополнение к этому изучалась и липидомика в кератиноцитах, выделенных из псориазических поражений кожи, в сравнении со здоровой кожей. W. Luczaj et al. при анализе основных компонентов обнаружили, что кератиноциты в псориазических бляшках отличаются дисбалансом керамидов, чего не наблюдалось на видимо здоровой коже [22].

Повреждение эпидермального барьера в области бляшек при ПсО способствует снижению защитной функции эпидермиса и повышает риск транскутанного проникновения аллергенов. Эти изменения могут приводить к развитию сенсибилизации с запуском иммунопатологических реакций и рассматриваться как дополнительный фактор повреждения кожи [23]. Подтверждением данной гипотезы могут являться работы, демонстрирующие практические наблюдения пациентов с ПсО, у которых фиксировалось увеличение частоты встречаемости аллергии [24, 25]. Однако данные относительно измененного баланса Th1/Th2-иммунного ответа при ПсО по-прежнему ограничены [26].

Генетические исследования демонстрируют важность нарушений в генах, экспрессируемых в клетках эпителия, в развитии обеих нозологий. Так, наличие аллелей белка филагтрина, связанных с потерей барьерной функции кожи, были признаны одним из ведущих факторов развития АТД [27], в то время как полиморфизмы гена дефензина, одного из антимикробных пептидов кожи, были связаны с повышенным риском ПсО [28]. Любопытно, что данные генетических исследований демонстрируют связь АТД с ПсО — они имеют общие локусы на хромосомах 1q21 и 17q25 [29].

Роль IgE

Многие исследователи пытались объяснить причину повышенного уровня IgE как прототипического маркера Th2-иммунного ответа у некоторых пациентов, страдающих ПсО. Повышение сывороточного IgE характерно для различных алергоопосредованных заболеваний, включая АТД, аллергический ринит, бронхиальную астму и т.д. [30]. Стоит отметить, что выявленное повышение показателя IgE у пациентов не всегда коррелирует с аллергическим воспалением или степенью тяжести заболевания. Относительно изучения показателя IgE у пациентов с ПсО E. Kasumagic-Halilovic E. et al. получили в своем исследовании вывод, что данный показатель выше у пациентов, страдающих ПсО, в сравнении с группой контроля. Примечателен факт, что на степень повышения маркера влиял стаж болезни: в группе пациентов с более длительным стажем болезни медианный показатель IgE был выше. Однако отбор исследуемых проводился только среди взрослого контингента [31]. R.A. Lotfi et al. сообщили о возможной ассоциации уровня сывороточного IgE и ПсО. В результатах своего исследования они показали, что медиана уровня общего IgE в сыворотке была значительно выше у 1/3 пациентов, страдающих ПсО, с максимально высокими показателями при эритродермической форме [32]. Спустя два года была опубликована статья, демонстрирующая более высокие показатели IgE в сыворотке крови у больных псориазической эритродермией в сравнении с группой пациентов с классическим бляшечным ПсО [33]. Интересно, что о повышении сывороточного IgE сообщалось и при других типах эритродермии различного этиопатогенеза, следовательно, сывороточный гипер-IgE может быть частым явлением универсального поражения кожи, в том числе и при эритродермическом ПсО [34, 35]. E.S. Ünal et al. в своем исследовании показали, что у пациентов с ПсО отягощенный анамнез по atopическим заболеваниям был выше (21,3%), чем у здоровых людей (15,7%). Также у больных ПсО была проведена оценка сывороточного IgE в крови, и медиана показателя оказалась статистически выше, чем в контрольной группе исследования ($p > 0,05$) [25]. Однако существуют работы с выводами, противоположными выводам вышеперечисленных исследований, что обуславливает актуальность изучения роли IgE при ПсО [36–38].

Синтез IgE

В настоящее время хорошо известно, что индукция синтеза IgE в В-клетках человека требует трех типов сигналов. Первый сигнал доставляется через мембранный рецептор В-клеток, специфично узнающий антиген. Второй сигнал обеспечивается главным образом посредством цитокинов, полученных из клеток типа Th2, в частности через интерлейкины IL-4 и IL-13, которые стимулируют

транскрипцию IgE с помощью генов константной области иммуноглобулина. Третий сигнал обеспечивается взаимодействием между конститутивно экспрессируемой молекулами CD40 и CD154 (лиганд CD40) на В- и Т-лимфоцитах [39, 40].

В-лимфоциты продуцируют IgE, в котором в большинстве случаев преобладают цитокины Th2-иммунного ответа — IL-13 и IL-4. Однако кератиноциты не способны продуцировать IL-13 и IL-4 у больных ПсО, следовательно, их гиперпродукция при дерматозе, вероятно, обусловлена другими механизмами [41].

Связь между IgE и иммунными клетками при псориазе

IgE обычно считается типичным медиатором аллергических реакций и распознает экзогенные антигены и сигналы через рецепторы Fcε (FcεRs), включая FcεR I и FcεR II, запускающие иммунологический ответ. FcεR I — высокоаффинный рецептор Fc (рецептор I для Fc части IgE, называемой FcR1), который представляет собой тетрамерный мембранный комплекс, состоящий из четырех цепей (αβγ2) [42]. FcεR II — низкоаффинный Fc-рецептор (FcRII), который локализуется на базофилах и мастоцитах [43].

Активация FcεR I приводит к продуцированию многочисленных медиаторов (лейкотриенов, триптазы, гистамина), которые играют важную роль в воспалительных процессах при аллергических реакциях. Также они приводят к синтезу медиаторов воспаления, играющих значительную роль в формировании каскада псориазического воспаления, — выбросу IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-22, IFN-γ и TNF-α, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и оксида азота (NO) [44]. При длительном прогрессирующем течении ПсО IFN-γ и IL-22 могут продуцироваться тучными клетками, в результате возможно локальное образование CD4+ Т-клеток памяти. IL-22 — это ключ цитокинов в начале эпидермальной гиперплазии при ПсО, который способствует увеличению пролиферации кератиноцитов. Он участвует в усилении миграции кератиноцитов и увеличении толщины эпидермиса и тем самым препятствует физиологической десквамации, продуцирует хемокины, антимикробные пептиды (AMP), хемоаттрактанты нейтрофилов и индуцирует продукцию матриксных металлопротеиназ (MMPs) [45].

Недавно было показано, что связывание IgE с FcεR I улучшает выживаемость нейтрофилов и приводит к продукции IL-8. Данный цитокин известен как хемотаксический агент для нейтрофилов, который может дополнительно содействовать рекрутированию нейтрофилов и способствовать самоусиливающемуся псориазическому воспалению [31]. K. Yan et al. продемонстрировали, что у 39% пациентов с ПсО были повышены уровень сывороточного IgE, а в пораженной коже — содержание IgE+ и FcεR I+ клеток [46].

PsEma (псориаз и экзема, psoriasis and eczema)

Иногда бывает сложно клинически различить ПсО и АТД (синоним — atopическая экзема). При хронизации кожного патологического процесса на коже могут наблюдаться зудящие эритематозно-сквамозные бляшки, характерные для обоих этих состояний [47]. ПсО чаще локализуется на разгибательных участках конечностей, в инверсных зонах, в то время как АТД обычно характе-

ризуется высыпаниями на сгибательных поверхностях суставов конечностей. Однако оба заболевания могут поражать кожу волосистой части головы, лицо, кисти и стопы [48].

A. William et al., проведя проспективный анализ, отобрал и проанализировал 100 пациентов с ПсО, обнаружили, что у 20% пациентов фигурировал «промежуточный» диагноз — наличие кожного патологического процесса, характерного как для ПсО, так и для АтД. Данная категория воспалительных дерматозов получила название «PsEma» — состояние, при котором наблюдается клинический перекрест этих двух дерматозов. При PsEma наблюдается общность молекулярно-биологических процессов ПсО и АтД, что может объяснять терапевтический ответ при таргетном лечении (рис. 1, табл. 1) [49].

Важным компонентом патогенеза АтД является повреждение кожного барьера, способствующее транскутанному проникновению патогенов и аллергенов и дальнейшей активации типа Th2. Кератиноциты продуцируют стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP), который способствует дифференцировке клеток Th2, играющих важную роль в воспалительном ответе. Клетки Th2 могут продуцировать цитокины, включая IL-4, IL-13 и IL-31. IL-4 и IL-13 стимулируют В-клетки к продукции IgE-антител и усугубляют дефекты кожного барьера. IL-31 вызывает зуд и стимулирует порочный круг «зуд–расчесывание», что, в свою очередь, ведет к повреждению кожного барьера. Кроме того, IgE способствует презентации антигена, что смещает реакцию в сторону Th2-воспаления и усугубляет процесс.

У детей с АтД, а также у пациентов с азиатским фенотипом АтД может обнаруживаться повышенный уровень Th17, таким образом демонстрируя частичное совпадение

с иммунопатогенезом ПсО. Кроме того, у определенной доли пациентов с ПсО проявляются симптомы, подобные АтД, такие как повышенный уровень сывороточного IgE и зуд, что может быть частично связано с тем, что Th17 остается пластичным и переключается на Th2-типа в ответ на стимуляцию главным образом IL-4. У некоторых пациентов с ПсО наблюдается сдвиг в сторону экзематозного фенотипа после применения ингибиторов IL-17, что может быть обусловлено подавлением Th17-ответа и относительно усиленным Th2-ответом. IgE, продуцируемый в ходе этого процесса, может действовать через клетки, экспрессирующие высокоаффинные рецепторы IgE.

При активации различными стимулами дендритные клетки секретируют IL-23 и дополнительно стимулируют дифференцировку Th17 с образованием IL-17. Ось IL-23/IL-17 играет центральную роль в патогенезе ПсО. При ПсО кератиноциты высвобождают хемокины для рекрутирования нейтрофилов. Кроме того, кератиноциты с высокой экспрессией аутоантигенов могут играть роль в поддержании патологического состояния.

Заключение

В данном обзоре обсуждены как иммунологические, так и клинические критерии того, почему сосуществование Th2- и Th1-опосредованных заболеваний является правдоподобным сценарием. Исторически полагалось, что ПсО, АтД и другие аллергические заболевания вызваны противоположными путями активации Т-клеток, что подразумевало невозможное сочетание этих нозологий. Однако исследования в данном обзоре отражают,

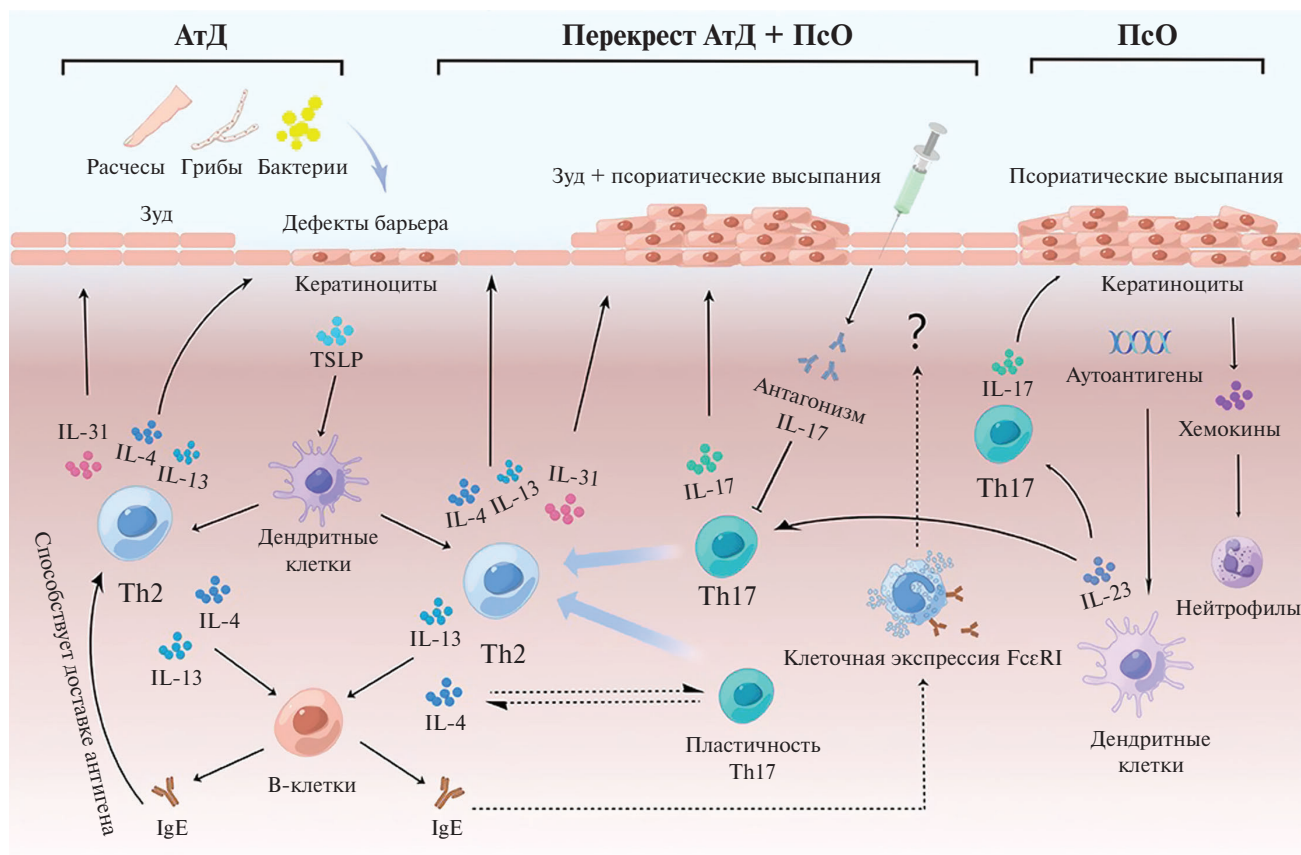


Рис. 1. Иммунопатогенез атопического дерматита, псориаза и их перекреста (адаптировано по: [50]): АтД — атопический дерматит; ПсО — псориаз; PsEma — перекрест атопического дерматита и псориаза

Таблица 1. Методики терапии при атопическом дерматите, псориазе и их перекресте (адаптировано из: [51])

Методика терапии	АтД	PsEma (перекрест АтД+ПсО)	ПсО
Наружные средства	ТГКС	ТГКС	ТГКС
	ТИК	ТИК	Аналоги витамина Д ₃
	Ингибитор ФДЭ4 (крисaborол)		Ретиноиды
	Ингибитор JAK (руксолитиниб)		Деготь, нафталан
			ТИК ¹
Системные методы терапии	Метотрексат ¹	Метотрексат	Метотрексат
	Азатиоприн ¹	Циклоспорин	Ацитретин
	Циклоспорин		Циклоспорин
Фототерапия	UVB ²	UVB ²	UVB ²
Генно-инженерные биологические препараты	IL-4/13, IL-13	IL-12/23	IL-12/23, IL-17, IL-23, ФНО-α
Малые молекулы	Ингибитор JAK (барицитиниб, упадацитиниб, аброцитиниб)	Ингибитор JAK (упадацитиниб ³)	Ингибитор ФДЭ4 (апремиласт), JAK (упадацитиниб ³)

¹ Нет показаний, однако включены в международные руководства по лечению псориаза.

² UVB — узкополосная фототерапия (UVB 311 нм).

³ Зарегистрирован в Российской Федерации с показанием «псориатический артрит» у взрослых пациентов.

Примечание. АтД — атопический дерматит; ПсО — псориаз; PsEma — перекрест атопического дерматита и псориаза; IL — интерлейкин; ТГКС — топические глюкокортикостероиды; ТИК — топические ингибиторы кальциневрина; ФДЭ4 — фосфодиэстераза 4; JAK — янус-киназа (Janus kinase).

что активация специфических путей Т-клеток и цитокинов не может быть исключительной для каждого заболевания и их дальнейшее изучение, возможно, приведет к формированию и внедрению нового термина — «PsAllergy».

Дополнительная информация

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

Конфликт интересов. Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson&Johnson, Sanofi; Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Деvelopмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия), АО «Санофи-авентис груп», ООО «Бионорика», ООО «Нутриция»; К.Е. Эфендиева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Vionogica, «Акрихин», «Эббот», «Виатрис», «Иммунотех»; Ю.Г. Левина — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний АО «Санофи Россия», «Виатрис», «Иммуно-

тех»; Е.А. Вишнева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», АО «Санофи Россия», «Виатрис», «Эббот». Остальные авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Э.Т. Амбарчян — участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта для публикации; Л.С. Намазова-Баранова — участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта для публикации; А.Д. Кузьмина — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи; В.В. Иванчиков — участие в редактировании рукописи, обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных; Е.А. Вишнева — участие в редактировании рукописи, обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных; М.И. Ивардава — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных; К.Е. Эфендиева — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных; Ю.Г. Левина — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи и ее направление на публикацию. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА

- Christophers E, Henseler T. Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 1987;279(Suppl):S48–51. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00585919>
- Garofalo L, Pisani V, Mazzotta F, et al. Psoriasis in atopic children. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;146:63–65.
- Benn CS, Bendixen M, Krause TG, et al. Questionable coexistence of TH1- and TH2-related diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):328–329. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126480>
- Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128(5):1207–1211. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701213>
- Li LF, Suján SA, Yang H, et al. Serum immunoglobulins in psoriatic erythroderma. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(2):125–127. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01717.x>
- Ovcina-Kurtovic N, Kasumagic-Halilovic E. Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease. *Med Arh*. 2010;64(1):28–29.
- Maliyar K, Sibbald C, Pope E, et al. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis. *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(12):538–550. doi: <https://doi.org/10.1097/01.asw.0000547414.38888.8d>
- Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., и др. Биологическая терапия среднетяжелых и тяжелых форм atopического дерматита в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 432–443. [Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Opryatyn LA, et al. Biologic Therapy of Moderate and Severe Forms of Atopic Dermatitis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):432–443. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2145>
- McGirt LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):202–208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.033>
- Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT*. 2013;2(3):e24137. doi: <https://doi.org/10.4161/jkst.24137>
- Lundin A, Fredens K, Michaëlsson G, et al. The eosinophil granulocyte in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1990;122(2):181–193. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1990.tb08264.x>
- Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Chiricozzi A, et al. Broad defects in epidermal cornification in atopic dermatitis identified through genomic analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1235–1244.e58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.031>
- Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337–1343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.022>
- Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol*. 2008;17(12):1063–1072. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x>
- Moy AP, Murali M, Kroshinsky D, et al. Immunologic Overlap of Helper T-Cell Subtypes 17 and 22 in Erythrodermic Psoriasis and Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(7):753–760. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2>
- Kero J, Gissler M, Hemminki E, et al. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: A register study. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):781–783. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.119557>
- Joel MZ, Fan R, Damsky W, et al. Psoriasis associated with asthma and allergic rhinitis: a US-based cross-sectional study using the All of US Research Program. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(6):1823–1826. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02539-z>
- Chowdhury BA. Comparative efficacy of levalbuterol and racemic albuterol in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):324. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126374>
- Asmus MJ, Hendeles L, Weinberger M, et al. Levalbuterol has not been established to have therapeutic advantage over racemic albuterol. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):325. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.126375>
- Schmuth M, Blunder S, Dubrac S, et al. Epidermal barrier in hereditary ichthyoses, atopic dermatitis, and psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(11):1119–1123. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.12827>
- Ortiz-Lopez LI, Choudhary V, Bollag WB. Updated Perspectives on Keratinocytes and Psoriasis: Keratinocytes are More Than Innocent Bystanders. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:73–87. doi: <https://doi.org/10.2147/PTT.S327310>
- Łuczaj W, Wroński A, Domingues P, et al. Lipidomic analysis reveals specific differences between fibroblast and keratinocyte ceramide profile of patients with psoriasis vulgaris. *Molecules*. 2020;25(3):630. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25030630>
- Барилло А.А., Смирнова С.В. Персонализированный подход к диагностике и лечению больных псориазом // *Российский иммунологический журнал*. — 2021. — Т. 24. — № 4. — С. 455–460. [Barilo AA, Smirnova SV. Personalized approach to diagnostics and therapy of patients with psoriasis. *Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal*. 2021;24(4):455–460. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1074-PAT>
- Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol*. 2017;48:68–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.008>
- Ünal ES, Gül Ü, Dursun AB, et al. Prediction of atopy via total immunoglobulin E levels and skin prick tests in patients with psoriasis. *Turk J Med Sci*. 2017;47(2):577–582. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1601-133>
- Szegedi A, Aleksza M, Gonda A, et al. Elevated rate of Thelper1 (T(H)1) lymphocytes and serum IFN-gamma levels in psoriatic patients. *Immunol Lett*. 2003;86(3):277–280. doi: [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(03\)00025-7](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(03)00025-7)
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38(4):441–446. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1767>
- Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet*. 2008;40(1):23–25. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2007.48>
- Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2001;27(4):372–373. doi: <https://doi.org/10.1038/86867>
- Vinnik T, Kreinin A, Abildinova G, et al. Biological Sex and IgE Sensitization Influence Severity of Depression and Cortisol Levels in Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 2020;236(4):336–344. doi: <https://doi.org/10.1159/000504388>
- Kasumagic-Halilovic E. Total Serum Immunoglobulin E Levels in Patients with Psoriasis. *Mater Sociomed*. 2020;32(2):105–107. doi: <https://doi.org/10.5455/msm.2020.32.105-107>
- Lotfi RA, El-Sayed MH, El-Gabry SH. Assessment of serum levels of IgE in psoriasis. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2015;12(1):63–67. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ewx.0000450678.40084.23>
- Chen C, Zheng X, Duan Q, et al. High Serum IgE Concentration in Patients with Psoriasis. *Clin Res Dermatol Open Access*. 2017;4(4):1–4. doi: <https://doi.org/10.15226/2378-1726/4/4/00163>
- Hasan T, Jansén CT. Erythroderma: A follow-up of fifty cases. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(6):836–840. doi: [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(83\)80013-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)80013-9)

35. Horiuchi Y. Senile erythroderma with hyper IgE: an independent and novel disease form. *Asia Pac Allergy*. 2022;12(2):e12. doi: <https://doi.org/10.5415/apallergy.2022.12.e12>
36. Lajevardi V, Ghiasi M, Goodarzi A, et al. Total serum IgE concentration in patients with psoriasis: a case-control study. *Acta Med Iran*. 2014;52(7):515–518.
37. Gebhardt M, Wenzel HC, Hipler UC, et al. Monitoring of serologic immune parameters in inflammatory skin diseases. *Allergy*. 1997;52(11):1087–10894. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb00180.x>
38. Hosseini P, Khoshkhui M, Hosseini RF, et al. Investigation of the relationship between atopy and psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(3):276–281. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2019.85639>
39. Jelinek DF. Regulation of B lymphocyte differentiation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84(4):375–385. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62267-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62267-3)
40. Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2Pt2):S547–558. doi: [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(00\)90059-9](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(00)90059-9)
41. Eckl-Dorna J, Villazala-Merino S, Campion NJ, et al. Tracing IgE-Producing Cells in Allergic Patients. *Cells*. 2019;8(9):994. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8090994>
42. Komi DEA, Mortaz E, Amani S, et al. The Role of Mast Cells in IgE-Independent Lung Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(3):377–387. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08779-5>
43. Perez-Witzke D, Miranda-García MA, Suárez N, et al. CTLA4Fce, a novel soluble fusion protein that binds B7 molecules and the IgE receptors, and reduces human in vitro soluble CD23 production and lymphocyte proliferation. *Immunology*. 2016;148(1):40–55. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12586>
44. Conti P, Gallenga CE, Ronconi G, et al. Activation of mast cells mediates inflammatory response in psoriasis: Potential new therapeutic approach with IL-37. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12943. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12943>
45. Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):739. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030739>
46. Yan KX, Huang Q, Fang X, et al. IgE and FcεRI are highly expressed on innate cells in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):122–133. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14459>
47. Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, et al. Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1210–1217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.006>
48. Schäbitz A, Eyerich K, Garzorz-Stark N. So close, and yet so far away: The dichotomy of the specific immune response and inflammation in psoriasis and atopic dermatitis. *J Intern Med*. 2021;290(1):27–39. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.13235>
49. Abramovits W, Cockerell C, Stevenson LC, et al. PsEma — a hitherto unnamed dermatologic entity with clinical features of both psoriasis and eczema. *Skinmed*. 2005;4(5):275–281. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-9740.2005.03636.x>
50. Shi L, Liu C, Xiong H, et al. Elevation of IgE in patients with psoriasis: Is it a paradoxical phenomenon? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1007892. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1007892>
51. Tsai YC, Tsai TF. Overlapping Features of Psoriasis and Atopic Dermatitis: From Genetics to Immunopathogenesis to Phenotypes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5518. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23105518>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Амбарчян Эдуард Тигранович, к.м.н. [*Eduard T. Ambarchian*, MD, PhD]; адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а [address: 1a Litovsky bulvar, 117593, Moscow, Russia]; e-mail: edo_amb@mail.ru, SPIN-код: 4878-5562, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Leila S. Namazova-Baranova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com, SPIN-код: 1312-2147, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Кузьминова Анастасия Дмитриевна, врач-дерматолог [*Anastasiia D. Kuzminova*, MD]; e-mail: kuzminova_derma@mail.ru, SPIN-код: 7014-2239, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

Иванчиков Владислав Владимирович, врач-дерматолог [*Vladislav V. Ivanchikov*, MD]; e-mail: awdawd22@yandex.ru, SPIN-код: 1078-5850, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор РАН [*Elena A. Vishneva*, MD, PhD, Professor of the RAS]; e-mail: vishneva.e@yandex.ru, SPIN-код: 1109-2810, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Ивардава Марика Индикоевна, к.м.н. [*Marika I. Ivardava*, MD, PhD]; e-mail: makussa@mail.ru, SPIN-код: 4865-4688, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4669-9510>

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н., доцент [*Kamilla E. Efendiyeva*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: kamillaef@inbox.ru, SPIN-код: 5773-3901, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Левина Юлия Григорьевна, д.м.н., доцент [*Juliya G. Levina*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: julia.levina@mail.ru, SPIN-код: 4626-2800, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

Н.В. Устинова^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,3},
А.А. Баранов¹, Е.А. Вишнева^{1,3}, Е.В. Кайтукова^{1,3},
Т.В. Турти^{1,3}, В.Ю. Альбицкий¹, Л.Р. Селимзянова^{1,3},
Е.А. Горбунова¹, К.Е. Эфендиева^{1,3}

¹НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Российская Федерация

²Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой,
Москва, Российская Федерация

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Смена парадигмы: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОНИМАНИЮ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Значительный рост распространенности расстройств аутистического спектра (РАС) как во всем мире, так и в нашей стране диктует необходимость поиска современных и эффективных методов профилактики, диагностики и оказания медицинской помощи таким пациентам. При этом результаты многочисленных медико-биологических исследований в области аутизма не находят отражения в практическом здравоохранении. Цель работы — обоснование новых подходов к организации медицинской помощи людям с РАС. Методы. Проанализированы результаты перспективных направлений исследований аутизма в области генетики, эпигенетики, метаболомики, микробиома и мультиморбидности, ознаменовавшие смену парадигмы в понимании расстройств аутистического спектра и требующие имплементации в практическую деятельность. На базе концепции 7П-педиатрии (программирующая развитие и здоровье ребенка, профилактическая, предиктивная, персонализированная, партисипативная, полипрофессиональная, прогрессивная) обоснованы необходимость и возможность имплементации результатов научных исследований в реальную клиническую практику ведения детей с аутизмом. Результаты фундаментальных научных исследований в области РАС, раскрывающие их сложную и многогранную природу, позволяют говорить о смене парадигмы в понимании этого расстройства. На основе новой концепции медицинской помощи — 7П-педиатрии — результаты научных исследований могут транслироваться в реальную клиническую практику, включая диагностические, терапевтические, профилактические и реабилитационные воздействия в отношении аутизма, а также программирование оптимальной траектории когнитивно-поведенческого фенотипа детей с особенностями нейроразвития, включая РАС.

Ключевые слова: аутизм, РАС, эпигенетика, метаболом, микробиом, организация медицинской помощи

Для цитирования: Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Турти Т.В., Альбицкий В.Ю., Селимзянова Л.Р., Горбунова Е.А., Эфендиева К.Е. Смена парадигмы: новые подходы к пониманию расстройств аутистического спектра. *Вестник РАМН.* 2023;78(6):589–600. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12996>

Обоснование

В последние годы наблюдается рост показателей распространенности расстройств аутистического спектра (РАС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), усредненный показатель распространенности РАС у детей составляет примерно 1 на 100. При этом значительное количество исследований, проводимых преимущественно в странах с высоким уровнем жизни, выявляет более высокую распространенность аутизма [1]. Известно, что люди с РАС могут иметь особые потребности в медицинском обслуживании, обусловленные как непосредственно аутистическими проявлениями, так и другими сопутствующими состояниями. Они могут быть более уязвимы к хроническим неинфекционным заболеваниям, что связывают в том числе с дефицитом физической активности и неправильным питанием. Тем не менее, по данным ВОЗ, по сравнению с населением в целом уровень удовлетворения медицинских потребностей людей с аутизмом находится на более низком уровне [1].

Термин «расстройства аутистического спектра» отсутствует в МКБ-10, но представлен в МКБ-11, переход к которой инициирован в настоящее время. РАС объединяют

существующие в МКБ-10 следующие рубрики: детский аутизм, атипичный аутизм, дезинтегративное расстройство детского возраста (F84.0–F84.3), синдром Аспергера (F84.5) [2]. В зарубежной научной литературе в настоящее время термины «аутизм» и «РАС» — синонимы.

РАС диагностируется на основании клинической оценки особенностей поведения [3, 4] и характеризуется широким спектром проявлений и частой ассоциацией с сопутствующими заболеваниями [5, 6].

В настоящее время исследования РАС ведутся во многих областях, включая генетику, эпигенетику, иммуногенетику, иммунологию, микробиологию и биохимию (последние, в частности, — в отношении митохондриальных нарушений и окислительного стресса) [7, 8].

Установлено, что у людей с РАС определяются сложные эндофенотипы, свидетельствующие о системном расстройстве, их многообразие требует концептуализации парадигмы, способной объяснить как клинические, так и эпидемиологические данные (феномены), с предложением таргетных терапевтических вмешательств.

Определение биологических нарушений (подводной части айсберга), лежащих в основе поведенческих аномалий, позволит объяснить частые сопутствующие си-

стемные расстройства при РАС, затрагивающие не только мозг, но и другие органы и системы, в частности иммунологические [9, 10] и гастроинтестинальные [11]. Предполагают, что мультиморбидность — не случайность, а результат системного расстройства — реализации эндотипа, что требует пересмотра подходов к организации медицинской помощи.

Концептуализация новой парадигмы РАС, включающей патогенетические и клинические аспекты, является важной предпосылкой для трансляции полученных новых знаний об аутизме в клиническую практику.

Клинические проявления расстройств аутистического спектра

В настоящее время широкий спектр клинических проявлений аутизма объединяется на основании таких диагностических признаков, как особенности в социальной коммуникации и социальных взаимодействиях в различных контекстах в сочетании с повторяющимся поведением / ограниченным набором интересов [2]. В части случаев особенности вокально-вербальных навыков и социально-коммуникативного развития выявляются в первые 12 мес жизни. Однако у некоторых детей может наблюдаться период типичного развития, за которым следует утрата ранее приобретенных навыков. Это явление, называемое регрессом, обычно происходит в возрасте от 15 до 30 мес жизни [2]. До настоящего времени нет единого мнения относительно распространенности регресса при аутизме и патогенетических ассоциаций данного явления.

В МКБ-11 РАС подразделены на пять различных типов в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих нарушений интеллекта и речи:

- 1) с нарушением интеллектуального развития и нарушением функционального языка;
- 2) с нарушением интеллектуального развития и отсутствием функционального языка;
- 3) без нарушения интеллектуального развития и с легким нарушением / без нарушения функционального языка;
- 4) с нарушением интеллектуального развития и с легким нарушением / без нарушения функционального языка;
- 5) без нарушения интеллектуального развития и с нарушением функционального языка [4].

Широкий спектр различных комбинаций поведенческих характеристик, наряду с многочисленными эмоциональными и когнитивными особенностями, проявляется значительной вариабельностью клинической картины и разной степенью влияния на основные сферы жизни [12] и ее качество [13], а также формирует сложную задачу персонализированного ведения этой крайне неоднородной группы пациентов.

Сложности диагностики РАС признаются как клиницистами, так и исследователями [14, 15]. Масштабные исследования структуры и функций головного мозга, а также генетические и нейробиологические исследования не предоставили однозначных результатов в поддержку категориального (нозологического) определения РАС.

Статус метатермина, а не категориального диагноза, являясь лучшим представлением сегодняшних знаний об аутизме (корреляций мозг—поведение, генетических характеристик РАС, мультиморбидных эндотипов), привносит устойчивость/стабильность и согласованность в систему оказания медицинской помощи таким пациентам: клиницисты, не связанные категориальными подходами к принятию решений, смогут реже сталкиваться с ситуациями неопределенности и «пограничными» случаями и, соответственно, с меньшим количеством неправильных «диагнозов» [14].

590

N.V. Ustinova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 3}, A.A. Baranov¹, E.A. Vishneva^{1, 3}, E.V. Kaytukova^{1, 3}, T.V. Turti^{1, 3}, V.Yu. Albitsky¹, L.R. Selimzianova^{1, 3}, E.A. Gorbunova¹, K.E. Efendieva^{1, 3}

¹Research Institute of Pediatrics and Children’s Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

²Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents Named after G.E. Sukhareva, Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Paradigm Shift: New Approaches to Understanding Autism Spectrum Disorders

A significant increase in the prevalence of autism spectrum disorders (ASD), both worldwide and in our country, dictates the need to search for modern and effective methods of prevention, diagnosis and medical care for such patients. At the same time, the results of numerous biomedical research in the field of autism are not reflected in practical healthcare. Aims of this work — substantiation of new approaches to the organization of medical care for people with ASD. The results of promising areas of autism research in the field of genetics, epigenetics, metabolomics, microbiome and multimorbidity, which marked a paradigm shift in the understanding of autism spectrum disorders, and requiring implementation in practice, are analyzed. Based on the concept of 7-p pediatrics (programming child development and health, preventive, predictive, personalized, participatory, multiprofessional, progressive), the necessity and possibility of implementing the results of scientific research into real clinical practice of managing children with autism are substantiated. The results of fundamental scientific research in the field of ASD, revealing their complex and multifaceted nature, allow us to talk about a paradigm shift in understanding this disorder. Based on a new concept of medical care — 7P-pediatrics — the results of scientific research can be translated into real clinical practice, including diagnostic, therapeutic, preventive and rehabilitative effects on autism, as well as programming of the optimal trajectory of the cognitive-behavioral phenotype of children with neurodevelopmental features, including ASD.

Keywords: autism, ASD, epigenetics, metabolome, microbiome, organization of medical care

For citation: Ustinova NV, Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Vishneva EA, Kaytukova EV, Turti TV, Albitsky VYu, Selimzianova LR, Gorbunova EA, Efendieva KE. Paradigm Shift: New Approaches to Understanding Autism Spectrum Disorders. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(6):589–600. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12996>

Генетика, эпигенетика и метаболомика расстройств аутистического спектра

В соответствии с современными представлениями поведенческий профиль индивидуума представляет собой производную функции его генетической архитектуры, результирующую воздействия факторов окружающей среды в континууме истории развития, а также стохастических событий, которые, взаимодействуя друг с другом, формируют профиль поведенческого фенотипа.

Генетическая архитектура РАС сложна: сотни вариантов генов, идентифицированных с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) и вариантов числа копий (CNV), а также мутации *de novo*, влияющие на транскрипционную и посттранскрипционную регуляцию, связаны с РАС [16–18]. При этом ни один из отдельных генов, идентифицированных на сегодняшний день, не отвечает более чем за 1% случаев РАС [19]. И хотя в настоящий момент установлено множество возможных ассоциаций генов и заболеваний, устойчивая связь РАС с биологическими маркерами до сих пор не выявлена [20]. Это находит отражение в фенотипической сложности РАС, ассоциированных с другими отклонениями нейроразвития (интеллектуальными и речевыми, синдромом нарушения внимания и гиперактивности), психическими расстройствами (шизофренией, биполярным аффективным расстройством и др.), а также с многочисленными сопутствующими неврологическими (эпилепсией, ДЦП) и соматическими (иммунными, гастроинтестинальными и др.) заболеваниями [21, 22]. Вклад генетических и иных факторов в повышение предрасположенности к РАС в настоящее время изучается в популяционных эпидемиологических исследованиях, результаты которых указывают на значимую роль влияния окружающей среды [23, 24].

Полученные в результате исследований данные свидетельствуют о необходимости пересмотра линейной генетической модели, выдвигая на первый план эпигенетические механизмы. Эпигенетика рассматривает изменения в регуляции генов, которые не зависят от основных кодирующих последовательностей ДНК, но происходят под влиянием внешних факторов — не меняя генотип, влияют на фенотип [25, 26]. Метилирование ДНК, модификации концевых фрагментов гистонов и некодирующие РНК (микро-РНК) являются наиболее часто изучаемыми эпигенетическими маркерами/медиаторами [26, 27]. Они влияют на установление паттернов транскрипции генов с помощью множества механизмов, регулируя доступность геномных локусов для большого количества регуляторных белков (факторов транскрипции, энхансеров, сайленсеров), а также экспрессию/стабильность микро-РНК. Изменения в эпигенетических сигнатурах на стадии развития программируют дифференцировку клеток-предшественников, предопределяя их характеристики в зрелом состоянии [26, 29]. Таким образом, эпигенетические маркеры демонстрируют относительно высокий уровень пластичности в периоды клеточной дифференцировки, в том числе при развитии нервной системы. Поскольку эмбриональный период и первые два года жизни представляют собой временное окно максимальной нейропластичности, воздействие окружающей среды во время беременности и первых двух лет жизни, вероятно, предопределяет долгосрочные модификации эпигенетических паттернов и оказывает максимальное влияние на развитие нервной системы [29]. Кроме того, показано, что и в моногенных заболеваниях, связанных с РАС, может быть задействована эпигенетическая регу-

ляция. Так, синдром Ретта является хорошо известным примером генетического нарушения развития нервной системы, которое проявляется аутистическим поведением. Синдром Ретта обусловлен мутациями в гене *MECP2*, кодирующем метилированный ДНК-связывающий белок MeCP2 [30], которые в зависимости от геномного контекста вызывают либо активацию, либо ингибирование транскрипции гена. Интересно, что помимо синдрома Ретта, также синдромы ломкой X-хромосомы, Ангельмана и Беквита–Видеманна связаны с эпигенетической дисрегуляцией и имеют фенотипический профиль РАС [31, 32].

Таким образом, отступление от традиционных подходов, сосредоточенных исключительно на линейной генетической модели, новые эпидемиологические и клинические данные по РАС формируют новую концептуальную модель, объединяющую генетическую составляющую («аппаратное обеспечение»), факторы окружающей среды («информационный контент») и эпигенетику («программное обеспечение») [18].

Значительное количество исследований свидетельствует о влиянии иммунного ответа матери на развитие нервной системы, а также о взаимодействии активации материнского иммунитета и эпигенетических механизмов, обозначая важность максимальной поддержки благополучия матери во время беременности как решающего фактора, который определяет физическое и психическое здоровье человека на протяжении всей жизни [33]. Важно, что результаты данных исследований также позволяют предполагать предотвратимость нарушений нейроразвития, в том числе РАС.

Авторы работ, в которых изучались факторы риска и предотвращения (защиты) возникновения РАС у потомства, указывают на важность сбалансированного питания матери и нутрицевтических добавок, профилактики и лечения метаболических нарушений, предотвращения воздействия токсических веществ (лекарственных, пестицидов и др.) [34–36]. Достижение и сохранение оптимального состояния здоровья и питания будущей матери в прекоцепционный период и во время беременности могут быть обеспечены системой организации медицинской помощи женщинам [37].

Кроме того, исследования свидетельствуют, что кесарево сечение, отсутствие грудного вскармливания и раннее использование антибиотиков могут рассматриваться как факторы риска аутизма. Данные факторы риска связаны с изменениями в неонатальном бактериальном субстрате, подтверждая важность оптимального состава ранних микробных сообществ для правильного формирования нервной системы [38, 39].

«Первые 1000 дней» — критический период для нейроонтогенеза человека. Не будет преувеличением сказать, что активация иммунной системы матери, дисбаланс микробиома кишечника и митохондриальная дисфункция / окислительный стресс влияют на развитие нервной системы ребенка во время беременности матери и в первые два года его жизни формируют нейронную основу РАС [29]. Следовательно, потенциально эффективным вмешательством в отношении РАС должна выступить первичная профилактика на прекоцепционном, внутриутробном и раннем постнатальном этапах развития. Следует подчеркнуть: исследователи сообщают, что при оценке риска более перспективно изучение синергетических, а не одиночных эффектов.

Вклад эпигенетической составляющей в формирование РАС косвенно подтверждает феномен значительного

повышения распространенности хронических неинфекционных заболеваний параллельно с нарушениями развития нервной системы [40–42]: в последние десятилетия наблюдается выраженная эпидемиологическая трансформация в отношении иммуновоспалительных, метаболических, неврологических, нейропсихиатрических, нейродегенеративных и неопластических заболеваний. Феномен в целом предполагает общую патогенетическую модель. Поскольку временные рамки слишком узки для того, чтобы генетические изменения оказали заметное влияние на распространенность вышеупомянутых состояний, более вероятно, что данное повышение отражает эпигенетические изменения, вызванные растущим числом факторов стресса окружающей среды в критические периоды развития. Такая интерпретация лежит в основе теории эпигенетического/эмбриофетального происхождения болезней (Developmental Origin of Health and Diseases, DOHaD) [43, 44]. Теория DOHaD объясняет причины выраженной трансформации здоровья человека и болезней, учитывает влияние стрессоров окружающей среды на реактивно-адаптивные и прогностические эпигенетические модификации (фетальное программирование) в дифференцировке клеток и тканей с долгосрочными последствиями для индивидуального развития и трансгенерационного воздействия.

592

В таком сложном биологическом сценарии, выходящем за рамки только поведенческих особенностей РАС, дистанцируясь от линейной модели «симптом–биомаркер», новые возможности открывает метаболомика. Фактически метаболомика описывает индивидуальный молекулярный фенотип и позволяет отслеживать его изменения во времени [44].

Молекулярный фенотип отражает результат взаимодействия между геномикой, транскриптомикой, протеомикой, факторами окружающей среды и микробиотой кишечника и, таким образом, может быть связан с типом и степенью поведенческих/когнитивных нарушений и с данными функциональной нейровизуализации [45]. Метаболом представляет собой совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [44]. Другими словами, метаболомика обеспечивает персонализированное описание клеток или тканей через индивидуальный биохимический «отпечаток пальца». Современные высокопроизводительные технологии, такие как спектроскопия ядерного магнитного резонанса, жидкостная хроматография и газовая хроматография, в сочетании с масс-спектрометрией, а также более сложные аналитические методы являются эффективными инструментами, позволяющими исследовать метаболом и его вариации в динамике [45], что может способствовать обнаружению биомаркеров риска РАС для ранней диагностики и фетального/перинатального программирования [20]. Выявление биохимических паттернов, указывающих на наличие материнской иммунной активации, дисбиоза и окислительного стресса, позволит разрабатывать персонализированные вмешательства в период беременности с возможностью тщательного мониторинга эффектов лечения посредством контроля метаболического профиля.

В настоящее время широко изучается метаболом детей с РАС. В большинстве исследований сообщалось об аномалиях в соединениях кишечного бактериального происхождения и в промежуточных соединениях цикла Кребса, что подтверждает роль окислительного стресса, микробиоты и нарушений митохондриальной функции в формировании РАС [46–48]. Таким образом, метаболомиче-

ский подход открывает многообещающие перспективы в профилактике, диагностике и последующем ведении РАС, позволяя на раннем этапе выявить индивидуальные характеристики пациента с аутизмом с его персонализированными потребностями.

Расстройства аутистического спектра и микробиом

Быстро растущее количество научных данных указывает на взаимодействие хозяина и микробных сообществ практически на всех уровнях, начиная от прямой межклеточной коммуникации и заканчивая системной передачей сигналов, включающей различные органы и ткани. Микробиота человека состоит из 10–100 трлн симбиотических микробных клеток. Набор генов микробиоты в совокупности известен как микробиом [49], кодирующий по крайней мере в 100 раз больше генов, чем человеческий геном. Желудочно-кишечный тракт наиболее густонаселен микроорганизмами, разнообразие которых насчитывает более 500 видов бактерий [50].

Дисбиоз микробиоты — это несбалансированный состав микробных сообществ, и его влияние на раннее формирование иммунной системы было продемонстрировано в патогенезе широкого круга заболеваний, в том числе при нарушениях развития нервной системы и психических расстройствах [51, 52].

На формирование микробиоты кишечника влияют различные факторы, в том числе способ родоразрешения (кесарево сечение или естественным путем), тип вскармливания — грудным молоком или искусственным, использование антибиотиков, сроки введения твердой пищи и прекращение грудного вскармливания [53–55].

Нарушения развивающейся микробиоты кишечника в раннем возрасте могут повлиять на нейроонтогенез и потенциально привести к неблагоприятным последствиям для психического здоровья в более позднем возрасте. Исследователями сформулирована концепция параллельных и взаимодействующих микробно-нейронных критических окон в развитии, которая открывает новые возможности для разработки профилактических и терапевтических вмешательств на основе микробиоты в раннем возрасте.

Исследования на животных показывают, что микробиота может регулировать созревание и функцию микроглии путем активации иммунных сигнальных путей, высвобождения цитокинов и других воспалительных молекул, включая активацию инфламасом [56, 57].

Известны и другие механизмы, вовлеченные во взаимодействие между микробиотой кишечника и мозгом, которые объясняют ее возможную роль в нарушениях развития нервной системы: активация блуждающего нерва; участие нейротрансмиттеров, включая серотонин; синтез токсинов; особенности процессов или продуктов брожения [58, 59]. Кишечная микробиота способна продуцировать вещества, влияющие на эпигенетические модификации, такие, например, как короткоцепочечные жирные кислоты. В частности, бутират, являясь ингибитором гистондеацетилазы, влияющей на конформацию хроматина, оказывает противовоспалительное и нейропротекторное действие, ослабляет нарушения социального поведения в моделях аутизма, поддерживает функцию митохондрий, стимулируя окислительное фосфорилирование и окисление жирных кислот [59–61]. Было показано, что концентрация бутирата снижается в образцах

фекалий детей с РАС, а его добавление оказывает положительное влияние на линии лимфобластоидных клеток, полученных от детей с РАС в условиях физиологического стресса, в частности на линии клеток с митохондриальной дисфункцией [62, 63], что дает новое представление о связях между РАС, митохондриями и микробными сообществами кишечника, а также о возможном клиническом приложении.

Что касается состава микробиоты у лиц с РАС, то в многочисленных исследованиях представлены противоречивые данные. Сообщается о сдвиге бактериального разнообразия у аутичных людей в сторону повышения содержания *Clostridia* spp., *Bacteroidetes* и *Desulfovibrio* spp. по сравнению с контрольной группой [64].

В дополнение к теоретическим вопросам и лабораторным данным клинические симптомы также подтверждают гипотезу о важной роли оси «кишечник–мозг», иммунной активации и микробиоты при РАС. Выявлена высокая частота иммунных нарушений (аллергии) и желудочно-кишечных симптомов у людей с РАС [64, 65].

Расстройства аутистического спектра и мультиморбидность

До настоящего времени нет единого мнения, являются ли сопутствующие РАС заболевания (иммунные, гастроинтестинальные, неврологические, психические и др.) патогенетическими звеньями РАС, но становится ясно, что коморбидные расстройства модулируют симптомы аутизма. Считается, что поведение регулируется мозгом, однако появляются данные, свидетельствующие о том, что и другие органы и системы, помимо нервной, могут быть связаны с РАС и влияют на симптомы. Недавние исследования показывают, что более 95% детей с РАС имеют по крайней мере один сопутствующий медицинский диагноз [66].

В научных публикациях сообщается, что пациенты с РАС особенно подвержены риску развития иммунной дисрегуляции, патологии желудочно-кишечного тракта и неврологических нарушений [64–69]. Результаты исследований иных ассоциированных с РАС заболеваний многочисленны и касаются, в частности, аллергии, инфекций, ЛОР-патологии [69–71]. Показано, что среди лиц с РАС высока распространенность ожирения и связанных с ним расстройств (сахарный диабет 2 типа, гипертония, гиперлипидемия и неалкогольная жировая болезнь печени / неалкогольный стеатогепатит), метаболического синдрома [72, 73].

Мультиморбидность РАС характеризуется повышенной тяжестью симптомов аутизма и сопровождается снижением качества жизни [68, 74–76]. Высокую распространенность соматических заболеваний при РАС некоторые авторы объясняют общностью лежащих в основе генетических и/или экологических факторов, затрагивающих одновременно несколько систем организма, что в итоге влияет на вероятность возникновения как РАС, так и проблем с соматическим здоровьем [7, 8, 76]. Принимая это во внимание, пациентов с РАС и сопутствующими соматическими состояниями можно рассматривать как подгруппы, в которых персонализированное терапевтическое вмешательство может быть целевым и, соответственно, значимым и эффективным [18, 77–79]. Тем не менее, за исключением отдельных моногенных заболеваний, механизмы, лежащие в основе коморбидности нарушений соматического здоровья и РАС, остаются неясными.

Обсуждается несколько моделей для объяснения общих этиопатогенетических путей развития мультиморбидности (РАС и соматических нарушений). Например, измененная синаптическая пластичность и дисбаланс между возбуждением и торможением в критическом временном окне нейроразвития были предложены для объяснения коморбидности РАС и эпилепсии [79]. В работе A.G. Mesleh et al. [80] было показано, что важное значение имеют неоднородность и многофакторность нарушений, включающие главным образом деструктивные мутации 913 генов, ассоциированных с РАС. В этих условиях дисфункция митохондрий, иммунная дисрегуляция, нейровоспаление, оксидативный стресс ведут к изменению путей метаболизма белков и нейротрансмиттеров, аномальному развитию нейронов с синаптической дегенерацией. Исследователи указывают, что при РАС с митохондриальными дисфункциями у пациентов наблюдались значимый уровень регресса нейropsychического развития, судороги, утомляемость, задержка моторного развития и расстройства желудочно-кишечного тракта. У части пациентов с РАС могут обнаруживаться высокие уровни традиционных биомаркеров дисфункции митохондрий — лактата, пирувата (а также их соотношения), аланина, креатинкиназы, аммиака, аспаратаминонотрансферазы и низкий уровень карнитина [7, 59, 63].

У лиц с РАС и нарушением регуляции иммунитета с аномальными профилями цитокинов нейропозитивские хемокины могут играть общую роль как в развитии аутизма, так и в иммунологических расстройствах за счет регуляции пролиферации и дифференцировки нервных стволовых клеток. Наличие признаков иммунной дисфункции у детей с РАС продемонстрированы в исследовании D.R. Rose et al. [80]: на фоне признаков повышенной проницаемости кишечной стенки были обнаружены повышенные провоспалительных цитокинов IL-5, IL-15 и IL-17 и низкий уровень регуляторного цитокина TGF β1 по сравнению с контрольной группой. В части исследований показано значительное увеличение распространенности аллергии среди детей с РАС по сравнению с общей популяцией.

Высказываются предположения, что в случае аутизма, сочетающегося с нарушением функционирования желудочно-кишечного тракта, изменение состава кишечной микробиоты выступает существенным фактором, влияющим на нейроразвитие и формирование аутистического поведения (через иммунологические пути или активацию блуждающего нерва) [81]. Принимая во внимание научные данные последних лет об оси «кишечник–мозг», нарушения развития мозга, в свою очередь, также могут обуславливать расстройства регуляции моторной и секреторной функций желудочно-кишечного тракта и, следовательно, гастроинтестинальные расстройства. Значительное число исследовательских групп отмечают, что по сравнению с нейротипичными дети с РАС обладают особенностями пейзажа микробиоты кишечника, которые, несомненно, оказывают влияние и на невропсихическое развитие [82, 83]. Изменения микробиома кишечника воздействуют на развитие нервной системы, поскольку невозможно отрицать двунаправленную коммуникацию между кишечником и мозгом.

Исследовательские группы подчеркивают высокую распространенность сопутствующих гастроинтестинальных нарушений у детей и подростков. По данным исследований, распространенность функциональных запоров среди детей с РАС составляет 22,2% (4,3–45,5); диареи — 13,0% (2,3–75,6); других отклонений — 46,8% (4,2–96,8)

[84]. Среди целого ряда разнообразных симптомов встречаются жалобы на абдоминальную боль, метеоризм, рвоту, проявления гастроэзофагеального рефлюкса.

Фенотипы, соответствующие РАС, ассоциируются с некоторыми генетическими заболеваниями (Мартина–Белл, Дауна, Прадера–Вилли, Ангельмана, Смит Магениса, Ди Джорджи и др.), хромосомными и генными мутациями, наследственными нарушениями обмена веществ (такими как фенилкетонурия, гомоцистеинурия, дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной цепью, синдром Смита–Лемли–Опица, лизосомные болезни накопления и др.), которые, в свою очередь, включают в себя комплекс соматических симптомов [85–88].

Мультиморбидность аутистических расстройств и целого ряда других нарушений здоровья, которые находятся в компетенции педиатрической службы, подтверждена значительным количеством научных исследований. При этом диагностика сопутствующего заболевания у пациента детского возраста с РАС затруднена как вследствие недостаточных профессиональных компетенций специалистов детского здравоохранения по обследованию детей с особенностями нейроразвития и отсутствия необходимого научно-методического сопровождения, так и из-за особенностей коммуникации, взаимодействия и поведенческих паттернов пациентов [1, 81, 90]. В то же время, как показывают исследования, именно нежелательное поведение и/или агрессия/аутоагрессия могут быть основными симптомами, свидетельствующими о развитии у ребенка соматического неблагополучия; при самоповреждениях и/или немотивированной агрессии в первую очередь требуется исключение возможных соматических нарушений, связанных с болевыми ощущениями и/или дискомфортом у ребенка.

Трансляция результатов исследований в реальную клиническую практику

Существующая в настоящее время модель здравоохранения, направленная на поддержку лиц с аутизмом, архаична, фрагментарна, не интегрирует образовательные и биологические вмешательства и не транслирует результаты фундаментальных научных исследований в клиническую практику. Распространение среди врачебного сообщества знаний о сложности этиопатогенетических путей формирования РАС выступает предпосылкой для разработки и имплементации стратегий профилактики, диагностики и лечения в соответствии с современными представлениями.

Последовательный перевод этиопатогенетической модели в клиническую практику является предпосылкой для эффективных профилактических стратегий и всесторонней реализации сложных медицинских потребностей людей с РАС — начиная с заботы о женском здоровье до наступления беременности, включая критические периоды развития потомства и на протяжении всей его жизни. Как было показано, пренатальные факторы воздействуют на особенности развития больше, чем все остальные, и их влияние не ограничивается только нервной системой. Многогранность фенотипа и эндофенотипа у людей с РАС требует фундаментальных изменений в организации медицинской помощи при аутизме. Междисциплинарный подход и междисциплинарный обмен знаниями представляются необходимым условием удовлетворить сложные, изменяющиеся и уникальные потребности людей с РАС.

В 2020 г. под руководством академика Л.С. Намазовой-Барановой инициировано новое направление клинической и фундаментальной медицины — педиатрия развития и программирования здоровья ребенка. Новая концепция, получившая название «7П-педиатрия», представляет одновременно значимый прорыв в развитии педиатрической науки и детского здравоохранения и современное логичное развитие традиционного российского холистического подхода к пациенту. 7П-педиатрия объединяет актуальные подходы 4П-медицины с принципами, учитывающими специфику пациентов детского возраста, с акцентом на развитие (Программирующая развитие и здоровье ребенка, Профилактическая, Предиктивная, Персонализированная, Партисипативная, Полипрофессиональная (Плюриэкспертная), Прогрессивная медицина для детей) [91]. Организация медицинской помощи детям с РАС на основе концепции 7П-педиатрии позволит полностью удовлетворить запросы на изменение в подходах к ведению пациентов с РАС и обеспечить трансляцию результатов исследований в клиническую практику.

Принципы 7П-педиатрии легли в основу научного исследования имплементации педиатрической модели оказания медицинской помощи детям с нейроонтогенетическими особенностями психического развития (на примере РАС) в реальной клинической практике (рис. 1) в головном учреждении педиатрического профиля Министерства науки и высшего образования РФ — НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Перовского».

Партисипативность — важная составляющая педиатрической модели медицинской помощи детям с РАС. Партисипативный компонент включает:

- повышение компетенций медицинского персонала в части как коммуникативных навыков (взаимодействие с пациентом с РАС и его семьей), так и профессиональных (осведомленность о медицинских проблемах людей с РАС, проведение диагностических обследований у детей с аутизмом (взятие крови и др.);
- активное взаимодействие с родительскими организациями, родителями, формирование у них запроса на проведение своевременной оценки состояния здоровья ребенка с РАС;
- создание дружественной среды в медицинской организации (увеличенное время приема пациента с РАС специалистами, специальные ресурсные зоны для снижения сенсорной нагрузки).

Специальная подготовка мультидисциплинарной команды и медицинской организации позволила эффективно провести врачебные консультации и лабораторно-диагностические обследования (рис. 2).

Результаты имплементации модели подтверждают данные научных исследований об уровне мультиморбидности и вариабельности эндофенотипов пациентов с аутизмом: в исследуемой группе пациентов детского возраста с особенностями нейроонтогенетического развития с аутистическими проявлениями ($n = 105$) выявлено значительное количество хронических коморбидных заболеваний, потенциально влияющих на развитие и психосоциальное функционирование ребенка. Более 2/3 выявленной патологии выявлены впервые в жизни, а значит, дети не получали своевременного лечения. При этом для части выявленных заболеваний существуют эффективные методы терапии и/или профилактики. Показана тенденция к накоплению мультиморбидности у детей с РАС: к 11 годам у большинства детей исследуемой группы фиксируется от трех до пяти хронических

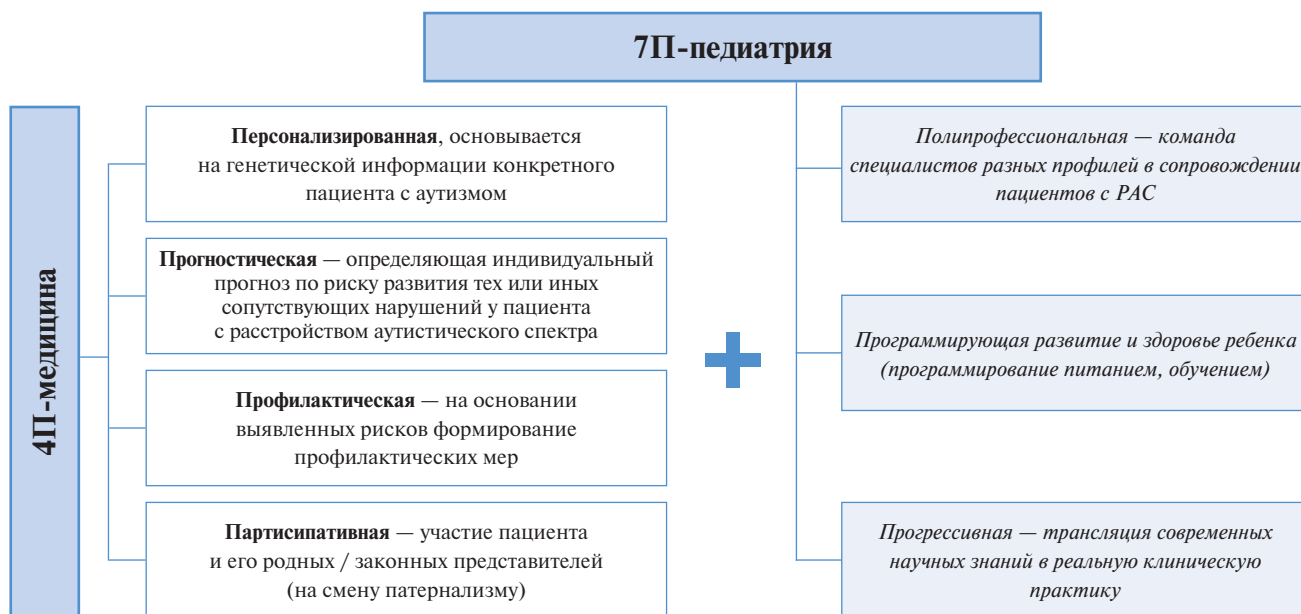


Рис. 1. 7П-педиатрия и расстройства аутистического спектра



Рис. 2. Партисипативный компонент педиатрической модели оказания медицинской помощи детям с расстройством аутистического спектра

сопутствующих заболеваний, к 14 годам — уже более шести. Стойкая тенденция к накоплению коморбидной патологии наблюдается с 5 лет (рис. 3).

Предварительные результаты позволили выделить девять основных коморбидных профилей у пациентов данной группы, складывающихся в сложные мультиморбидные эндофенотипы: 1) нутритивный; 2) гастроинтестинальный; 3) иммунологический; 4) эндокринологический/метаболический; 5) сенсорных нарушений (нарушения слуха, зрения); 6) ортопедический; 7) неврологический/нейровоспалительный; 8) генетический; 9) микробиомный. По каждому из них выявлено значительное количество патологических изменений у детей с РАС, продолжают исследования нейровоспалительного и микробиомного профилей.

С учетом выявленных нарушений, а также анамнестических данных для каждого пациента разрабатывается программа персонализированных вмешательств и профилактических мер.

Нутритивные вмешательства (индивидуальная диета) — в центре внимания исследователей и клиницистов как основной инструмент профилактики и лечения РАС и программирования оптимального развития. Помимо обеспечения энергией, диета оказывает влияние на микробиоту, иммунную функцию и липидный профиль клеточной мембраны [96–99]. Другими словами, диета влияет на большинство фундаментальных патогенетических механизмов РАС. Соответственно, индивидуальный и контролируемый план диеты может играть центральную роль в профилактических стратегиях и ведении пациен-

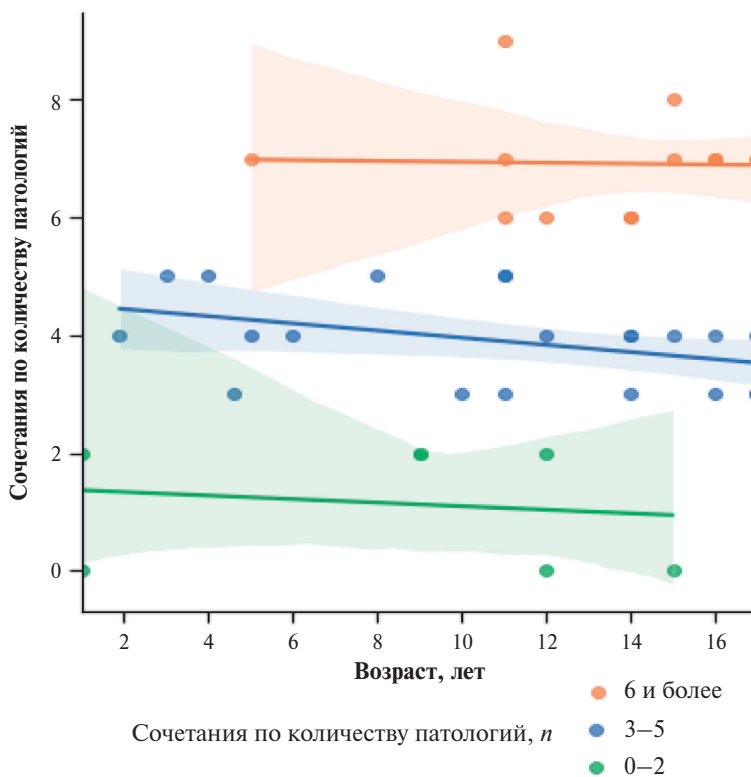


Рис. 3. Накопление коморбидной патологии с возрастом у детей с расстройством аутистического спектра

тов с РАС. Индивидуальный план питания в соответствии с выявленными нарушениями, в том числе в нутритивном статусе пациента с РАС, — это только один из примеров имплементации персонализированной мультидисциплинарной модели в реальную клиническую практику.

Полученные результаты будут дополнительно проанализированы с целью уточнения эндофенотипических проявлений РАС у детей. Дальнейшее исследование необходимо для оптимального планирования и усовершенствования организации медицинской помощи детскому населению с особенностями нейроонтогенетического развития в целях актуализации клинических рекомендаций по ведению детей с РАС и другими особенностями нейроразвития, а также подготовки научно обоснованных предложений для усовершенствования нормативно-правовых актов, регулирующих весь комплекс мероприятий медико-социального сопровождения целевой группы пациентов.

Заключение

Восприятие многоплановой проблемы нарушений нейроразвития с позиций исключительно психиатрии уходит в прошлое. Результаты фундаментальных научных исследований в области РАС, раскрывающие их сложную и многогранную природу, позволяют говорить о смене парадигмы в понимании этого расстройства. Однако трансляция новых подходов к организации медицинской помощи людям с РАС все еще находится в зачаточном состоянии и требует дополнительных усилий и консолидации медицинского и научного сообщества, организаторов здравоохранения и лиц, принимающих решения.

В новом направлении медицины — 7П-педиатрии — результаты научной работы, основанные на фундамен-

тальных данных и представлениях нейронаук о РАС, транслированы в клиническую практику и не только охватывают диагностические, терапевтические, профилактические и реабилитационные воздействия в отношении аутизма, но и сосредоточены на программировании здорового развития и формировании оптимальной траектории когнитивно-поведенческого фенотипа растущего поколения России.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. Н.В. Устинова — планирование исследования, методическая подготовка, проведение исследования, статистическая обработка и анализ данных, подготовка публикации; Л.С. Намазова-Баранова — планирование, организация и контроль проведения исследования, подготовка публикации; А.А. Баранов — планирование, организация и контроль проведения исследования, подготовка публикации; Е.А. Вишнева — методическая подготовка, проведение исследования, подготовка публикации; Е.В. Кайтукова — методическая подготовка, проведение исследования; Т.В. Турти — проведение исследования; В.Ю. Альбицкий — методическая подготовка, проведение исследования, подготовка публикации; Л.Р. Селимзянова — методическая подготовка, проведение исследования, подготовка публикации; Е.А. Горбунова — проведение исследования, статистическая обработка и анализ данных, подготовка публикации; К.Е. Эфендиева — методическая подготовка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутизм // Глобальный веб-сайт ВОЗ. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders> (accessed: 30.04.2023).
2. Расстройство аутистического спектра: клинические рекомендации, 2020. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/594_1 (accessed: 30.04.2023)
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA, USA: American Psychiatric Association; 2013.
4. МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости (версия: 01/2023). Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/ru#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f437815624> (accessed: 30.04.2023).
5. Aldinger KA, Lane CJ, Veenstra-Vander Weele J, et al. Patterns of Risk for Multiple Co-Occurring Medical Conditions Replicate Across Distinct Cohorts of Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res.* 2015;8(6):771–781. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1492>
6. Casanova MF, Frye RE, Gillberg C, et al. Editorial: Comorbidity and Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry.* 2020;11:617395. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.617395>
7. Rose S, Niyazov DM, Rossignol DA, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Mol Diagn Ther.* 2018;22(5):571–593. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0352-x>
8. Abruzzo PM, Matté A, Bolotta A, et al. Plasma peroxiredoxin changes and inflammatory cytokines support the involvement of neuro-inflammation and oxidative stress in Autism Spectrum Disorder. *J Transl Med.* 2019;17(1):332. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2076-z>
9. Mead J, Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. *Immunol Lett.* 2015;163(1):49–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.11.006>
10. Kipnis J. Immune system: The “seventh sense”. *J Exp Med.* 2018;215(2):397–398. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20172295>
11. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(5):872–883. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>
12. Bölte S, Mahdi S, de Vries PJ, et al. The Gestalt of functioning in autism spectrum disorder: Results of the international conference to develop final consensus International Classification of Functioning, Disability and Health core sets. *Autism.* 2019;23(2):449–467. doi: <https://doi.org/10.1177/1362361318755522>
13. Jonsson U, Alaie I, Löfgren Wilteus A, et al. Annual Research Review: Quality of life and childhood mental and behavioural disorders a critical review of the research. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(4):439–469. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12645>
14. Levy Y. Commentary: Time to reconceptualize ASD? comments on Happe and Frith (2020) and Sonuga-Barke (2020). *J Child Psychol Psychiatr.* 2021;62(8):1042–1044. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13345>
15. Happé F, Frith U. Annual Research Review: Looking back to look forward — changes in the concept of autism and implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020;61(3):218–232. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13176>
16. Grove J, Ripke S, Als TD, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 2019;51(3):431–444. doi: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>
17. Velinov M. Genomic Copy Number Variations in the Autism Clinic-Work in Progress. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:57. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00057>
18. Panisi C, Guerini FR, Abruzzo PM, et al. Autism Spectrum Disorder from the Womb to Adulthood: Suggestions for a Paradigm Shift. *J Pers Med.* 2021;11(2):70. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11020070>
19. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:385. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>
20. Frye RE, Vassall S, Kaur G, et al. Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Ann Transl Med.* 2019;7(23):792. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.11.53>
21. Mannion A, Leader G. An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder: A two year follow-up. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2016;22:20–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2015.11.002>
22. Cristino A, Williams S, Hawi Z, et al. Neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders represent an interconnected molecular system. *Mol Psychiatry.* 2014;19(3):294–301. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/mp.2013.16>
23. Bai D, Yip BHK, Windham GC, et al. Association of Genetic and Environmental Factors with Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(10):1035–1043. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1411>
24. Phillips NLH, Roth TL. Animal Models and Their Contribution to Our Understanding of the Relationship between Environments, Epigenetic Modifications, and Behavior. *Genes (Basel).* 2019;10(1):47. doi: <https://doi.org/10.3390/genes10010047>
25. Dall’Aglío L, Muka T, Cecil CAM, et al. The role of epigenetic modifications in neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:17–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.011>
26. Podobinska M, Szablowska-Gadomska I, Augustyniak J, et al. Epigenetic Modulation of Stem Cells in Neurodevelopment: The Role of Methylation and Acetylation. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:23. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00023>
27. Vogel Ciernia A, LaSalle J. The landscape of DNA methylation amid a perfect storm of autism aetiologies. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(7):411–423. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.41>
28. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med.* 2009;27(5):351–357. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237423>
29. Linnér A, Almgren M. Epigenetic programming — The important first 1000 days. *Acta Paediatr.* 2020;109(3):443–452. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15050>
30. Chahrouh M, Jung SY, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. *Science.* 2008;320(5880):1224–1229. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1153252>
31. Jiang YH, Bressler J, Beaudet AL. Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004;5:479–510. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.5.061903.180014>
32. Zhao X, Pak C, Smrt RD, et al. Epigenetics and Neural developmental disorders: Washington DC, September 18 and 19, 2006. *Epigenetics.* 2007;2(2):126–134. doi: <https://doi.org/10.4161/epi.2.2.4236>
33. Emberti Gialloreti L, Mazzone L, Benvenuto A, et al. Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. *J Clin Med.* 2019;8(2):217. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8020217>
34. Reisinger S, Khan D, Kong E, et al. The poly(I:C)-induced maternal immune activation model in preclinical neuropsychiatric drug discovery. *Pharmacol Ther.* 2015;149:213–226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.001>
35. Lombardo MV, Moon HM, Su J, et al. Maternal immune activation dysregulation of the fetal brain transcriptome and relevance to the pathophysiology of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):1001–1013. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.15>
36. Conway F, Brown AS. Maternal Immune Activation and Related Factors in the Risk of Offspring Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2019;10:430. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00430>
37. Raghavan R, Riley AW, Volk H, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder

- der Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(1):100–111. doi: <https://doi.org/10.1111/ppe.12414>
38. Grossi E, Migliore L, Muratori F. Pregnancy risk factors related to autism: An Italian case-control study in mothers of children with autism spectrum disorders (ASD), their siblings and of typically developing children. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(4):442–449. doi: <https://doi.org/10.1017/S2040174418000211>
 39. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeno L, et al. Association of cesarean delivery with risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e1910236. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10236>
 40. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: Evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004;305(5691):1733–1736. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1095292>
 41. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2011;93(1):12–18. doi: <https://doi.org/10.1002/bdrc.20198>
 42. Burgio E. Environment and Fetal Programming: The origins of some current “pandemics”. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* 2015;4(2):e040237. doi: <https://doi.org/10.7363/040237>
 43. Monk C, Fernández CR. Neuroscience Advances and the Developmental Origins of Health and Disease Research. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e229251. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.9251>
 44. Idle JR, Gonzalez FJ. Metabolomics. *Cell Metab.* 2007;6(5):348–351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.005>
 45. Grinton KE, Elsea SH. Untargeted Metabolomics for Autism Spectrum Disorders: Current Status and Future Directions. *Front Psychiatry.* 2019;10:647. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00647>
 46. Lussu M, Noto A, Masili A, et al. The urinary 1 H-NMR metabolomics profile of an Italian autistic children population and their unaffected siblings. *Autism Res.* 2017;10(6):1058–1066. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1748>
 47. Mussap M, Noto A, Fanos V. Metabolomics of autism spectrum disorders: Early insights regarding mammalian-microbial cometabolites. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(8):869–881. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2016.1202765>
 48. Bitar T, Mavel S, Emond P, et al. Identification of metabolic pathway disturbances using multimodal metabolomics in autistic disorders in a Middle Eastern population. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;152:57–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.01.007>
 49. Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, et al. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol.* 2020;2020:8045646. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8045646>
 50. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol.* 2018;9:1835. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01835>
 51. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336(6086):1268–1273. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1223490>
 52. Taniya MA, Chung H-J, Al Mamun A, et al. Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:915701. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.915701>
 53. Pivrcova E, Kotaskova I, Thon V. Neonatal Diet and Gut Microbiome Development after C-Section During the First Three Months After Birth: A Systematic Review. *Front Nutr.* 2022;9:941549. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.941549>
 54. Long G, Hu Y, Tao E, et al. The Influence of Cesarean Section on the Composition and Development of Gut Microbiota During the First 3 Months of Life. *Front Microbiol.* 2021;12:691312. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.691312>
 55. Borre YE, O’Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20(9):509–518. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
 56. Saresella M, Piancone F, Marventano I, et al. Multiple inflammasome complexes are activated in autistic spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2016;57:125–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.03.009>
 57. Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience.* 2016;324:131–139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.013>
 58. Ho P, Ross DA. More Than a Gut Feeling: The Implications of the Gut Microbiota in Psychiatry. *Biol Psychiatry.* 2017;81(5):e35–e37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.018>
 59. Hong J, Jia Y, Pan S, et al. Butyrate alleviates high fat diet-induced obesity through activation of adiponectin-mediated pathway and stimulation of mitochondrial function in the skeletal muscle of mice. *Oncotarget.* 2016;7(35):56071–56082. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11267>
 60. Lanza M, Campolo M, Casili G, et al. Sodium Butyrate Exerts Neuroprotective Effects in Spinal Cord Injury. *Mol Neurobiol.* 2019;56(6):3937–3947. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1347-7>
 61. Kratsman N, Getselter D, Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex of an autism model. *Neuropharmacology.* 2016;102:136–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.11.003>
 62. Liu S, Li E, Sun Z, et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. *Sci Rep.* 2019;9(1):287. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36430-z>
 63. Rose S, Bennuri SC, Davis JE, et al. Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):42. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0089-z>
 64. Li Q, Han Y, Dy ABC, et al. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:120. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120>
 65. Сулейманова З.Я., Устинова Н.В., Турти Т.В. Особенности гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология.* — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 99–104. [Suleymanova ZY, Ustinova NV, Turti TV. Features of Gastrointestinal Malformations in Children with Autism Spectrum Disorders: Literature Review. *Pediatric Pharmacology.* 2022;19(2):99–104. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2397>
 66. Soke GN, Maenner MJ, Christensen D, et al. Prevalence of Co-occurring Medical and Behavioral Conditions/Symptoms among 4- and 8-Year-Old Children with Autism Spectrum Disorder in Selected Areas of the United States in 2010. *J Autism Dev Disord.* 2018;48(8):2663–2676. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3521-1>
 67. Xiong J, Chen S, Pang N, et al. Neurological Diseases with Autism Spectrum Disorder: Role of ASD Risk Genes. *Front Neurosci.* 2019;13:349. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00349>
 68. Xu G, Sneltselaar LG, Jing J, et al. Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions with Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Netw Open.* 2018;1(2):e180279. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0279>
 69. Ellul P, Rosenzweig M, Peyre H, et al. Regulatory T lymphocytes/Th17 lymphocytes imbalance in autism spectrum disorders: evidence from a meta-analysis. *Mol Autism.* 2021;12(1):68. doi: <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00472-4>
 70. Slawinski BL, Talge N, Ingersoll B, et al. Maternal CMV seropositivity and autism symptoms in children. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(5):e12840. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12840>
 71. Dunn K, Rydzewska E, Fleming M, et al. Prevalence of mental health conditions, sensory impairments and physical disability in people with co-occurring intellectual disabilities

- and autism compared with other people: a cross-sectional total population study in Scotland. *BMJ Open*. 2020;10(4):e035280. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035280>
72. Thom RP, Palumbo ML, Keary CJ, et al. Prevalence and factors associated with overweight, obesity, and hypertension in a large clinical sample of adults with autism spectrum disorder. *Sci Rep*. 2022;12(1):9737. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13365-0>
 73. Tromans S, Yao G, Alexander R, et al. The Prevalence of Diabetes in Autistic Persons: A Systematic Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2020;16:212–225. doi: <https://doi.org/10.2174/1745017902016010212>
 74. Cheng N, Rho JM, Masino SA. Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:34. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00034>
 75. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Clinical report. Guidance for the clinician in rendering pediatric care. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
 76. Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 116–121. [Ustinova NV, Namazova-Baranova LS. Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders. *Current Pediatrics*. 2021;20(2):116–121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255>
 77. Tartaglione AM, Villani A, Ajmone-Cat MA, et al. Maternal immune activation induces autism-like changes in behavior, neuroinflammatory profile and gut microbiota in mouse offspring of both sexes. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):384. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02149-9>
 78. Noda Y. A Paradigm Shift in Understanding the Pathological Basis of Autism Spectrum Disorder: From the Womb to the Tomb. *J Pers Med*. 2022;12(10):1622. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12101622>
 79. Sundelin HE, Larsson H, Lichtenstein P, et al. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology*. 2016;87(2):192–197. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002836>
 80. Mesleh AG, Abdulla SA, El-Agnaf O. Paving the Way toward Personalized Medicine: Current Advances and Challenges in Multi-OMICS Approach in Autism Spectrum Disorder for Biomarkers Discovery and Patient Stratification. *J Pers Med*. 2021;11(1):41. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11010041>
 81. Rose DR, Yang H, Serena G, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun*. 2018;70:354–368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.025>
 82. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):361–368. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361>
 83. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl1): S6–S16. doi: <https://doi.org/10.1086/341914>
 84. Hologue C, Newill C, Lee LC, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res*. 2018;11(1):24–36. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1854>
 85. Khachadourian V, Mahjani B, Sandin S, et al. Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):71. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02374-w>
 86. Laje G, Morse R, Richter W, et al. Autism spectrum features in Smith-Magenis syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(4):456–462. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30275>
 87. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
 88. Žigman T, Petković Ramadža D, Šimić G, et al. Inborn Errors of Metabolism Associated With Autism Spectrum Disorders: Approaches to Intervention. *Front Neurosci*. 2021;15:673600. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.673600>
 89. Scallie LE. Accessibility to Health Care Services for Children with Autism Spectrum Disorders. Walden University; 2018. 105 p.
 90. Sala R, Amet L, Blagojevic-Stokic N, et al. Bridging the Gap between Physical Health and Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1605–1618. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S251394>
 91. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., и др. 7П-педиатрия — медицина развития и программирования здоровья // *Вестник РАМН*. — 2021. — Т. 76. — № 6. — С. 622–634. [Namazova-Baranova LS, Baranov A A, Vishneva EA, et al. 7P pediatrics — Medicine of Development and Health Programming. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):622–634. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1756>
 92. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014;7(1):17–44. doi: <https://doi.org/10.3390/nu7010017>
 93. Berding K, Donovan SM. Diet can impact microbiota composition in children with autism spectrum disorder. *Front Neurosci*. 2018;12:515. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00515>
 94. Goldsmith JR, Sartor RB. The role of diet on intestinal microbiota metabolism: Downstream impacts on host immune function and health, and therapeutic implications. *J Gastroenterol*. 2014;49(5):785–798. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0953-z>
 95. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the “First 1000 Days”. *J Pediatr*. 2016;175:16–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.013>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Устинова Наталья Вячеславовна, д.м.н. [Natalia V. Ustinova, MD, PhD]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10 bldg 1 Fotievoy str., 119333, Moscow, Russia]; e-mail: ust-doctor@mail.ru, SPIN-код: 5003-3852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: orgkomitet@pediatr-russia.ru, SPIN-код: 1312-2147, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Баранов Александр Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН [Alexandr A. Baranov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: baranov@pediatr-russia.ru, SPIN-код: 3570-1806, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор РАН [*Elena A. Vishneva*, MD, PhD, Professor of the RAS];
e-mail: vishneva.e@yandex.ru, SPIN-код: 1109-2810, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [*Elena V. Kaitukova*, MD, PhD]; e-mail: sunrise_ok@mail.ru,
SPIN-код: 1272-7036, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Турти Татьяна Владимировна, д.м.н. [*Tatiana V. Turti*, MD, PhD]; e-mail: turtit@mail.ru, SPIN-код: 5536-2226,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

Альбицкий Валерий Юрьевич, д.м.н., профессор [*Valeriy Yu. Albitskiy*, MD, PhD, Professor];
e-mail: albicky1941@yandex.ru, SPIN-код: 4960-1279, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н. [*Lilia R. Selimzianova*, MD, PhD]; e-mail: lilysir@mail.ru, SPIN-код: 5508-1689,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Горбунова Елена Алексеевна, к.м.н. [*Elena A. Gorbunova*, MD, PhD]; e-mail: lema020817@gmail.com,
SPIN-код: 418-5571, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0440-2715>

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [*Kamilla E. Efendieva*, MD, PhD]; e-mail: kamillaef@inbox.ru,
SPIN-код: 5773-3901, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, В.А. Артюх

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Перипротезная инфекция суставов как социально-экономическая проблема современной ортопедии

Перипротезная инфекция суставов является важной социально-экономической проблемой современной ортопедии с частотой рецидивов хронических форм до 23,2–31,5%. Затраты на лечение этого инфекционного осложнения превышают в 2–24 раза расходы на «асептическое» эндопротезирование и характеризуются высоким уровнем инвалидизации и летальности больных. Цель данного обзора — ознакомление врачей различных профилей о существующих особенностях патогенеза, этиологии и лечения перипротезной инфекции, которые существенно отличают ее от других инфекций области хирургического вмешательства. Тяжесть инфекционных осложнений в имплантологии обусловлена подавлением факторов иммунной защиты организма пациента и формированием микробных биопленок. Хирургическое лечение перипротезной инфекции предполагает радикальную хирургическую обработку с сохранением или удалением эндопротеза, резекционную артропластику и артродез сустава. Сегодня в лечении более 80% наблюдений хронической инфекции применяют двухэтапный подход, который позволяет восстановить функцию сустава в среднем через 1,0–1,5 года. Неотъемлемой частью лечения пациентов является высокодозная, длительная и комбинированная антибактериальная терапия, позволяющая эффективно бороться с ведущими возбудителями перипротезной инфекции *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*, доля которых составляет 46,5–57,5%. В условиях нарастающей резистентности бактерий к антибиотикам увеличился интерес исследователей к возможностям применения бактериофагов в комплексной терапии инфекции костей и суставов. С учетом многочисленных факторов, влияющих на течение и эффективность комплексного лечения пациентов с перипротезной инфекцией, основной составляющей успеха в настоящее время считают мультидисциплинарный подход. Медико-социальная значимость и высокие финансовые затраты на лечение пациентов с перипротезной инфекцией указывают на необходимость дальнейших исследований и активное внедрение эффективных научных разработок в систему практического здравоохранения.

Ключевые слова: перипротезная инфекция суставов, эндопротезирование суставов, социально-экономическая значимость, классификация, лечение

Для цитирования: Божкова С.А., Тихилов Р.М., Артюх В.А. Перипротезная инфекция суставов как социально-экономическая проблема современной ортопедии. *Вестник РАМН*. 2023;78(6):601–608. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8370>

601

S.A. Bozhkova, R.M. Tikhilov, V.A. Artyukh

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics,
Saint Petersburg, Russian Federation

Periprosthetic Joint Infection as a Socio-Economic Problem of Modern Orthopedics

Periprosthetic joint infection is the main social and economic problem of modern orthopedics with a recurrence rate of chronic forms of up to 23.2–31.5%. The aim of this review is to inform various specialties doctors about the features of pathogenesis, etiology and treatment of periprosthetic joint infection, which significantly differ it from of other surgical site infections. The severity of infectious complications is due to the suppression of the patient's immune system and microbial biofilms. Surgical treatment of periprosthetic joint infection involves debridement with preservation or removal of the implants, resection arthroplasty and arthrodesis. Today, in the treatment of more than 80% of cases of chronic infection, a two-stage approach is used, which allows to restore joint function after an average of 1.0–1.5 years. An integral part of the treatment of patients is high-dose, long-term and combined antibiotic therapy, which allows you to effectively deal with the leading pathogens of periprosthetic infection *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis*, the share of which is 46.5–57.5%. In the conditions of growing resistance of bacteria to antibiotics, the interest of researchers in the possibilities of using bacteriophages in the complex therapy of infections of bones and joints has increased. The cost of treatment exceeds the cost of "aseptic" joint replacement by 2–24 times and is characterized by a high level of disability and mortality of patients. Taking into account the numerous factors affecting the course and effectiveness of complex treatment of patients with periprosthetic infection, a multidisciplinary approach is currently considered the main component of success. The medical and social significance and high financial costs of treating patients with periprosthetic infection indicate the need for further research and the active implementation of effective scientific developments in the practical healthcare system.

Keywords: periprosthetic joint infection, arthroplasty, burden of illness, classification, treatment

For citation: Bozhkova SA, Tikhilov RM, Artyukh VA. Periprosthetic Joint Infection as a Socio-Economic Problem of Modern Orthopedics. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(6):601–608. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8370>

Введение

В условиях стареющего населения сегодня человечество переживает глобальный экспоненциальный рост количества операций эндопротезирования (ЭП), особенно тазобедренного или коленного сустава. Атропластика является эффективным инструментом в борьбе с болью, нарушением функции нижних конечностей и заслуженно считается «операцией века» [1]. Однако одним из серьезных осложнений данной операции является развитие перипротезной инфекции (ППИ). И если после первичного эндопротезирования частота инфекционных осложнений невелика и составляет 0,7–2,2%, при ревизионной операции данный показатель может увеличиваться до 5–15%, а у пациентов с перипротезной инфекцией частота рецидива при различных способах хирургического лечения в среднем составляет 23,2–31,5% [2–5]. В США еще в 2009 г. было выполнено около 22 тыс. операций ревизионного ЭП [6], а в более поздних публикациях авторы говорят уже о 38 тыс. вмешательств по поводу ППИ [7]. Единственное в России эпидемиологическое исследование показало, что в 2019 г. в стране пролечено 6606 случаев имплантат-ассоциированной инфекции после ЭП коленного или тазобедренного сустава, что составило 2,91% от первичных операций [8]. Анализ регистров эндопротезирования показывает неуклонный рост ППИ как причины ревизионных операций [2, 9]. По данным регистра ЭП тазобедренного сустава НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, за 2014–2018 гг. доля инфекции в структуре причин всех ревизионных операций составила 44,7%, в том числе после первичных операций — 27,6%, ревизионных — 69% [2]. Целью данного обзора является информирование врачей различных специальностей о существующих особенностях патогенеза, этиологии и лечения ППИ.

Факторы, влияющие на выбор тактики лечения пациентов с перипротезной инфекцией

Искусственные суставы — одна из наиболее уязвимых групп имплантатов, наличие которых у пациентов ведет к пожизненному риску развития инфекции. Особенности развития перипротезной инфекции в ортопедии являются слабовыраженная реакция организма пациента и формирование микробных биопленок, что ведет к частой хронизации и рецидивирующему характеру течения инфекционного процесса за счет устойчивости возбудителей к антибиотикам и факторам иммунной защиты организма.

В настоящее время выделяют несколько депо, из которых может осуществляться распространение возбудителей по организму пациента. Это микробные биопленки на поверхности имплантата и в окружающих его тканях, колонии бактерий в остеоцитарно-лакунарно-канальцевой сети костей, а также интернализация (проникновение) возбудителей в остеообласты, фибробласты и другие клетки организма человека [10]. Указанные особенности существования бактерий вызывают трудности в постановке микробиологического диагноза при ППИ. Многие авторы отмечают высокую частоту расхождений в результатах микробиологического исследования дооперационных аспиратов и интраоперационных материалов (тканевых биоптатов, удаленных конструкций) — 40–80% [11–13]. Следствием этого является необходимость выбора стартовой антибактериальной терапии и стратегии хирургического лечения не только на основе данных о выявлен-

ных из аспиратов возбудителях инфекции, но и с учетом анамнеза болезни пациента, перенесенных оперативных вмешательств, полученных ранее курсов терапии, а также степени инфекционного поражения мягких тканей и кости.

В целом лечение ППИ включает три основных момента: 1) радикальную хирургическую обработку очага инфекции, 2) местную доставку противомикробного препарата и 3) системное введение антибиотиков [14]. Несмотря на существующие клинические рекомендации, основные принципы выбора хирургической тактики и проведения антибактериальной терапии [7, 15, 16], комплексное лечение пациентов с ППИ во многих случаях не позволяет достичь полного купирования инфекционного процесса даже при правильно выбранной тактике ведения пациентов. К факторам риска неэффективности лечения данного осложнения относят длительную продолжительность инфекционного процесса до операции, инфекцию, вызванную полирезистентными штаммами бактерий или микробными ассоциациями, предшествующее ревизионное ЭП или санирующую операцию, массивное поражение мягких тканей, выраженную сопутствующую патологию у пациентов [17–20].

Корректный выбор классификационной системы является основанием для построения верной хирургической тактики лечения ППИ. Сегодня разработаны и успешно применяются в клинической практике классификации по глубине расположения инфекционного воспаления, контаминации имплантатов патогенными микроорганизмами [21], продолжительности интервала между ЭП и манифестацией инфекционного процесса [22], патогенезу ППИ [23]. Традиционно ортопеды Российской Федерации используют в своей работе классификации D. Tsukayama (1996) и W. Zimmerli (2004), учитывающие интервал между манифестацией инфекционного процесса и предшествующей операцией [24, 25]. Однако следует отметить, что данные классификационные системы не предполагают длительный период ожидания санирующей операции, а накопленный опыт показывает, что в условиях существующей организации ортопедической помощи пациентам с перипротезной инфекцией в РФ средний срок ожидания составляет $414 \pm 45,2$ дня и может достигать несколько лет [8]. Таким образом, дальнейшее использование классификаций D. Tsukayama (1996) и W. Zimmerli (2004), ориентированных на дату манифестации ППИ, в практике ортопедических центров России представляется нецелесообразным. На сегодняшний день более рациональна классификация, учитывающая современное представление о патогенезе инфекционного процесса, в основе которой лежит разделение ППИ на острую и хроническую [26]. Данная классификация (табл. 1) проста в использовании и предполагает выбор оптимального хирургического вмешательства в зависимости от степени зрелости микробных биопленок на имплантате, которая определяется периодом существования симптомов.

Помимо продолжительности инфекционного процесса, которая определяет зрелость микробной биопленки, факторами, влияющими на выбор тактики лечения пациента с ППИ, являются состояние кости и мягких тканей в области очага инфекции, характер возбудителя и течение инфекционного процесса, а также наличие и выраженность сопутствующей патологии (табл. 2).

До настоящего времени четко не установлен срок созревания микробной пленки в организме человека, однако период 3–4 нед с момента операции или манифестации

Таблица 1. Классификация перипротезной инфекции по W. Zimmerli (2014) [26] с дополнениями С. Li et al. (2018) [72]

Характеристика		Тип перипротезной инфекции	
		Острая	Хроническая
Патогенез	Послеоперационная (< 90 сут после операции)	≤ 4 нед после операции (ранняя)	> 4 нед после операции (отсроченная, низковирулентная)
	Гематогенная (> 90 сут после операции)	≤ 3 нед с момента манифестации симптомов	> 3 нед с момента манифестации симптомов
Зрелость биопленки		Незрелая	Зрелая
Хирургическое лечение		Санация инфекционного очага с заменой всех мобильных и сохранением фиксированных компонентов эндопротеза	Полное удаление эндопротеза (одно-, двух- или многоэтапная замена)

Таблица 2. Наиболее распространенная тактика лечения пациентов с перипротезной инфекцией

Тактика лечения	Локальный статус	Возбудитель	Статус пациента
<i>Незрелая биопленка — продолжительность симптомов инфекции не более 3–4 нед</i>			
Санация с сохранением фиксированных компонентов ЭП	Имплантат стабильный, ткани сохранены	Известен/S	Стабильный
<i>Зрелая биопленка — любая продолжительность симптомов инфекции</i>			
Одноэтапная замена ЭП	Интактные или малоповрежденные ткани	Известен/S	Стабильный
Двухэтапная замена ЭП с интервалом, нед: 2–4	Поврежденные мягкие ткани или свищ	Известен/S	Стабильный
6–8	Любой	Неизвестен, или MDR, или XDR	Стабильный
Длительная супрессивная антибактериальная терапия	Любой	Любой	Нестабильный
<i>Зрелая биопленка — рецидивирующее течение хронической инфекций</i>			
Удаление ЭП, артродез, резекционная артропластика	Выраженные дефекты мягких тканей	XDR или PDR	Стабильный
Ампутация	Выраженные дефекты костей и мягких тканей	Любой, чаще XDR или PDR	Стабильный/нестабильный

Примечание. ЭП — эндопротез; S (sensitive) — выделенный штамм возбудителя чувствителен к большинству антибиотиков, включая пероральные формы препаратов; MDR (multi-drug-resistant) — полирезистентные штаммы бактерий, резистентные хотя бы к одному препарату из трех и более классов антимикробных препаратов; XDR (extensively-drug-resistant) — штаммы бактерий с экстремальной резистентностью, сохранившие чувствительность к 1–2-му классам антибиотиков и устойчивые к остальным группам антибактериальных препаратов, считаются штаммами с чрезвычайной резистентностью; PDR (pan-drug-resistant) — панрезистентные штаммы бактерий, устойчивые ко всем группам антибиотиков.

первых симптомов инфекции определен как наиболее оптимальный для выполнения радикальной хирургической обработки с тщательным промыванием раны и сохранением хорошо фиксированных компонентов эндопротеза. При этом замена модульных частей эндопротеза должна быть обязательной, так как их сохранение значительно снижает шансы на купирование инфекции [27].

Все остальные хирургические вмешательства предполагают замену инфицированного эндопротеза в один или несколько этапов. Несмотря на то что наиболее распространенной хирургической тактикой лечения ППИ является двухэтапное ревизионное ЭП, все больше исследователей указывают на преимущества одноэтапной замены инфицированного эндопротеза на новый [28]. В качестве достоинств одноэтапного ревизионного ЭП называют большую удовлетворенность пациентов результатами лечения, снижение уровня смертности, частоты

перипротезных переломов, вывихов, случаев укорочения конечностей, а также более короткий срок госпитализации и продолжительность курса антибактериальной терапии. Все это в совокупности позволяет сократить финансовые расходы в сравнении с двухэтапной методикой лечения ППИ [29].

Одноэтапная методика включает радикальную хирургическую обработку мягких тканей, тщательное удаление костного цемента и всех других инородных тел, создание локального депо антибиотика, имплантацию нового эндопротеза, а также длительную послеоперационную антибактериальную терапию. Данное вмешательство может быть выполнено пациентам с хронической ППИ при наличии хорошего состояния мягких тканей в области инфекции, отсутствии признаков генерализации инфекционного процесса, несанированных очагов инфекции другой локализации и при возможности назначения про-

лонгированной до 3 мес пероральной антибактериальной терапии. Ранее противопоказанием к данной методике являлось наличие свищевого хода, однако последние исследования показывают, что применение различных способов локальной терапии, включая интраартикулярное введение антибиотиков, позволяет достичь купирования инфекции у 80–90% пациентов вне зависимости от формы ППИ [30–32].

Сегодня для лечения более 80% наблюдений хронической ППИ применяют двухэтапный подход, который предполагает на этапе санации установку временной конструкции (антимикробного спейсера) с последующим ее удалением и реимплантацией постоянного эндопротеза только после купирования инфекционного процесса в среднем через 2–4 мес [33–35]. Несмотря на накопленный в течение десятилетий клинического применения опыт, оптимальная продолжительность времени между этапами ревизионного ЭП до настоящего времени не определена и может составить от недели до нескольких лет [36]. Однако длительное ожидание второго этапа увеличивает период нетрудоспособности больных, функциональной несостоятельности и стоимость лечения. Помимо механических осложнений при несвоевременной замене временной конструкции на постоянный протез сустава в научной литературе описаны случаи развития нарушений функции почек после установки цементных спейсеров, импрегнированных большими дозами нефротоксичных антибиотиков, в частности ванкомицина [37]. В среднем применение данной методики позволяет достичь контроля инфекции в 75–80% случаев [38, 39], однако может снижаться до 30–50% у пациентов с выраженной сопутствующей патологией, а также при инфекции, вызванной резистентными возбудителями [40, 41].

В случаях с многократно рецидивирующей ППИ, в том числе обусловленной возбудителями с высоким уровнем резистентности, операциями выбора могут быть резекционная артропластика тазобедренного сустава с мышечной пластикой несвободным мышечным лоскутом [42] или артрорезирование коленного сустава [43]. Пациентам с жизнеугрожающим течением хронической рецидивирующей ППИ при исчерпании возможностей всех других методов лечения выполняют ампутацию/экзартикуляцию конечности, направленную на спасение жизни больного или обеспечение ухода за ним [44]. В редких случаях, когда общее состояние пациента не позволяет выполнить полноценное оперативное вмешательство, возможно назначение супрессивной пероральной антибактериальной терапии (от нескольких месяцев до пожизненной), однако ее целью будет предупреждение генерализации инфекционного процесса, а не купирование инфекции.

Этиология перипротезной инфекции и особенности антибактериальной терапии

Структура ведущих возбудителей ППИ достаточно стабильна. На первых позициях два вида стафилококков — *S. aureus* и *S. epidermidis*, доля которых составляет 46,5–57,5%. При этом устойчивые к метициллину штаммы чаще встречаются среди эпидермальных стафилококков в сравнении с золотистыми — соответственно в 59,0–62,7 и 16,0–16,4% [45–47]. На долю грамотрицательных бактерий (сем. Enterobacteriaceae, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*), по данным разных авторов, приходит-

ся 8–25%, а анаэробных бактерий (*Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium striatum* и др.) — 8–12% в общей структуре возбудителей ППИ [47–49]. В отличие от достаточно консервативного спектра возбудителей ППИ их антибиотикочувствительность различается по разным центрам и странам. Так, недавнее международное мультицентровое исследование показало, что частота выделения устойчивых хотя бы к одному антибиотику штаммов — возбудителей ППИ составила 58%, при этом данный показатель различался по странам — участникам исследования, %: 37,7 — США; 40,8 — Великобритания; 66,7 — Аргентина; 71,5 — Уругвай; 62,7 — Германия; 77,9 — Россия ($p < 0,001$). Общая встречаемость полимикробных инфекций составила 9,3%, а показатели по странам составили от 4,6–4,9% в Уругвае и Великобритании до 11,9% в Германии и 16,3% в России ($p = 0,026$) [47]. Необходимо отметить, что участие в этиологии ППИ грамотрицательных бактерий и микробных ассоциаций существенно снижает эффективность лечения [19, 41, 50], что во многом обусловлено не только особенностями патогенеза инфекции, но и высоким уровнем устойчивости грамотрицательных бактерий к пероральным антибиотикам, что не позволяет провести полноценный курс системной терапии в течение 6–8 нед после операции и требует разработки методов эффективной пролонгированной локальной антибактериальной терапии. Кроме того, проблемной в плане подбора этиотропной терапии является ППИ, вызванная редкими возбудителями, к примеру нетуберкулезными микобактериями (*Mycobacterium abscessus*), *Stenotrophomonas maltophilia*, актиномицетами [51–53]. Сложности обусловлены особенностями идентификации редких возбудителей, их природной устойчивостью ко многим антибиотикам, а также отсутствием у врачей информации о возможном участии указанных бактерий в этиологии ППИ.

Антибактериальная терапия — неотъемлемая часть лечения пациентов с ППИ. Необходимо отметить, что сложный патогенез имплантат-ассоциированной инфекции определяет и особенности ее терапии, которая должна быть большедозной, длительной (как правило, 6–8 нед и более) и в значительной доле случаев — комбинированной. Предпочтение следует отдавать препаратам с бактерицидным действием и активностью в отношении микробных биопленок. На фоне длительной высокодозной антибактериальной терапии также актуален контроль функции печени и/или почек, чтобы своевременно диагностировать развитие нежелательных эффектов [54].

В условиях нарастающей резистентности бактерий к антибиотикам в последние несколько лет увеличился интерес исследователей к возможностям применения бактериофагов в комплексной терапии инфекции костей и суставов, включая ППИ [55, 56]. У пациентов без расшатывания компонентов эндопротеза, но с клиническими признаками инфекционного процесса и выделенным из суставного аспирата возбудителем бактериофаги можно вводить непосредственно в полость сустава после хирургической обработки [57, 58]. Однако до настоящего времени не разработан четкий алгоритм применения бактериофагов у пациентов, которым выполняется удаление эндопротеза, несмотря на то, что исследования *in vitro* демонстрируют их эффективность даже в отношении карбапенем — устойчивых штаммов *P. aeruginosa* [59]. Кроме того, доказано, что большинство фагов продуцируют деполимеразы, способные гидролизовать компоненты матрикса бактериальных биопленок [60].

Социально-экономическая значимость перипротезной инфекции

ППИ коленного или тазобедренного сустава представляет собой важную социально-экономическую проблему, которая обусловлена большими финансовыми затратами на лечение профильных пациентов и высоким уровнем их инвалидизации в результате многочисленных оперативных вмешательств при хроническом рецидивирующем течении инфекционного процесса. Ежегодные затраты на лечение пациентов с ППИ составляют в США 1,62 млрд долл. [61], в Австралии — более 50 млн [62]. Стоимость одного случая хирургического лечения инфекционного осложнения возрастает в 2–24 раза в сравнении с первичным и «асептическим» ревизионным ЭП [63, 64], что представляет значительную финансовую нагрузку не только на систему здравоохранения государства в целом, но и на семейный бюджет пациентов. Во Франции, к примеру, средняя стоимость лечения хронической ППИ с применением двухэтапной методики в исследуемой когорте пациентов составила в среднем 21 324 евро, а для пациентов с ($n = 18$) и без ($n = 98$) повторной после реимплантации инфекции — соответственно 51 697 и 15 745 евро [65]. При этом стоимость лечения ППИ существенно зависит от выбранного метода лечения. Так, T. Puhto et al. (2019) показали, что средняя стоимость санации с сохранением эндопротеза составила 12 800 евро, его одноэтапной замены его одноэтапной замены и двухэтапной ревизии — 18 99 и 44 600 евро соответственно. В России, по данным НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, средняя стоимость одноэтапной ревизии при ППИ обходится в среднем в 324 531 руб., а двухэтапной — 683 328 руб. [8].

Еще один аспект большой социальной значимости рассматриваемого осложнения — увеличение летальности среди пациентов с ППИ. Систематический обзор 23 публикаций, включающий анализ исходов лечения инфекции тазобедренного сустава у 19 169 больных, показал, что летальность в течение первого года после ревизионного ЭП составила 4,22%, а через 5 лет — 21,12%. Авторы установили, что вероятность летального исхода среди больных ППИ в 3,58 раза выше ($p < 0,001$), чем у сопоставимой по возрасту когорты пациентов, перенесших ревизионное ЭП по другим причинам [66]. В отечественном исследовании уровень летальности в течение первого года после хирургического лечения ППИ тазобедренного сустава составил 2,99% с увеличением в последующие 2–3 года в 3,9 раза. Независимыми факторами риска смерти были возраст больного и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Изучение факторов риска летальных исходов после хирургического лечения ППИ считают критически важным для распределения ресурсов здравоохранения в ближайшее десятилетие [5].

С учетом многочисленных факторов, влияющих на течение и эффективность комплексного лечения пациентов с ППИ, в настоящее время основной составляющей успеха считают мультидисциплинарный подход, который может быть обеспечен только наличием команды различных специалистов, хорошо знакомых с особенностями диагностики и лечения ППИ: ортопедов, хирургов, владеющих микрохирургической техникой, анестезиологов,

клинических фармакологов, клинических бактериологов, реабилитологов [8, 67, 68]. При этом в распоряжении этих специалистов должны быть необходимое диагностическое и лабораторное оборудование, инструментарий и большой перечень лекарственных препаратов, не только антимикробных, но и для коррекции сопутствующей патологии и обеспечения адекватного анестезиологического пособия, послеоперационного обезболивания, коррекции анемии и белково-энергетической недостаточности. Недавние публикации демонстрируют, что лечение пациентов с ППИ мультидисциплинарной командой специалистов в специализированном центре позволяет значимо снизить число неудач, а также сократить продолжительность операций и длительность стационарного лечения [69–71].

Заключение

Таким образом, ППИ суставов является наиболее значительным потенциальным осложнением тотального ЭП тазобедренного или коленного сустава, что подтверждается ее значительным социально-экономическим бременем. Это разрушительное осложнение не только для пациента, но и для хирурга. Представляются необходимыми формирование национального подхода к данной проблеме, пересмотр системы оказания медицинской помощи профильным пациентам, увеличение коечного фонда за счет создания и укрупнения центров, специализирующихся на лечении ППИ. С учетом медико-социальной значимости и высоких финансовых затрат на лечение пациентов с ППИ суставов необходимы исследования, направленные на поиск методов воздействия на микробные биопленки, разработку средств для локальной антибактериальной терапии, новых остеопластических материалов с антимикробной активностью, а также на оценку клинико-экономической эффективности различных методов лечения и профилактики данного осложнения с последующим активным внедрением эффективных научных разработок в систему практического здравоохранения.

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. С.А. Божкова — поисково-аналитическая работа, написание и оформление текста статьи; Р.М. Тихилов — концепция научного обзора и редактирование текста статьи; В.А. Артюх — поисково-аналитическая работа и редактирование текста статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи и ее направление на публикацию. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet*. 2007;370(9597):1508–1519. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60457-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60457-7)
2. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Денисов А.О., и др. Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? // *Травматология и орто-*

- недия России. — 2019. — Т. 25. — № 4. — С. 9–27. [Shubnyakov II, Tikhilov RM, Denisov AO, et al. What Has Changed in the Structure of Revision Hip Arthroplasty? *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [*Traumatology and orthopedics of Russia*]. 2019;25(4):9–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-9-27>
3. Bozic KJ, Kamath AF, Ong K, et al. Comparative Epidemiology of Revision Arthroplasty: Failed THA Poses Greater Clinical and Economic Burdens Than Failed ТКА. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(6):2131–2138. doi: <https://doi.org/10.1007/s11999-014-4078-8>
 4. Kamath AF, Ong KL, Lau E, et al. Quantifying the Burden of Revision Total Joint Arthroplasty for Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1492–1497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.03.035>
 5. Kurtz SM, Lau EC, Son MS, et al. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J Arthroplasty*. 2018;33(10):3238–3245. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.05.042>
 6. Kurtz SM, Lau E, Watson H, et al. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;27(8Suppl):61–65.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.02.022>
 7. Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J*. 2017;99-B(4 Supple B):3–10. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-1212.R1>
 8. Серeda А.П., Кочиш А.А., Черный А.А., и др. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации // *Травматология и ортопедия России*. — 2021. — Т. 27. — № 3. — С. 84–93. [Sereda AP, Kochish AA, Cherny AA, et al. Epidemiology of Hip and Knee Arthroplasty and Periprosthetic Joint Infection in Russian Federation. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [*Traumatology and Orthopedics of Russia*]. 2021;27(3):84–93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93>
 9. Springer BD, Cahue S, Etkin CD, et al. Infection burden in total hip and knee arthroplasties: an international registry-based perspective. *Arthroplast Today*. 2017;3(2):137–140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.artd.2017.05.003>
 10. Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, et al. Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy”. *Bone Res*. 2019;7:20. doi: <https://doi.org/10.1038/s41413-019-0061-z>
 11. Declercq P, Neyt J, Depuyere M, et al. Preoperative joint aspiration culture results and causative pathogens in total hip and knee prosthesis infections: mind the gap. *Acta Clin Belg*. 2020;75(4):284–292. doi: <https://doi.org/10.1080/17843286.2019.1611718>
 12. Holleyman RJ, Deehan DJ, Charlett A, et al. Does pre-operative sampling predict intra-operative cultures and antibiotic sensitivities in knee replacements revised for infection?: a study using the NJR dataset. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016;24(10):3056–3063. doi: <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3841-z>
 13. Schulz P, Dlaska CE, Perka C, et al. Preoperative synovial fluid culture poorly predicts the pathogen causing periprosthetic joint infection. *Infection*. 2021;49(3):427–436. doi: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01540-2>
 14. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302–345. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-13>
 15. Тихилов Р.М., Божкова С.А., Артюх В.А. Перипротезная инфекция в области крупных суставов конечностей // *Ортопедия: клинические рекомендации*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 719–746. [Tikhilov RM, Bozhkova SA, Artyukh VA. Periproteznaya infektsiya v oblasti krupnykh sustavov konechnostey. *Ortopediya: klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 719–746. (In Russ.)]
 16. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, et al. The EBJS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021;103-B(1):18–25. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1>
 17. Ливенцов В.Н., Божкова С.А., Кочиш А.Ю., и др. Трудно-излечимая перипротезная инфекция тазобедренного сустава: результаты санирующих операций // *Травматология и ортопедия России*. — 2019. — Т. 25. — № 4. — С. 88–97. [Liventsov VN, Bozhkova SA, Kochish AYU, et al. Difficult-To-Treat Periprosthetic Hip Infection: Outcomes of Debridement. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [*Traumatology and orthopedics of Russia*]. 2019;25(4):88–97. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-88-97>
 18. Преображенский П.М., Божкова С.А., Каземирский А.В. Расчет индекса коморбидности как фактора риска рецидива перипротезной инфекции после установки слайсера коленного сустава // *Травматология и ортопедия России*. — 2022. — Т. 28. — № 1. — С. 7–18. [Preobrazhensky PM, Bozhkova SA, Kazemirsky AV. Comorbidity Index as a Risk Factor of Knee PJI Recurrence After Spacer Implantation. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [*Traumatology and Orthopedics of Russia*]. 2022;28(1):7–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/2311-2905-1718>
 19. Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, et al. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1036–1043. doi: <https://doi.org/10.1086/605593>
 20. Cunningham DJ, Kavolus JJ, Bolognesi MP, et al. Specific Infectious Organisms Associated with Poor Outcomes in Treatment for Hip Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1984–1990. e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.01.027>
 21. Onyekwelu I, Yakkanti R, Protzer L, et al. Surgical Wound Classification and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2017;1(3):e022. doi: <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00022>
 22. Fitzgerald RH. Infected Total Hip Arthroplasty: Diagnosis and Treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 1995;3(5):249–262. doi: <https://doi.org/10.5435/00124635-199509000-00001>
 23. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS*. 2017;125(4):353–364. doi: <https://doi.org/10.1111/apm.12687>
 24. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645–1654. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>
 25. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(4):512–523. doi: <https://doi.org/10.2106/00004623-199604000-00005>
 26. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *J Intern Med*. 2014;276(2):111–119. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12233>
 27. Svensson K, Rolfson O, Nauclér E, et al. Exchange of Modular Components Improves Success of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention: An Observational Study of 575 Patients with Infection After Primary Total Hip Arthroplasty. *JB JS Open Access*. 2020;5(4):e20.00110. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.OA.20.00110>
 28. Hipfl C, Mooij W, Perka C, et al. Unexpected low-grade infections in revision hip arthroplasty for aseptic loosening: a single-institution experience of 274 hips. *Bone Joint J*. 2021;103-B(6):1070–1077. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B6.BJJ-2020-2002.R1>
 29. Wignadasan W, Ibrahim M, Haddad FS. One- or two-stage reimplantation for infected total knee prosthesis? *Orthop Traumatol Surg Res*. 2023;109(1S):103453. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2022.103453>
 30. Li Y, Zhang X, Ji B, et al. One-stage revision using intra-articular carbapenem infusion effectively treats chronic periprosthetic joint infection caused by Gram-negative organisms. *Bone Joint J*. 2023;105-B(3):284–293. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.105B3.BJJ-2022-0926.R1>
 31. Артюх В.А., Божкова С.А., Бояров А.А., и др. Эффективность одноэтапного ревизионного эндопротезирования при свищевой форме хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава // *Травматология и ортопедия России*. — 2021. — Т. 27. — № 2. — С. 9–22. [Artyukh VA, Bozhkova SA, Boyarov AA, et al. Efficiency of the One-Stage

- Revision Hip Arthroplasty in Chronic Periprosthetic Joint Infection with Sinus Tract. *Traumatologiya i ortopediya Rossii [Traumatology and Orthopedics of Russia]*. 2021;27(2):9–22. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-9-22>
32. Whiteside LA. Direct Intra-Articular Antibiotic Infusion for Resistant Organisms in the Treatment of Infection in Joint Arthroplasty. *Seminars in Arthroplasty JSES*. 2011;22(3):185–188. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sart.2011.07.013>
 33. *Материалы Второй международной согласительной конференции по лечению скелетно-мышечной инфекции*: пер. с англ. / под общ. ред. Р.М. Тихилова, С.А. Божковой, И.И. Шубняка. — СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2019. — 314 с. [*Proceedings of the Second international consensus Meeting on Musculoskeletal infection*. Tikhilov RM, Bozhkova SA, Shubnyakov II. (eds). St. Petersburg: RNIITO im. R.R. Vredena; 2019. 314 p. (In Russ.)]
 34. Zimmerli W, Sendi P. Orthopedic Implant-Associated Infections. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier Inc.; 2020. P. 1430–1442.e3.
 35. Akgün D, Perka C, Trampuz A, et al. Outcome of hip and knee periprosthetic joint infections caused by pathogens resistant to biofilm-active antibiotics: results from a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2018;138(5):635–642. doi: <https://doi.org/10.1007/s00402-018-2886-0>
 36. Babis GC, Sakellariou VI, Pantos PG, et al. Two-Stage Revision Protocol in Multidrug Resistant Periprosthetic Infection Following Total Hip Arthroplasty Using a Long Interval Between Stages. *J Arthroplasty*. 2015;30(9):1602–1606. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.04.004>
 37. Edelstein AI, Okroj KT, Rogers T, et al. Nephrotoxicity after the Treatment of Periprosthetic Joint Infection With Antibiotic-Loaded Cement Spacers. *J Arthroplasty*. 2018;33(7):2225–2229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.012>
 38. Gathen M, Wimmer MD, Ploeger MM, et al. Comparison of two-stage revision arthroplasty and intramedullary arthrodesis in patients with failed infected knee arthroplasty. *Arc Orthop Trauma Surg*. 2018;138(10):1443–1452. doi: <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3007-9>
 39. Cochran AR, Ong KL, Lau E, et al. Risk of Reinfection after Treatment of Infected Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(9Suppl):156–161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.03.028>
 40. Fehring KA, Abdel MP, Ollivier M, et al. Repeat two-stage exchange arthroplasty for periprosthetic knee infection is dependent on host grade. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(1):19–24. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.16.00075>
 41. Bozhkova S, Tikhilov R, Labutin D, et al. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip. *J Orthop Traumatol*. 2016;17(4):369–376. doi: <https://doi.org/10.1007/s10195-016-0417-8>
 42. Божкова С.А., Ливенцов В.Н., Кочиш А.Ю., и др. Резекционная артропластика с пересадкой островкового мышечного лоскута у больных с перипротезной инфекцией // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2020. — № 2. — С. 32–38. [Bozhkova SA, Liventsov VN, Kochish AYU, et al. Resection Arthroplasty Using a Vastus Lateralis Muscle Flap in the treatment of patients with recurrent form of the hip prosthetic joint infection. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;2:32–38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202002132>
 43. Куляба Т.А., Корнилов Н.Н. *Ревизионная артропластика коленного сустава*. — СПб.: НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена, 2021. — С. 278–319. [Kulyaba TA, Kornilov NN. *Revizionnaya artroplastika kolennogo sustava*. St. Petersburg: NMIC TO im. R.R. Vredena; 2016. P. 278–319. (In Russ.)]
 44. Moura DL, Garruço A. Hip disarticulation - case series analysis and literature review. *Rev Bras Ortop*. 2017;52(2):154–158. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RBOE.2016.09.008>
 45. Цискарашвили А.В., Мелихова Р.Э., Новожилова Е.А. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности // *Гений ортопедии*. — 2022. — Т. 28. — № 2. — С. 179–188. [Tsiskarashvili AV, Melikhova RE, Novozhilova E.A. Analysis of six-year monitoring of common pathogens causing periprosthetic joint infection of major joints and the tendency to resistance. *Geniy Ortopedii*. 2022;28(2):179–188. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188>
 46. Casenaz A, Piroth L, Labattut L, et al. Epidemiology and antibiotic resistance of prosthetic joint infections according to time of occurrence, a 10-year study. *J Infect*. 2022;85(5):492–498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.07.009>
 47. Villa JM, Pannu TS, Theeb I, et al. International Organism Profile of Periprosthetic Total Hip and Knee Infections. *J Arthroplasty*. 2021;36(1):274–278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.07.020>
 48. Benito N, Franco M, Ribera A, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(8):732.e1–732.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.05.004>
 49. Triffault-Fillit C, Ferry T, Laurent F, et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):353–358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.04.035>
 50. Rizek C, Fu L, dos Santos LC, et al. Characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, carrying multiple genes coding for this antibiotic resistance. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014;13:43. doi: <https://doi.org/10.1186/s12941-014-0043-3>
 51. Malhotra R, Bala K, Gautam D, et al. Mycobacterium abscessus Periprosthetic joint infection following bilateral Total Knee arthroplasty. *IDCases*. 2019;17:e00542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00542>
 52. Hantes ME, Papageorgiou F, Komnos GA. Stenotrophomonas maltophilia periprosthetic joint infection after reverse total shoulder arthroplasty. *IDCases*. 2020;21:e00796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00796>
 53. Kuttner H, Pfister S, Moriarty TF, et al. Periprosthetic Joint Infection with *Actinomyces radingae* May Lead to the Identification of a Neglected Source of Intraoperative Contamination. *Arthroplasty Today*. 2022;18:181–184. doi: <https://doi.org/10.1016/j.artd.2022.08.023>
 54. Винклер Т., Трампаш А., Ренц Н., и др. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава // *Травматология и ортопедия России*. — 2016. — Т. 22. — № 1. — С. 33–45. [Winkler T, Trampush A, Renz H, et al. Classification and algorithm for the diagnosis and treatment of periprosthetic infection of the hip joint. *Traumatologiya i ortopediya Rossii [Traumatology and Orthopedics of Russia]*. 2016;22(1):33–45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45>
 55. Ferry T, Kolenda C, Briot T, et al. Past and Future of Phage Therapy and Phage-Derived Proteins in Patients with Bone and Joint Infection. *Viruses*. 2021;13(12):2414. doi: <https://doi.org/10.3390/v13122414>
 56. Tkhilaishvili T, Winkler T, Müller M, et al. Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;64(1):e00924-19. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00924-19>
 57. Ferry T, Leboucher G, Fevre C, et al. Salvage Debridement, Antibiotics and Implant Retention (“DAIR”) With Local Injection of a Selected Cocktail of Bacteriophages: Is It an Option for an Elderly Patient with Relapsing *Staphylococcus aureus* Prosthetic-Joint Infection? *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy269. doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy269>
 58. Ferry T, Kolenda C, Batailler C, et al. Phage Therapy as Adjuvant to Conservative Surgery and Antibiotics to Salvage Patients With Relapsing *S. aureus* Prosthetic Knee Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:570572. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.570572>

59. Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н. Антибактериальное и антибиопленочное действия бактериофагов в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2023. — № 1 (91). — С. 59–63. [Gordina YM, Bozhkova SA, Smirnova LN. Anti-bacterial and anti-biofilm activity of bacteriophages against *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from orthopedic patients. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2023;1(91):59–63. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2023-1-30-34>
60. Hemmati F, Rezaee MA, Ebrahimzadeh S, et al. Novel Strategies to Combat Bacterial Biofilms. *Mol Biotechnol*. 2021;63(7):569–586. doi: <https://doi.org/10.1007/s12033-021-00325-8>
61. Haddad FS, Ngu A, Negus JJ. Prosthetic Joint Infections and Cost Analysis? *Adv Exp Med Biol*. 2017;971:93–100. doi: https://doi.org/10.1007/5584_2016_155
62. Sinagra ZP, Davis JS, Lorimer M, et al. The accuracy of reporting of periprosthetic joint infection to the Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. *Bone Jt Open*. 2022;3(5):367–374. doi: <https://doi.org/10.1302/2633-1462.35.BJO-2022-0011.R1>
63. Puhto T, Puhto AP, Vielma M, et al. Infection triples the cost of a primary joint arthroplasty. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(5):348–355. doi: <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1572219>
64. Alp E, Cevahir F, Ersoy S, et al. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: A report from a middle-income country. *J Infect Public Health*. 2016;9(4):494–498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.12.014>
65. Serrier H, Julien C, Batailler C, et al. Economic Study of 2-Stage Exchange in Patients with Knee or Hip Prosthetic Joint Infection Managed in a Referral Center in France: Time to Use Innovative(s) Intervention(s) at the Time of Reimplantation to Reduce the Risk of Superinfection. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:552669. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.552669>
66. Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, et al. Mortality during Total Hip Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2019;34(7S):S337–S342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.12.024>
67. Broom J, Broom A, Kenny K, et al. Multidisciplinary team meetings in prosthetic joint infection management: A qualitative study. *Infect Dis Health*. 2023;28(3):145–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idh.2023.01.002>
68. Carlson VR, Dekeyser GJ, Certain L, et al. Clinical Experience with a Coordinated Multidisciplinary Approach to Treating Prosthetic Joint Infection. *Arthroplast Today*. 2020;6(3):360–362. doi: <https://doi.org/10.1016/j.artd.2020.05.003>
69. Ferry T, Seng P, Mainard D, et al. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(1):185–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2018.09.016>
70. Laurent E, Lemaigen A, Gras G, et al. Multidisciplinary team meeting for complex bone and joint infections diagnosis: The PHICTOS study. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2019;67(3):149–154. doi: <https://doi.org/10.1016/J.RESPE.2019.01.121>
71. Vuorinen M, Mäkinen T, Rantasalo M, et al. Effect of a multidisciplinary team on the treatment of hip and knee prosthetic joint infections: a single-centre study of 154 infections. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(9):700–706. doi: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1925341>
72. Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. *Hip Pelvis*. 2018;30(3):138–146. doi: <https://doi.org/10.5371/hp.2018.30.3.138>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Божкова Светлана Анатольевна, д.м.н. [*Svetlana A. Bozhkova*, MD, PhD]; адрес: 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8 [address: 8 Akad. Baikova str., 195427, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru, SPIN-код: 3086-3694, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

Тихлов Рашид Муртузалиевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Rashid M. Tikhilov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: rtikhilov@gmail.com, SPIN-код: 3602-4912, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0733-2414>

Артюх Василий Алексеевич, д.м.н. [*Vasily A. Artyukh*, MD, PhD]; e-mail: artyukhva@mail.ru, SPIN-код: 7412-5114, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-6081>

А.Э. Эргешов^{1, 2}, С.Н. Андреевская¹,
Т.Г. Смирнова¹, Л.Н. Черноусова¹

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Российская Федерация

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

Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя: механизмы формирования и методы молекулярно-генетической диагностики

Широкое распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя — важная проблема общественного здравоохранения. Для лучшего понимания этого явления в статье суммируются современные представления о механизмах формирования устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам. Особое внимание уделяется механизму приобретенной резистентности, основанному на мутациях в генах, кодирующих мишени противотуберкулезных препаратов, или ферменты, переводящие пролекарство в активную форму, рассматривается влияние этих мутаций на возбудителя. В статье сделан акцент на ведущей роли молекулярно-генетических методов для диагностики лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* и подчеркивается значимость этих методов для предотвращения расширения спектра резистентности возбудителя и профилактики распространения устойчивых клонов в популяции. Сравнение возможностей секвенирования и методов, основанных на ПЦР, позволило заключить, что на современном этапе развития технологий каждый из этих подходов целесообразно использовать для решения конкретных задач: отечественные тесты, основанные на ПЦР, — для ежедневной диагностики, а секвенирование — для фундаментальных исследований в области эволюции *M. tuberculosis* и эпидемиологического мониторинга. Предложены перспективные направления исследований резистентности *M. tuberculosis*, которые позволят выработать новые подходы для диагностики и лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и обеспечить эффективную персонализированную терапию.

Ключевые слова: микобактерии туберкулеза, лекарственная устойчивость, мутации, секвенирование, ПЦР

Для цитирования: Эргешов А.Э., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Черноусова Л.Н. Туберкулез с лекарственной устойчивостью возбудителя: механизмы формирования и методы молекулярно-генетической диагностики. *Вестник РАМН*. 2023;78(6):609–620. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8807>

609

Введение

Проблема устойчивости патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам входит в десятку основных стоящих перед человечеством глобальных угроз

здоровью населения и представляет собой серьезную общемировую угрозу, имеющую далеко идущие последствия для здравоохранения и экономики [1, 2]. Возбудитель туберкулеза не стал исключением: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем

А.Е. Ergeshov^{1, 2}, S.N. Andreevskaya¹, T.G. Smirnova¹, L.N. Chernousova¹

¹Central TB Research Institute, Moscow, Russian Federation

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Drug-Resistant Tuberculosis: Development Mechanisms and Methods of Molecular Genetic Diagnosis

The widespread occurrence of drug-resistant tuberculosis is an important public health challenge. To better understand this phenomenon, the article summarizes current ideas on the development of mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to antituberculosis drugs. Special attention is paid to the mechanism of acquired resistance based on mutations in the genes encoding antituberculosis drug targets or enzymes that translate pro-drug into its active form; the effect of these mutations on fitness of the pathogen is in the focus of the article. It emphasizes the leading role of molecular genetic methods for diagnosing *M. tuberculosis* drug resistance and importance of these methods for preventing the expansion of the pathogen's resistance range and the spread of resistant clones in the population. A comparison of sequencing and PCR-based methods capacities led to a conclusion that at the current stage of technological development it is reasonable to use each of these approaches for specific purposes: domestic PCR-based tests — for diagnosis, and sequencing — for basic research of *M. tuberculosis* evolution and epidemiological monitoring. Promising areas of *M. tuberculosis* resistance research were proposed to develop new approaches for diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis and to provide effective personalized therapy.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, drug resistance, mutations, sequencing, PCR

For citation: Ergeshov AE, Andreevskaya SN, Smirnova TG, Chernousova LN. Drug-Resistant Tuberculosis: Development Mechanisms and Methods of Molecular Genetic Diagnosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(6):609–620. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8807>

мире после некоторой стабилизации в период 2015–2020 гг. в 2021 г. отмечается нарастание туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (450 тыс. новых случаев в 2021 г. по сравнению с 437 тыс. в 2020-м, рост на 3,1%) [3].

В зависимости от спектра препаратов, к которым устойчив возбудитель, выделяют несколько значимых вариантов лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* — это множественная (МЛУ), предширокая (пре-ШЛУ) и широкая (ШЛУ) лекарственная устойчивость. МЛУ характеризуется устойчивостью *M. tuberculosis* одновременно к двум наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам — рифампицину и изониазиду независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. При пре-ШЛУ к этой комбинации препаратов добавляется устойчивость к препаратам фторхинолонового ряда и при ШЛУ к предыдущему варианту устойчивости добавляется устойчивость к новым противотуберкулезным препаратам — линезолиду или бедаквилину [4, 5].

Россия относится к странам с высоким бременем туберкулеза с МЛУ возбудителя (МЛУ-ТБ) (показатель включает также пре-ШЛУ и ШЛУ). Несмотря на то что распространенность МЛУ-ТБ в стране в последние годы начала снижаться (с 20,6 на 100 тыс. населения в 2020 г. до 18,1 на 100 тыс. населения в 2021 г.), этот показатель по-прежнему остается высоким [3, 6]. Успешный исход терапии МЛУ-ТБ, по данным ВОЗ, составляет около 60%. Еще сложнее поддаются лечению пре-ШЛУ-ТБ и особенно ШЛУ-ТБ, возбудитель при котором устойчив, в том числе к современным эффективным противотуберкулезным препаратам [3, 7].

Таким образом, расширение спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, особенно за счет противотуберкулезных препаратов последнего поколения, представляет собой крайне опасное явление, так как существенно ограничивает эффективность существующих методов лечения и ведет к ухудшению эпидемической ситуации по туберкулезу. Понимание основ эволюции лекарственной устойчивости будет способствовать разработке эффективных стратегий предотвращения амплификации резистентности. Учитывая актуальность проблемы, в статье будут рассмотрены современные представления о возникновении лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis* и описаны существующие подходы для быстрого и высокоэффективного определения чувствительности к противотуберкулезным препаратам как основного пути предотвращения распространения лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis*.

Природа лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*

M. tuberculosis обладают естественной резистентностью ко многим антибактериальным препаратам [8, 9]. Главным образом естественная резистентность *M. tuberculosis* обусловлена особенностью строения клеточной стенки. Клеточная стенка *M. tuberculosis*, в отличие от грамположительных и грамотрицательных бактерий, имеет сложный состав и представлена тремя структурами: 1) наружной мембраной, которая имеет два слоя — внешний, состоящий из липидов, и внутренний, состоящий из длинноцепочечных миколовых кислот; 2) слоем арабиногалактана, ковалентно связанного с миколовыми кислотами, и 3) слоем пептидогликана. Большое количество

липидов делает оболочку клеток *M. tuberculosis* высокогидрофобной, а значительная толщина оболочки препятствует диффузии даже гидрофобных молекул. Периплазматическое пространство, отделяющее клеточную стенку от липидного бислоя мембраны, дополнительно защищает клетки от стрессов окружающей среды и проникновения антибиотиков. Кроме того, *M. tuberculosis* обладают природной устойчивостью к β-лактамам антибиотикам благодаря тому, что в геноме *M. tuberculosis* закодированы по крайней мере четыре β-лактамазы (*blaC*, *blaS*, Rv0406c и Rv3677c), которые гидролизуют β-лактамно кольцо и инактивируют препараты [8, 10].

Несмотря на такую мощную защиту микобактерий от проникновения извне различных субстанций, которые могут причинить потенциальный вред, препараты, эффективные против *M. tuberculosis*, существуют. Их принято разделять на препараты первой и второй линий: препараты первой линии, или основные, которые применяют для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными микобактериями, и препараты второй линии, или резервные, которые применяют для лечения туберкулеза с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя [4]. ВОЗ дополнительно разделяет препараты второй линии на три группы (от А до С) в зависимости от приоритетности включения в схему терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя (табл. 1) [11]. Противотуберкулезные препараты воздействуют на структурные компоненты клетки и клеточные процессы, в результате оказывая бактерицидное или бактериостатическое действие на *M. tuberculosis*. Так, изониазид, этионамид/протионамид, этамбутол, D-циклосерин, деламанид/претоманид подавляют биосинтез клеточной стенки, рифампицин ингибирует синтез РНК, фторхинолоны — синтез ДНК, стрептомицин, канамицин/амикацин, капреомицин, линезолид — синтез белка, бедаквилин — синтез АТФ, пиразинамид истощает мембранный потенциал клетки и т.д. [12, 13].

В процессе адаптации к условиям химиотерапии у *M. tuberculosis* выработались механизмы, позволяющие защититься от действия противотуберкулезных препаратов. Ряд таких механизмов имеет неспецифический характер и связан с гиперпродукцией эффлюксных насосов, модификацией лекарств или с мимикрией мишени [12, 13].

Эффлюксные насосы представляют собой мембранные белки, которые осуществляют активный транспорт питательных веществ, токсинов, отходов или сигнальных молекул через клеточную оболочку. Также эффлюксные насосы могут вытеснять молекулы лекарств, попадающих в бактериальные клетки. Повышение количества эффлюксных насосов в клетке *M. tuberculosis*, которое происходит вследствие сверхэкспрессии соответствующих генов, способно снизить концентрацию противотуберкулезных препаратов в клетке вплоть до нетоксичной для *M. tuberculosis* [8, 17]. Всего у *M. tuberculosis* существует пять суперсемейств эффлюксных насосов, каждое из которых включает 10–20 белков-переносчиков, но значение для развития устойчивости к противотуберкулезным препаратам установлено пока лишь для некоторых из них. Например, было показано, что в ответ на лечение фторхинолонами повышается уровень экспрессии насоса PstB, кодируемого Rv0933c, что позволяет предположить связь гиперэкспрессии PstB с устойчивостью к фторхинолонам [14, 18]. Также отмечена повышенная экспрессия ряда генов, кодирующих эффлюксные насосы, в ответ на терапию изониазидом и рифампицином (*jefA*, *drpA*, *drpB*, *efpA*,

Таблица 1. Механизм действия препаратов и гены, ассоциированные с устойчивостью *M. tuberculosis* [12, 13, 18, 23, 28, 31]

Группа препаратов по классификации ВОЗ [7]	Препарат	Механизм действия препарата	Структуры, связанные с устойчивостью		
			Ген	Продукт	
—	<i>Препараты первого ряда</i>				
	Изониазид	Ингибирование синтеза клеточной стенки (подавление синтеза миколовых кислот)	<i>katG</i>	Каталаза/пероксидаза ³	
	Рифампицин	Ингибирование синтеза РНК	<i>inhA</i>	NADH-зависимая эноил-АСР редуктаза	
	Пиперазид ²	Закисление цитоплазмы и истощение мембранного потенциала	<i>rpoB</i>	β-субъединица РНК-полимеразы	
			<i>rpsA</i>	Пиперазидаза ³	
			<i>rpsA</i>	Рибосомальный белок S1	
			<i>panD</i>	Аспартадилкарбоксилаза	
	Этамбутол ²	Ингибирование синтеза клеточной стенки (подавление синтеза арабиногалактана)	<i>cap31</i>	Протеаза	
	Стрептомицин ²	Ингибирование синтеза белка (блокирует малую субъединицу рибосомы)	<i>embB</i>	Арабинозилтрансфераза	
			<i>rpsL</i>	Белок S12	
		<i>rrs</i>	16S рРНК		
		<i>gidB</i>	Предполагаемая 16S рРНК-метилтрансфераза		
<i>Препараты второго ряда</i>					
А	Фторхинолоны	Ингибирование синтеза ДНК	<i>gyrA</i>	α-субъединица ДНК-гиразы	
	Бедаквилин	Ингибирование синтеза АТФ	<i>gyrB</i>	β-субъединица ДНК-гиразы	
	Линезолид	Ингибирование синтеза белка (блокирует большую субъединицу рибосомы)	<i>atpE</i>	АТФ-синтаза	
			<i>rplC</i>	Рибосомальный белок L3	
В	Циклосерин	Ингибирование синтеза клеточной стенки (подавление синтеза пептидогликана)	<i>rhl</i>	23S рРНК	
			<i>ald</i>	L-аланиндегидрогеназа	
	Деламаид	Ингибирование синтеза клеточной стенки (подавление синтеза миколовых кислот)	<i>alr</i>	D-аланинрацемеза	
			<i>ddn</i>	Деазафлавин-зависимая нитроредуктаза ³	
			<i>fgd1</i>	Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	
	С ¹	Амикацин	Ингибирование синтеза белка (блокирует малую субъединицу рибосомы)	<i>fbtA</i>	Белок FbtA для биосинтеза кофактора флавина F ₄₂₀
				<i>fbtB</i>	Белок FbtB для биосинтеза кофактора флавина F ₄₂₀
			<i>fbtC</i>	Белок FbtC для биосинтеза кофактора флавина F ₄₂₀	
— ⁴	Этионамид/протионамид	Ингибирование синтеза клеточной стенки (подавление синтеза миколовых кислот)	<i>rrs</i>	16S рРНК	
	Пара-аминосалициловая кислота	Ингибирование синтеза фолиевой кислоты	<i>inhA</i>	NADH-зависимая эноил-АСР редуктаза	
			<i>ethA</i>	Моноксигеназа ³	
	Канамидин	Ингибирование синтеза белка (блокирует малую субъединицу рибосомы)	<i>foiC</i>	Дигидрофолатсинтаза	
			<i>dhfrA</i>	Дигидрофолатредуктаза	
	Капреомицин	Ингибирование синтеза белка (блокирует малую субъединицу рибосомы)	<i>thxA</i>	Тимидилатсинтаза А	
			<i>rrs</i>	16S рРНК	
				<i>rrs</i>	16S рРНК

¹ Прочие препараты, которые могут быть использованы в случае, если режим не может быть составлен из препаратов групп А и В.

² При лечении МЛУ-, пре-ШЛУ- и ШЛУ-туберкулеза входит в группу С.

³ Трансформирует пролекарство в активную форму препарата.

⁴ Не являются препаратами, рекомендованными ВОЗ для лечения туберкулеза.

mmr, Rv1217-Rv1218, Rv1258c (Tap)) и стрептомицином (*whiB7* и Rv1258c (Tap)) [15, 16, 19, 20]. Также доказано, что гиперпродукция насоса JefA приводит к устойчивости к изониазиду, стрептомицину и этамбутолу, насоса Tap — к фторхинолонам и канамицину, насоса P55 (Rv1410c) — к стрептомицину, насоса IniBAC — к изониазиду и этамбутолу, насоса EfrA — к изониазиду и рифампицину, насоса MmpL17 — к изониазиду [14, 15, 18, 19]. Считается, что эффлюксные насосы являются хорошей мишенью для разработки новых противотуберкулезных препаратов — ингибиторов оттока [21, 22].

Еще один механизм неспецифической адаптации *M. tuberculosis* к противотуберкулезной терапии основан на том, что активность антибактериальных препаратов может утрачиваться из-за химических модификаций, таких как метилирование и ацетилирование, которые предотвращают связывание препарата с белком-мишенью [8, 17, 23]. Лучшее всего изучен механизм инактивации аминокликозидов / циклических пептидов ацетилтрансферазой Eis (enhanced intracellular survival — белок повышения внутриклеточного выживания). Такое название этот белок получил из-за того, что препятствует первичному ответу макрофага в ответ на проникновение в него *M. tuberculosis*, следовательно, защищает микобактерии от иммунитета хозяина и помогает выжить патогену в макрофагах. В дополнение к этому Eis способен ацетилировать и инактивировать канамицин (но не амикацин) и капреомицин. Избыточная экспрессия гена *eis*, которая может возникать вследствие мутаций в его промоторе, приводит к устойчивости к канамицину и, вероятно, капреомицину [20, 24].

Интересным механизмом адаптации *M. tuberculosis* в ответ на антибактериальную терапию является мимикрия мишени, т.е. имитация возбудителем молекулы — мишени препарата. Эта уникальная стратегия применяется *M. tuberculosis* для нейтрализации действия фторхинолонов. Мишенью фторхинолонов в клетке *M. tuberculosis* является ДНК-гираза в комплексе с ДНК. Белок MfrA (*Mycobacterium fluoroquinolone resistance protein A* — микобактериальный белок устойчивости к фторхинолонам) по форме и размеру похож на ДНК *M. tuberculosis*. Это сходство приводит к тому, что ДНК-гираза связывается с MfrA, и этот комплекс становится мишенью для фторхинолонов: молекулы препарата расстраиваются на ложную мишень, и синтез ДНК в клетке продолжается [25, 26].

Описанные выше неспецифические механизмы могут быть непосредственной причиной развития лекарственной устойчивости за счет полной нейтрализации того или иного препарата или, что гораздо чаще, снижать концентрацию препарата в клетке до субингибиторной концентрации, что будет способствовать формированию и отбору клонов *M. tuberculosis* с генетически закрепленной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам, возникающей за счет спонтанных мутаций в генах, которые кодируют мишени препарата или ферменты, активирующие лекарственные средства [27–29].

Мутации в геноме *M. tuberculosis* являются высокоспецифическим механизмом формирования устойчивости к тому или иному противотуберкулезному препарату и рассматриваются как основной путь возникновения резистентности. Причем в отличие от других бактерий, которые могут приобретать лекарственную устойчивость в результате горизонтального переноса генов, опосредованного плазмидами, транспозонами или фагами, устойчивость *M. tuberculosis* обусловлена мутациями исключительно в хромосомных генах [12, 13, 30]. Однону-

клеотидные полиморфизмы, вставки и делеции в целевых генах приводят к неспособности метаболизировать пролекарства до активных форм или к модификации структуры мишени лекарственного средства, в результате чего происходит снижение эффективности связывания с препаратом (см. табл. 1).

Появление устойчивых к лекарствам мутантных клонов во многом обусловлено концентрацией лекарственного средства в месте нахождения возбудителя: при концентрации препарата ниже терапевтической *M. tuberculosis* сохраняют способность к делению и, следовательно, возникновению спонтанных мутаций. В результате мутантные клоны получают адаптивное преимущество и сохраняются в организме хозяина [12, 32, 33]. Такая ситуация может возникнуть из-за неправильно назначенной химиотерапии, слабой приверженности пациента к лечению, низкого качества препаратов, а также из-за особенностей метаболизма пациента и его нутритивного статуса. В процессе эволюции мутации в геноме могут накапливаться, приводя к появлению множественной и далее широкой лекарственной устойчивости, вплоть до тотальной [8, 14, 34].

Первый случай лекарственной устойчивости у микобактерий (устойчивость к стрептомицину) был зафиксирован вскоре после начала применения этого препарата для лечения туберкулеза [35]. Исследования с использованием полногеномного секвенирования позволили проследить дальнейшее прогрессирование лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*: сначала возникла комбинированная устойчивость к стрептомицину и изониазиду, затем присоединилась устойчивость к рифампицину и этамбутолу, далее — к пиперазиду и наконец — к препаратам второго ряда [36–39].

Частота возникновения спонтанных мутаций составляет 10^{-6} – 10^{-8} . Так как спонтанные мутации, приводящие к лекарственной устойчивости, возникают независимо друг от друга, то вероятность возникновения устойчивости одновременно к трем препаратам составляет лишь 10^{-18} – 10^{-20} . Следовательно, если режим химиотерапии включает комбинацию из трех и более эффективных препаратов, то теоретически вероятность формирования лекарственно-устойчивого клона отсутствует, так как каждый вновь возникающий мутант, приобретший устойчивость к одному препарату, будет уничтожаться двумя другими препаратами. Поэтому фундаментальным принципом терапии туберкулеза является полихимиотерапия [4, 40].

Для предотвращения появления лекарственной устойчивости адекватная химиотерапия должна быть начата в максимально ранние сроки. Однако из-за того, что *M. tuberculosis* — медленно растущий микроорганизм, выделение культуры из диагностического материала для проведения тестов лекарственной чувствительности занимает не менее 2–3 нед и может достигать до 3 мес [4, 41]. Затем проводится культуральное определение лекарственной чувствительности, которое занимает еще 2–3 нед. Следовательно, важно разрабатывать методы, позволяющие быстро определять чувствительность *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам.

Секвенирование как инструмент диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза

Исходя из того, что основным специфическим механизмом приобретенной лекарственной устойчивости у *M. tuberculosis* являются мутации в определенных генах,

очевидно, что выявление этих мутаций — идеальный инструмент для диагностики. «Золотой стандарт» определения структуры генов — метод секвенирования. Появление технологий секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) существенно упростило и ускорило процедуру анализа геномов и имеет большой потенциал для использования в качестве метода для быстрого определения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* [42].

Наиболее полную характеристику возбудителя представляет полногеномное секвенирование, которое позволяет получить не только информацию о наличии или отсутствии мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к тому или иному препарату, но и данные для молекулярной эпидемиологии, эволюции и филогении *M. tuberculosis* [43–47].

Для получения достоверных результатов полногеномного секвенирования подходит только чистая культура *M. tuberculosis*, поскольку при прямом тестировании клинических образцов картина может быть искажена вследствие примеси ДНК человека и комменсальных микроорганизмов. Следовательно, время получения результатов генотипической лекарственной устойчивости будет определяться сроками получения культуры *M. tuberculosis* из диагностического материала, которые, как описано выше, могут составлять несколько месяцев, поэтому на данном этапе развития технологии полногеномное секвенирование нельзя отнести к ускоренным методам определения лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*.

Поскольку устойчивость к противотуберкулезным препаратам у *M. tuberculosis* обусловлена мутациями в известных генах, для определения лекарственной устойчивости можно применять таргетное секвенирование, при котором анализируется нуклеотидная последовательность не всего генома, а только интересующих генных мишеней. Эта технология позволяет работать с ДНК, выделенной непосредственно из образцов клинического материала, и получить данные о мутациях в целевых генах в течение нескольких суток [47].

ВОЗ рекомендует этот метод для определения генотипической лекарственной чувствительности с 2018 г. [48]. В настоящее время на рынке представлены два коммерческих набора для секвенирования генов *M. tuberculosis*, вовлеченных в лекарственную устойчивость. Во-первых, это набор Next Gen-RDST (Исследовательский институт трансляционной геномики, США), который выявляет мутации в 6 генах, связанных с устойчивостью к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, аминогликозидам и циклическим пептидам [49]. Во-вторых, более функциональный набор Deeplex®-MycTB (GenoScreen, Лилль, Франция), позволяющий определять мутации в 18 генах, ассоциированных с устойчивостью к 12 противотуберкулезным препаратам (рифампицину, изониазиду, этионамиду, пипразинамиду, этамбутолу, стрептомицину, амикацину, канамицину, капреомицину, фторхинолонам, линезолиду, бедаквилину). Дополнительно по анализу последовательности генов *hsp65*, *rrs*, *rplC*, *rrl* этот тест позволяет определить вид микобактерий, входящих в туберкулезный комплекс (МБТК), или нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), получить споллиготип *M. tuberculosis* и, суммировав всю полученную информацию, провести филогенетический анализ [50, 51].

В 2021 г. ВОЗ с целью улучшения интерпретации результатов секвенирования издала каталог мутаций микобактерий туберкулезного комплекса, который позволил упорядочить знания о роли генетических поли-

морфизмов в формировании лекарственно-устойчивого фенотипа. Каталог содержит информацию о мутациях в генах, ассоциированных с устойчивостью ко всем противотуберкулезным препаратам первого ряда, а также к препаратам второго ряда: фторхинолонам, бедаквилину, линезолиду, деламамиду, амикацину, этионамиду, которые были получены при анализе почти 40 тыс. изолятов *M. tuberculosis* [52].

На основании сопоставления данных секвенирования с результатами теста фенотипической лекарственной чувствительности мутации были классифицированы на пять категорий: связанная с устойчивостью, не связанная с устойчивостью и три промежуточных варианта [52]. Набор мутаций первой категории (связанные с устойчивостью) представляет наибольший интерес при интерпретации результатов определения мутаций в целевых генах. В эту категорию вошли мутации, которые были выявлены у пяти и более изолятов *M. tuberculosis* вне зависимости от их фенотипической чувствительности к соответствующему препарату, нижняя граница 95%-го ДИ величины прогностической ценности положительного результата (ППР) была не меньше 25%, отношение шансов (ОШ) — > 1 со статистической значимостью, рассчитанной по критерию Фишера, $p < 0,05$. Число мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, и суммарная оценка диагностических характеристик метода таргетного секвенирования с использованием набора мутаций первой категории представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, при отсутствии в геноме *M. tuberculosis* какой-либо из мутаций, классифицированных как ассоциированные с лекарственной устойчивостью, штамм в 93,3–99,8% случаев будет фенотипически чувствительным к соответствующему препарату, т.е. метод таргетного секвенирования имеет высокую диагностическую специфичность при определении устойчивости ко всем традиционно используемым противотуберкулезным препаратам. В то же время диагностическая чувствительность метода, т.е. доля устойчивых штаммов, имеющих в геноме одну из мутаций первой категории, из всех фенотипически устойчивых штаммов, был достаточно высоким для рифампицина (92,3%) и изониазида (90,0%). Чувствительность таргетного секвенирования при определении устойчивости к остальным препаратам колебалась от 38,2 до 86,3%.

Еще один, возможно, наиболее важный с точки зрения определения генотипической лекарственной устойчивости показатель ППР оценивает, какая доля изолятов была правильно определена как фенотипически устойчивые при наличии в геноме одной из мутаций первой категории. Этот показатель был более 90% при определении устойчивости к рифампицину, изониазиду, пипразинамиду, левофлоксацину, стрептомицину, а для этамбутола, линезолида, амикацина и этионамида был недостаточно высоким.

Диагностические характеристики метода при определении устойчивости к бедаквилину и деламамиду определены не были, так как выделено мало штаммов с мутациями в целевых генах (четыре для бедаквилина и один для деламаида) и ни одна из них не была ассоциирована с фенотипической устойчивостью к этим препаратам. Для линезолида также были описаны только три мутации, из которых лишь одна была ассоциирована с фенотипической устойчивостью, чем объясняются низкие значения показателя чувствительности и ППР метода таргетного секвенирования для определения устойчивости к этому препарату.

Таблица 2. Диагностические характеристики метода таргетного секвенирования с использованием набора мутаций, определенных как «связанные с лекарственной устойчивостью», согласно каталогу ВОЗ [52]

Препарат	Исследовано штаммов	Число мутаций		Основные диагностические характеристики, %		
		Всего	Связанных с лекарственной устойчивостью	Чувствительность	Специфичность	ППР
Рифампицин	34 282	120	24	92,3	98,3	95,6
Изониазид	34 445	36	5	90,0	98,5	97,1
Этамбутол	30 708	59	14	86,3	93,3	71,1
Пиразинамид	15 902	233	105	56,8	99,1	91,9
Левифлоксацин	18 277	30	8	83,1	98,7	93,0
Бедаквилин	88	4	—	—	—	—
Линезолид	10 942	3	1	38,2	99,8	73,4
Деламанид	7778	1	—	—	—	—
Амикацин	16 978	28	2	76,4	99,1	87,4
Стрептомицин	13 984	33	12	75,2	98,0	94,8
Этионамид	13 918	27	4	47,2	95,8	75,2

Примечание. Диагностическая чувствительность метода — процент штаммов *M. tuberculosis* с одной из мутаций, входящих в число связанных с лекарственной устойчивостью по данным каталога ВОЗ, из числа штаммов *M. tuberculosis* с фенотипической устойчивостью к соответствующему препарату. Диагностическая специфичность метода — процент штаммов *M. tuberculosis*, не имеющих мутаций, входящих в число связанных с лекарственной устойчивостью по данным каталога ВОЗ, из числа штаммов *M. tuberculosis* с фенотипической чувствительностью к соответствующему препарату. Прогностическая ценность положительного результата (ППР) — процент фенотипически устойчивых штаммов из числа штаммов *M. tuberculosis*, имеющих одну из мутаций, входящих в число связанных с лекарственной устойчивостью по данным каталога ВОЗ.

614

Следовательно, методом секвенирования можно получить высокодостоверные результаты не для всех противотуберкулезных препаратов: устойчивых к новым препаратам штаммов *M. tuberculosis* мало для того, чтобы сделать заключение о значимости мутаций в целевых генах, а низкие показатели диагностической чувствительности и ППР метода секвенирования при определении устойчивости к этамбутолу, амикацину и этионамиду могут быть связаны, с одной стороны, с возможно неадекватными критическими концентрациями препаратов при проведении фенотипических тестов лекарственной чувствительности, а с другой — с недостаточным изученным механизмом развития устойчивости к этим препаратам. Подобная нечеткость при интерпретации результатов таргетного секвенирования несколько снижает клиническую значимость этого теста.

Существенные ограничения для широкого внедрения этой технологии в работу диагностических лабораторий фтизиатрического профиля — высокая стоимость оборудования и реагентов, отсутствие легкодоступных решений для анализа и хранения данных, а также высокие требования к квалификации сотрудников на всех этапах проведения теста, при биоинформатической обработке и клинической интерпретации данных секвенирования.

Необходимо отметить, что при сравнении числа мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, из каталога ВОЗ с числом мутаций, полученных в результате популяционных исследований в различных мировых регионах, видно, что более 90% штаммов с резистентным генотипом несут существенно меньший набор мутаций, чем заявлен ВОЗ как связанный с лекарственной устойчивостью. Исходя из этого, можно заключить, что большинство случаев резистентности *M. tuberculosis* имеет в своей основе ограниченный набор мутаций.

Например, в Российской Федерации более 90% штаммов, устойчивых к рифампицину, имеет семь мутаций в кодонах 435(516), 445(526) и 450(531) гена *rpoB*; около 95% штаммов, устойчивых к изониазиду, — мутацию *katG_S315T*; 99% штаммов *M. tuberculosis*, устойчивых к фторхинолонам, — шесть мутаций в кодонах 90, 91 и 94 гена *gyrA* [53]. В других мировых популяциях штаммы с этими мутациями также доминируют среди устойчивых штаммов *M. tuberculosis* [52, 54].

Таким образом, можно заключить, что основным фактором резистентности является ограниченный набор мутаций, который определяется у большинства устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в определенном регионе. Причины этого феномена и его полезность для диагностики лекарственной устойчивости будут рассмотрены в следующем разделе.

Ограниченного набора мутаций достаточно для эффективной диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза

Вследствие того что лекарственная устойчивость ассоциирована с мутациями в генах, кодирующих важные для жизнедеятельности микобактериальной клетки белки и ферменты, изменение их структуры может негативно влиять на жизнеспособность *M. tuberculosis* и снижать шансы лекарственно-устойчивого клона быть переданным следующему хозяину. Следовательно, конкурентное преимущество будут иметь те штаммы *M. tuberculosis*, фитнес которых в результате приобретения лекарственной устойчивости снижается незначительно или совсем не снижается, т.е. «цена мутаций» низкая.

Влияние мутаций на фитнес *M. tuberculosis* изучено недостаточно хорошо: существует ограниченное число

публикаций, посвященных этому вопросу. При изучении влияния на жизнеспособность *M. tuberculosis* устойчивости к рифампицину была оценена скорость роста на питательной среде культур спонтанных мутантов по гену *rpoB*, полученных в лабораторных условиях. Было показано, что большинство мутаций существенно снижает жизнеспособность штаммов, кроме мутации *rpoB*_S450(531)L: скорость роста *M. tuberculosis* с этой мутацией была такой же, как у чувствительного предкового штамма [55–57].

Про значение мутаций, приводящих к устойчивости к изониазиду, известно мало, однако считается, что *M. tuberculosis* с мутациями *katG*_S315T и *inhA*_c15t сохраняют жизнеспособность и вирулентность, что доказано экспериментами в мышинной модели и в опытах *in vitro* [58, 59]. Также известно, что в случае мутации *katG*_S315T активность каталазы-пероксидазы сохраняется на уровне 30–40% от исходной, что считается достаточным для нормального функционирования клетки, но недостаточно для активации изониазида [60, 61].

«Цена мутаций», приводящих к устойчивости к аминогликозидам, была изучена на *M. smegmatis*. Скорость роста культуры мутантных штаммов не менялась по сравнению с чувствительным предковым штаммом, что позволило сделать вывод об отсутствии влияния этих мутаций на жизнеспособность *M. smegmatis*. Однако учитывая, что *M. tuberculosis* и *M. smegmatis* не являются близкородственными видами, влияние мутаций, ассоциированных с устойчивостью к аминогликозидам, на жизнеспособность *M. tuberculosis* может отличаться [62].

Принято считать, что в процессе адаптации в геноме лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis* могут возникать мутации, которые способны компенсировать изменение структуры белка-мишени или наладить ферментативные процессы за счет повышения экспрессии генов, участвующих в сходных метаболических путях [63]. Несмотря на то что нет прямых экспериментальных доказательств о компенсирующей роли мутаций, имеются данные, свидетельствующие, что у *M. tuberculosis*, мутантных по тому или иному гену, ассоциированному с лекарственной устойчивостью, присутствуют мутации в других областях генома, кодирующие другие субъединицы дефектных вследствие приобретения лекарственной устойчивости белков, или сходные метаболические пути. Например, компенсирующим механизмом, связанным с устойчивостью к изониазиду, считается мутация в регуляторной области *ahpC*, которая приводит к сверхэкспрессии алкилгидропероксидредуктазы (AhpC), ответственной за устойчивость *M. tuberculosis* к реактивному производному кислорода и азота: повышение уровня этого фермента способно компенсировать потерю активности каталазы-пероксидазы [32, 57, 64].

При устойчивости к рифампицину в качестве компенсирующих называют мутации в генах *rpoA* и *rpoC*, кодирующих другие субъединицы РНК-полимеразы [32, 57, 64]. Также сообщается о внутригенной компенсирующей мутации в гене *rpoB* (V534(615)M), которая приводит к увеличению скорости элонгации транскрипции, которая компенсирует дефектную активность РНК-полимеразы [12]. Однако относительно мутаций, считающихся компенсирующими при устойчивости к рифампицину, следует отметить, что описанные выше механизмы компенсации были найдены у штаммов *M. tuberculosis* с мутацией *rpoB*_S450(531)L, которая сама по себе не имеет негативного влияния на фитнес *M. tuberculosis*, поэтому, вероятно, в обоих случаях речь скорее идет о штаммовом полиморфизме, а не о компенсации.

Исходное влияние мутации на жизнеспособность и возникновение компенсирующих мутаций играют ключевую роль при возникновении лекарственной устойчивости *de novo*. При изучении распространения лекарственно-устойчивых клонов ведущую роль начинают играть законы популяционной генетики, например эффект бутылочного горлышка, т.е. совокупность неких случайных факторов, способствовавших отбору того или иного мутантного варианта, например региональные особенности туберкулезного контроля, глобальный генетический фон штамма, обусловленный принадлежностью к филогенетической линии *M. tuberculosis*, циркулирующих в данной местности, и т.д., обеспечивающие уникальную структуру местной популяции лекарственно-устойчивых микобактерий [65, 66]. Так, о важности генетического фона может свидетельствовать тот факт, что фитнес штаммов с мутацией *rpoB*_H445(526)D двух разных филогенетических линий отличается [55].

Тем не менее исходная «цена мутации», очевидно, первична в эпидемиологии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя: во всем мире доминирующей мутацией, обуславливающей устойчивость к рифампицину, является мутация *rpoB*_S450(531)L, не оказывающая негативного влияния на фитнес, а мутант *rpoB*_R448(529)Q, для которого в эксперименте была показана наименьший фитнес, крайне редко выделяется от больных (6 из 9849 устойчивых штаммов *M. tuberculosis*, 0,06% [52]), возможно, вследствие того, что компенсирующие мутации, которые позволили бы этому мутантному варианту распространиться в популяции, не успевают сформироваться, так как этот мутант вследствие своей низкой жизнеспособности довольно быстро вытесняется из циркуляции другими, более приспособленными мутантами [52, 55]. В то же время для адаптации *M. tuberculosis* с мутациями, которые фитнес снижают, но не критично, весьма вероятным представляется вышеописанный механизм компенсации негативных последствий лекарственной устойчивости для жизнеспособности. Подтверждением этого предположения может служить тот факт, что частота встречаемости *M. tuberculosis* с определенными мутациями коррелирует с полученными в эксперименте данными о влиянии этих мутаций на жизнеспособность *M. tuberculosis*: чем ниже «цена мутации», тем выше частота ее выявления при популяционных исследованиях [62, 55, 33].

Таким образом, можно заключить, что в распространение туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя основной вклад вносят *M. tuberculosis* с мутациями, оказывающими минимальное влияние на жизнеспособность, которые сочетаются с благоприятным генетическим фоном. Следовательно, число эпидемиологически значимых мутаций довольно ограничено, и для обеспечения достаточного уровня диагностики устойчивости к противотуберкулезным препаратам в большинстве случаев достаточно ПЦР-тестов, применение которых не требует значительных материальных затрат и изменения существующей инфраструктуры.

Для определения генотипической лекарственной устойчивости ВОЗ рекомендует ограниченное число тестов: Xpert MTB/RIF, MTB/RIF Ultra, MTB/XDR (Cepheid, США), Truenat MTB, MTB Plus и MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Индия), GenoType MTBDRplus, MTBDRsl (Bruker, США (ранее Hain Lifescience, Германия)), Genosholar NTM+MDRTB (Nipro, Япония) (табл. 3). Тесты Xpert и Truenat представляют собой картриджные системы, работа с которыми требует минималь-

Таблица 3. Тесты для ПЦР-диагностики туберкулеза

Процедура	Тесты, рекомендованные ВОЗ [68]	Отечественные тесты
Выделение ДНК	Truenat MTB ¹ Xpert MTB/RIF ^{1, 2} Xpert MTB/RIF Ultra ^{1, 2} Автоматизированные платформы ³	АмплиСенс МТС-FL АмплиСенс МБТ-Ерп Амплитуб-Преп Амплитуб-РВ МИКО-ГЕН РеалБест ДНК МВТС ТБ-Биочип-1 ⁴ ТБ-БИОЧИП-2 ⁴ ТБ-ТЕСТ ⁴
Выявление МБТК и/или дифференциация видов внутри комплекса	FluoroType MTB ⁵ Loopamp MTBC detection kit Genosholar NTM+MDRTB ⁵ Truenat MTB и MTB Plus ¹ Xpert MTB/RIF ^{1, 2} Xpert MTB/RIF Ultra ^{1, 2} Автоматизированные платформы ³	АмплиСенс МТС-FL АмплиСенс МБТ-Ерп АмплиСенс МТС-diff-FL ⁶ Амплитуб-РВ МИКО-ГЕН ⁶ РеалБест ДНК МВТС ТБ-Биочип-1 ⁴ ТБ-БИОЧИП-2 ⁴ ТБ-ТЕСТ ⁴
Дифференциация МБТК и НТМБ	Genosholar NTM+MDRTB ⁵	МТВ-тест Амплитуб РВ+НТМБ ⁷
Видовая идентификация НТМБ	Genosholar NTM+MDRTB ⁵	Амплитуб-НТМБ-дифференциация ⁷
Генотипическая устойчивость к:		
• изониазиду	GenoType MTBDRplus ⁵ Genosholar NTM+MDRTB ⁵ Автоматизированные платформы ³	АмплиТест МБТ-Резист-1 Амплитуб-МЛУ-РВ MTB-RESIST-I-тест ТБ-Биочип-1 ⁴ ТБ-ТЕСТ ⁴
• рифампицину	GenoType MTBDRplus ⁵ Genosholar NTM+MDRTB ⁵ Truenat MTB-RIF Dx Xpert MTB/RIF ^{1, 2} Xpert MTB/RIF Ultra ^{1, 2} Автоматизированные платформы ³	АмплиТест МБТ-Резист-1 Амплитуб-МЛУ-РВ MTB-RESIST-I-тест ТБ-Биочип-1 ⁴ ТБ-ТЕСТ ⁴
• этионамиду	Xpert MTB/XDR ¹	Нет
• пиразинамиду	Genoscholar PZA-TB II ⁵	Нет
• стрептомицину	Нет	MTB-RESIST-II-тест ТБ-ТЕСТ ⁴
• этамбутолу	Нет	ТБ-ТЕСТ ⁴
• амикацину/канамицину	Xpert MTB/XDR ¹ GenoType MTBDRsl ^{2, 5}	MTB-RESIST-II-тест ТБ-ТЕСТ ⁴
• капреомицину	GenoType MTBDRsl ^{2, 5}	ТБ-ТЕСТ ⁴
• фторхинолоны	Xpert MTB/XDR ¹ GenoType MTBDRsl ^{2, 5}	Амплитуб-FQ-РВ MTB-RESIST-II-тест ТБ-БИОЧИП-2 ⁴ ТБ-ТЕСТ ⁴
• линезолиду, бедаквилину, деламаниду	Нет	Нет
Сполиготипирование	Нет	Сполиго-Биочип ⁴ ТБ-ТЕСТ ⁴ Амплитуб-Beijing ⁸

¹ Картриджная технология.

² Зарегистрированы в России.

³ Платформы RealTime MTB и MTB RIF/INH (Abbott, США), BD MAX MDR-TB (Becton-Dickinson, США), FluoroType MTB and MTBDR (Bruker, США (ранее Hain Lifescience, Германия)), Cobas MTB and MTB-RIF/INH (Roche, Швейцария).

⁴ Гибридизационная технология, биочипы.

⁵ Гибридизационная технология, ДНК-стрипы.

⁶ Дифференциация *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG.

⁷ В процессе регистрации.

⁸ Только для научных исследований.

Примечание: МБТК — микобактерии туберкулезного комплекса; НТМБ — нетуберкулезные микобактерии; АмплиСенс МБТ-Ерп (ФСР 2009/04066 от 27.03.2019), АмплиСенс МТС-diff-FL (ФСР 2012/13301 от 22.03.2019), АмплиСенс МТС-FL (ФСР 2010/09556 от 13.03.2019), ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия; АмплиТест МБТ-Резист-1 (РЗН 2022/16720 от 16.05.2022), ФГБУ «ЦСП» ФМБА России; Амплитуб-МЛУ-РВ (ФСР 2010/07636 от 12.10.2017), Амплитуб-Преп-Реагент (РЗН 2017/6634 от 26.12.2017), Амплитуб-РВ (ФСР 2010/07635 от 12.10.2017), Амплитуб-Beijing, Амплитуб-FQ-РВ (РЗН 2017/5772 от 26.05.2017), «НПФ Синтол», Россия; Амплитуб-НТМБ-дифференциация, Амплитуб-РВ+НТМБ, разработчики — «НПФ Синтол» и ФГБНУ «ЦНИИТ»; МИКО-ГЕН (ФСР 2008/03849 от 25.11.2016), — «НПО ДНК-Технология», Россия; РеалБест ДНК МВТС (РЗН 2017/6051 от 04.08.2017), производитель — «Вектор-Бест», Россия; Сполиго-Биочип (ФСР 2012/13826 от 23.03.2021), ТБ-Биочип-1 (ФСР 2011/10088 от 13.07.2021), ТБ-Биочип-2 (ФСР 2010/08555 от 24.08.2021), ТБ-ТЕСТ (РЗН 2014/1709 от 11.02.2021), «БИОЧИП-ИМБ», Россия; МТВ-тест (РЗН 2022/18162 от 31.08.2022), MTB-RESIST-I-тест (РЗН 2022/18653 от 31.10.2022), MTB-RESIST-II-тест (РЗН 2022/19258 от 28.12.2022), «ТестГен», Россия; GenoType MTBDRplus, GenoType MTBDRsl, FluoroType MTB (Bruker, США (ранее Hain Lifescience, Германия)); Genosholar NTM+MDRTB, Genoscholar PZA-TB II (Nipro, Япония); Loopamp MTBC Detection Kit (Eiken Chemical Company, Япония); Truenat MTB, Truenat MTB Plus, Truenat MTB-RIF Dx (Molbio Diagnostics, Индия); Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/RIF Ultra, Xpert MTB/XDR (Cepheid, США).

ной квалификации персонала, так как для проведения анализа достаточно поместить в картридж определенный объем диагностического материала и на выходе получить данные по устойчивости, которые предоставляет каждый вид теста. Тесты GenoType и Genosholar относятся к гибридным технологиям, являются трудоемкими и имеют высокий риск контаминации. Рекомендованных ВОЗ тестов, основанных на ПЦР в режиме реального времени, не существует [68].

В Российской Федерации из рекомендованных ВОЗ тестов применяется только Херт МТВ/RIF, однако существует много отечественных тест-систем, одобренных Росздравнадзором, позволяющих проводить высокоэффективную молекулярную диагностику туберкулеза (см. табл. 3).

Для определения генотипической лекарственной устойчивости необходимо провести ряд последовательных процедур: выделение ДНК, определение наличия в образце *M. tuberculosis* и далее — генотипической чувствительности [41]. Для выделения ДНК существует достаточно много отечественных наборов реагентов, широко внедряется автоматизация процессов выделения с использованием «открытых» автоматических станций, позволяющих использовать любые реактивы и расходные материалы. Такой подход увеличивает пропускную способность лабораторий, снижает риск контаминации и вероятность ошибок, обусловленных человеческим фактором.

Следующим шагом алгоритма определения генотипической лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* является подтверждение наличия в образце ДНК *M. tuberculosis*. Отечественные диагностические наборы, позволяющие проводить этот анализ, достаточно разнообразны, но предпочтение следует отдавать наборам с регистрацией результата реакции в режиме реального времени, так как это минимизирует риск контаминации и снижает материальные и трудовые затраты. На этом этапе целесообразно дифференцировать МБТК от НТМБ, так как недиагностированная инфекция, вызванная НТМБ, может проходить под маской ШЛУ-ТБ вследствие природной устойчивости НТМБ ко многим противотуберкулезным препаратам. До недавнего времени для видовой идентификации НТМБ применялись наборы GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия), но сейчас эти наборы в Россию не поставляются. Учитывая важность этого этапа диагностики, в ЦНИИТ совместно с «НПФ Синтол» разрабатываются две тест-системы, основанные на мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, одна из которых позволяет дифференцировать НТМБ от МБТК, а вторая — проводить видовую идентификацию 12 клинически значимых видов НТМБ.

После подтверждения наличия в образце ДНК *M. tuberculosis* проводятся тесты на определение генотипической лекарственной чувствительности. Сейчас доступны ПЦР-тесты и биочипы для определения устойчивости к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, а также биочипы, позволяющие проводить исследование одновременно на установление генотипа возбудителя с определением генетических детерминант лекарственной устойчивости к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам, амикацину и канамицину, капреомидину и этамбутолу, однако определение устойчивости к аминокликозидам / циклическим пептидам имеет невысокую чувствительность.

Следовательно, на данном этапе развития основанные на ПЦР тесты для определения генотипической

лекарственной чувствительности с высокой степенью достоверности способны определить резистентность к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам. В целом такого набора препаратов достаточно для того, чтобы выделять группы больных туберкулезом с МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя, но для максимально полного охвата спектра лекарственных препаратов, к которым приобретена устойчивость, сохраняют актуальность культуральные методы определения лекарственной чувствительности.

Важно проводить исследования, направленные на поиск генетических детерминант устойчивости к новейшим противотуберкулезным препаратам — линезолиду, беквавиллину, даламаниду, которые лягут в основу ПЦР-тестов, позволяющих определять устойчивость к этим антибиотикам. В ЦНИИТ сейчас проводятся исследования по этому направлению.

Также важен поиск генетических детерминант устойчивости к ПАСК, циклосерину, теризидону, так как чувствительность к этим препаратам нельзя определить даже культуральным методом: критические концентрации для этих препаратов не разработаны для тестов лекарственной чувствительности методом пропорций на плотных и жидких питательных средах, которые сейчас рекомендованы для определения фенотипической чувствительности *M. tuberculosis* [4].

Для повышения диагностической значимости тестов по определению генотипической устойчивости к аминокликозидам / циклическим пептидам, возможно, требуются дополнительные исследования генетического фона штаммов, которые позволят объяснить причины, по которым одна и та же мутация ассоциирована с устойчивостью у одних штаммов и не приводит к развитию устойчивости у других.

Определение устойчивости к пиразинамиду методом ПЦР, выявляющим конкретные точечные мутации, невозможно, поскольку при устойчивости к этому препарату выявляется очень широкий спектр мутаций, поэтому теста, основанного на ПЦР, для определения генотипической устойчивости к пиразинамиду не существует.

Таким образом, внедрение в диагностический алгоритм современных методов, основанных на ПЦР, позволяет успешно разделять потоки пациентов по характеру лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Разработка и внедрение новых тестов, способных предоставить высокодостоверные данные по лекарственной устойчивости к широкому спектру противотуберкулезных препаратов, включая новейшие, позволяют существенно повысить эффективность терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и не допустить распространения устойчивых клонов.

Заключение

Расширение представлений о механизмах формирования устойчивости *M. tuberculosis* и биологических свойствах устойчивых вариантов является приоритетной задачей в условиях глобального распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. В процессе адаптации к противотуберкулезной терапии *M. tuberculosis* приобретают мутации в генах, кодирующих мишени препаратов или ферменты, активирующие пролекарства. Появление таких мутаций неоднозначно влияет на биологические свойства *M. tuberculosis*: если мутации не оказывают негативного влияния на жизне-

способность или их негативное влияние минимально, то *M. tuberculosis* с такими мутациями получают эволюционное преимущество и способны широко распространяться в популяции. Последовательное накопление мутаций дает возможность *M. tuberculosis* выработать устойчивость к большому спектру существующих противотуберкулезных препаратов, а специфические механизмы компенсации стабилизируют жизнеспособность и трансмиссивность возбудителя. Поэтому даже после появления новых противотуберкулезных препаратов всегда существует угроза, связанная с появлением новых устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. Вовремя выявленная устойчивость *M. tuberculosis* и соответствующим образом скорректированная схема терапии позволяют предотвратить амплификацию лекарственной устойчивости и повысить эффективность лечения.

Благодаря достижениям в области геномики и биологии возбудителя были расширены представления о разнообразии механизмов устойчивости *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам, которые должны использоваться для разработки новых инструментов диагностики, позволяющих быстро и точно выявлять возбудителя туберкулеза и определять как можно более широкий спектр резистентности.

Широкое внедрение секвенирования для определения лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* в современных условиях не представляется целесообразным, так как требует слишком больших изменений инфраструктуры, но при этом не предоставляет высокодостоверных данных по устойчивости к большинству противотуберкулезных препаратов. Однако этот инструмент может и должен применяться в крупных исследовательских центрах для фундаментальных исследований, направленных на развитие представлений о механизмах возникновения лекарственной устойчивости, биологических свойствах лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis* и особенностях их распространения.

По мере расширения представлений о биологии лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis* и развития технологий секвенирования в сторону большей доступности и облегчения интерпретации полученных массивов данных значение секвенирования как инструмента диагностики будет возрастать.

Перспективными в области изучения биологии лекарственно-устойчивых *M. tuberculosis* представляются следующие направления исследований: мониторинг частоты мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, в различных регионах для разработки максимально адаптированных молекулярных тестов; улучшение понимания взаимосвязи между генотипом и фенотипом *M. tuberculosis* с учетом генетического фона, сопровождающего мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью; изучение влияния эпистаза нескольких мутантных генов, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, на биологические свойства *M. tuberculosis* с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ. Научные достижения в этих областях позволят выработать новые подходы для диагностики и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и обеспечить эффективную персонализированную терапию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Финансирование работы осуществлено в рамках бюджетного финансирования по месту работы авторского коллектива.

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

Участие авторов. А.Э. Эргешов — разработка идеи статьи, поисково-аналитическая работа с литературными источниками, формулирование заключения, редактирование статьи; С.Н. Андреевская — поисково-аналитическая работа с литературными источниками, написание текста статьи; Т.Г. Смирнова — поисково-аналитическая работа с литературными источниками, написание текста статьи; Л.Н. Черноусова — поисково-аналитическая работа с литературными источниками, редактирование статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи и ее направление на публикацию. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА

- Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
- Ten threats to global health in 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-globalhealth-in-2019>
- Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
- Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации. — М., 2022. — 151 с. [Tuberculosis in adults: clinical recommendations. Moscow; 2022. 151 p. (In Russ.)]
- Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. // *Туберкулез и болезни легких*. — 2022. — Т. 100. — № 3. — С. 6–12. [Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic — 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6–12. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12>
- Guidance for the surveillance of drug resistance in tuberculosis. 6th ed. Geneva: World Health Organization; 2020.
- Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. *Arch Toxicol*. 2016;90(7):1585–5604. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1727-6>
- Luthra S, Rominski A, Sander P. The Role of Antibiotic-Target-Modifying and Antibiotic-Modifying Enzymes in *Mycobacterium abscessus* Drug Resistance. *Front Microbiol*. 2018;9:2179. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02179>
- Cook GM, Berney M, Gebhard S, et al. Physiology of mycobacteria. *Adv Microb Physiol*. 2009;55:81–182, 318–9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0065-2911\(09\)05502-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2911(09)05502-7)
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.
- Singh R, Dwivedi SP, Gaharwar US, et al. Recent updates on drug resistance in *Mycobacterium*

- tuberculosis*. *J Appl Microbiol*. 2020;128(6):1547–1567. doi: <https://doi.org/10.1111/jam.14478>
13. Mabhula A, Singh V. Drug-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: where we stand. *Medchemcomm*. 2019;10(8):1342–1360. doi: <https://doi.org/10.1039/c9md00057g>
 14. Hameed HMA, Islam MM, Chhotaray C, et al. Molecular Targets Related Drug Resistance Mechanisms in MDR-, XDR-, and TDR-*Mycobacterium tuberculosis* Strains. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:114. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00114>
 15. Wang JY, Sun HY, Wang JT, et al. Nine- to Twelve-Month Anti-Tuberculosis Treatment Is Associated with a Lower Recurrence Rate than 6-9-Month Treatment in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Retrospective Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144136. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144136>
 16. Liu J, Bruhn DF, Lee RB, et al. Structure-Activity Relationships of Spectinomide Antituberculosis Agents: A Dissection of Ribosomal Inhibition and Native Efflux Avoidance Contributions. *ACS Infect Dis*. 2017;3(1):72–88. doi: <https://doi.org/10.1021/acinfedcis.6b00158>
 17. Nasiruddin M, Neyaz MK, Das S. Nanotechnology-Based Approach in Tuberculosis Treatment. *Tuberc Res Treat*. 2017;2017:4920209. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/4920209>
 18. Nasiri MJ, Haeili M, Ghazi M, et al. New Insights in to the Intrinsic and Acquired Drug Resistance Mechanisms in Mycobacteria. *Front Microbiol*. 2017;8:681. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00681>
 19. Liu J, Shi W, Zhang S, et al. Mutations in Efflux Pump Rv1258c (Tap) Cause Resistance to Pyrazinamide, Isoniazid, and Streptomycin in *M. tuberculosis*. *Front Microbiol*. 2019;10:216. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00216>
 20. Reeves AZ, Campbell PJ, Sultana R, et al. Aminoglycoside cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis* due to mutations in the 5' untranslated region of whiB7. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1857–1865. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.02191-12>
 21. Laws M, Jin P, Rahman KM. Efflux pumps in *Mycobacterium tuberculosis* and their inhibition to tackle antimicrobial resistance. *Trends Microbiol*. 2022;30(1):57–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.05.001>
 22. Kapp E, Malan SF, Joubert J, et al. Small Molecule Efflux Pump Inhibitors in *Mycobacterium tuberculosis*: A Rational Drug Design Perspective. *Mini Rev Med Chem*. 2018;18(1):72–86. doi: <https://doi.org/10.2174/1389557517666170510105506>
 23. Smith T, Wolff KA, Nguyen L. Molecular biology of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;374:53–80. doi: https://doi.org/10.1007/82_2012_279
 24. Zaunbrecher MA, Sikes RD Jr, Metchock B, et al. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(47):20004–9. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0907925106>
 25. Drlica K, Hiasa H, Kerns R, et al. Quinolones: action and resistance updated. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(11):981–998. doi: <https://doi.org/10.2174/156802609789630947>
 26. Tao J, Han J, Wu H, et al. *Mycobacterium* fluoroquinolone resistance protein B, a novel small GTPase, is involved in the regulation of DNA gyrase and drug resistance. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(4):2370–2381. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gks1351>
 27. Culyba MJ, Mo CY, Kohli RM. Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance. *Biochemistry*. 2015;54(23):3573–3582. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00109>
 28. Portelli S, Phelan JE, Ascher DB, et al. Understanding molecular consequences of putative drug resistant mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Rep*. 2018;8(1):15356. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33370-6>
 29. Schön T, Miotto P, Köser CU, et al. *Mycobacterium tuberculosis* drug-resistance testing: challenges, recent developments and perspectives. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(3):154–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.022>
 30. Koch A, Cox H, Mizrahi V. Drug-resistant tuberculosis: challenges and opportunities for diagnosis and treatment. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;42:7–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.05.013>
 31. von Wintersdorff CJ, Penders J, van Niekerk JM, et al. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Front Microbiol*. 2016;7:173. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>
 32. Dookie N, Rambaran S, Padayatchi N, et al. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5):1138–1151. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx506>
 33. Borrell S, Gagneux S. Infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(12):1456–1466.
 34. Singla R. Drug-Resistant tuberculosis: Key strategies for a recalcitrant disease. *Astrocyte* 2017;4:53–62. doi: https://doi.org/10.4103/astrocyte.astrocyte_55_17
 35. Islam MM, Hameed HMA, Mugweru J, et al. Drug resistance mechanisms and novel drug targets for tuberculosis therapy. *J Genet Genomics*. 2017;44(1):21–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2016.10.002>
 36. Cohen KA, Abeel T, Manson McGuire A, et al. Evolution of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis over Four Decades: Whole Genome Sequencing and Dating Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from KwaZulu-Natal. *PLoS Med*. 2015;12(9):e1001880. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001880>
 37. Manson AL, Cohen KA, Abeel T, et al. Evolution of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis over Four Decades: Whole Genome Sequencing and Dating Analysis of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from KwaZulu-Natal. *PLoS Med*. 2015;12(9):e1001880. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001880>
 38. Sun G, Luo T, Yang C, et al. Dynamic population changes in *Mycobacterium tuberculosis* during acquisition and fixation of drug resistance in patients. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1724–1733. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis601>
 39. Mariam SH, Werngren J, Aronsson J, et al. Dynamics of antibiotic resistant *Mycobacterium tuberculosis* during long-term infection and antibiotic treatment. *PLoS One*. 2011;6(6):e21147. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021147>
 40. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(11):1276–1289. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0389>
 41. Эргешов А.Э., Черноусова Л.Н., Андреевская С.Н. Новые технологии диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2019. — Т. 74. — № 6. — С. 413–422. [Ergeshov AE, Chernousova LN, Andreevskaya SN. New technologies for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(6):413–422. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1163>
 42. Bertelli C, Greub G. Rapid bacterial genome sequencing: methods and applications in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):803–813. doi: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12217>
 43. Farhat MR, Shapiro BJ, Kieser KJ, et al. Genomic analysis identifies targets of convergent positive selection in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Genet*. 2013;45(10):1183–1189. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2747>
 44. Merker M, Kohl TA, Roetzer A, et al. Whole genome sequencing reveals complex evolution patterns of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains in patients. *PLoS One*. 2013;8(12):e82551. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082551>
 45. Zhang Q, Wan B, Zhou A, et al. Whole genome analysis of an MDR Beijing/W strain of *Mycobacterium tuberculosis* with large genomic deletions associated with

- resistance to isoniazid. *Gene*. 2016;582(2):128–136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.02.003>
46. Casali N, Nikolayevskiy V, Balabanova Y, et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population. *Nat Genet*. 2014;46(3):279–286. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2878>
 47. Mohamed S, Köser CU, Salfinger M, et al. Targeted next-generation sequencing: a Swiss army knife for mycobacterial diagnostics? *Eur Respir J*. 2021;57(3):2004077. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.04077-2020>
 48. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/CDS/TB/2018.19).
 49. Colman RE, Anderson J, Lemmer D, et al. Rapid Drug Susceptibility Testing of Drug-Resistant Mycobacterium tuberculosis Isolates Directly from Clinical Samples by Use of Amplicon Sequencing: a Proof-of-Concept Study. *J Clin Microbiol*. 2016;54(8):2058–2067. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.00535-16>
 50. Makhado NA, Matabane E, Faccin M, et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa undetected by WHO-endorsed commercial tests: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1350–1359. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30496-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30496-1)
 51. Feuerriegel S, Kohl TA, Utpatel C, et al. Rapid genomic first- and second-line drug resistance prediction from clinical Mycobacterium tuberculosis specimens using Deeplex-MycTB. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2001796. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01796-2020>
 52. Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2021.
 53. Андреевская С.Н. Динамика распространенности мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, в современной популяции *M. tuberculosis* в Российской Федерации // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. — 2020. — S2. — С. 11–12. [Andreevskaya SN. Dynamics of the prevalence of mutations associated with drug resistance in the modern population of *M. tuberculosis* in the Russian Federation. *Bulletin of the Central Scientific Research Institute of Tuberculosis*. 2020;S2:11–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S2587667820060047>
 54. Flandrois JP, Lina G, Dumitrescu O. MUBII-TB-DB: a database of mutations associated with antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis. *BMC Bioinformatics*. 2014;15:107. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-107>
 55. Gagneux S, Long CD, Small PM, et al. The competitive cost of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Science*. 2006;312(5782):1944–1946. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1124410>
 56. Mariam DH, Mengistu Y, Hoffner SE, et al. Effect of rpoB mutations conferring rifampin resistance on fitness of Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(4):1289–1294. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.48.4.1289-1294.2004>
 57. Koch A, Mizrahi V, Warner DF. The impact of drug resistance on Mycobacterium tuberculosis physiology: what can we learn from rifampicin? *Emerg Microbes Infect*. 2014;3(3):e17. doi: <https://doi.org/10.1038/emi.2014.17>
 58. Pym AS, Saint-Joanis B, Cole ST. Effect of katG mutations on the virulence of Mycobacterium tuberculosis and the implication for transmission in humans. *Infect Immun*. 2002;70(9):4955–4960. doi: <https://doi.org/10.1128/IAI.70.9.4955-4960.2002>
 59. Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in Mycobacterium tuberculosis. *Science*. 1994;263(5144):227–230. doi: <https://doi.org/10.1126/science.8284673>
 60. Rouse DA, DeVito JA, Li Z, et al. Site-directed mutagenesis of the katG gene of Mycobacterium tuberculosis: effects on catalase-peroxidase activities and isoniazid resistance. *Mol Microbiol*. 1996;22(3):583–592. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1996.00133.x>
 61. van Soolingen D, de Haas PE, van Doorn HR, et al. Mutations at amino acid position 315 of the katG gene are associated with high-level resistance to isoniazid, other drug resistance, and successful transmission of Mycobacterium tuberculosis in the Netherlands. *J Infect Dis*. 2000;182(6):1788–1790. doi: <https://doi.org/10.1086/317598>
 62. Sander P, Springer B, Prammananan T, et al. Fitness cost of chromosomal drug resistance-conferring mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(5):1204–1211. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.46.5.1204-1211.2002>
 63. Comas I, Borrell S, Roetzer A, et al. Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase genes. *Nat Genet*. 2011;44(1):106–110. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.1038>
 64. Al-Saeedi M, Al-Hajj S. Diversity and evolution of drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. *Infect Drug Resist*. 2017;10:333–342. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S144446>
 65. Gagneux S, Burgos MV, DeRiemer K, et al. Impact of bacterial genetics on the transmission of isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog*. 2006;2(6):e61. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020061>
 66. Fenner L, Egger M, Bodmer T, et al. Swiss HIV Cohort Study and the Swiss Molecular Epidemiology of Tuberculosis Study Group. Effect of mutation and genetic background on drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3047–3053. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.06460-11>
 67. Böttger EC, Springer B. Tuberculosis: drug resistance, fitness, and strategies for global control. *Eur J Pediatr*. 2008;167(2):141–148. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0606-9>
 68. Practical manual on tuberculosis laboratory strengthening, 2022 update. Geneva: World Health Organization; 2022.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Эргешов Атаджан Эргешович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Atadzhan E. Ergeshov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2 [address: 2 Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia]; **e-mail:** ctri@ctri.ru, **SPIN-код:** 8372-1666, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Андреевская Софья Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник [Sofya N. Andreevskaya, MD, PhD, Senior Researcher]; **e-mail:** andsofia@mail.ru, **SPIN-код:** 4775-1459, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4589-6133>

Смирнова Татьяна Геннадьевна, к.м.н. [Tatyana G. Smirnova, MD, PhD]; **e-mail:** s_tatka@mail.ru, **SPIN-код:** 4609-2105, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2886-1745>

Черноусова Лариса Николаевна, д.б.н., профессор [Larisa N. Chernousova, PhD in Biology, Professor]; **e-mail:** lchernousova@mail.ru, **SPIN-код:** 2267-8867, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6288-7549>

С.В. Виссарионов, М.С. Асадулаев, А.С. Шабунин,
К.Н. Родионова, Е.А. Орлова, Ю.А. Новосад,
П.А. Першина, Т.С. Рыбинских

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Метод выбора хирургического лечения детей младшей возрастной группы с врожденной деформацией позвоночника и грудной клетки

Обоснование. Аномалии развития позвоночника относят к наиболее тяжелой патологии осевого скелета. Внутриутробное формирование деформации с последующим ее прогрессированием в процессе роста выступает причиной необходимости хирургического вмешательства. Распространенность пациентов с врожденным сколиозом в общей структуре деформаций позвоночника составляет до 2%. В ряду злокачественности течения заболевания дети с несегментированным стержнем и синостозом ребер представляют собой одну из наиболее неблагоприятных групп пациентов. **Цель** — провести сравнительный анализ результатов хирургического лечения детей с врожденным сколиозом при одностороннем боковом нарушении сегментации позвонков и синостозе ребер с применением различных методик. **Методы.** Работа представляет собой исследование типа «случай–контроль» (III уровень доказательности). Дизайн работы представляет собой моноцентровое когортное ретро- и проспективное исследование. Проанализированы результаты хирургического лечения пациентов в период с 2010 по 2020 г. В исследование включено 45 пациентов в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом «врожденный сколиоз» при одностороннем боковом нарушении сегментации тел позвонков и синостозе ребер. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от примененного метода хирургического лечения. В первой группе ($n = 24$) пациентам выполнена расширяющая торакопластика с имплантацией индивидуального реберного/реберно-позвоночного дистрактора, во второй группе ($n = 21$) пациентам было выполнено хирургическое вмешательство на позвоночнике в объеме вертебротомии на вершине искривления и с коррекцией деформации многоопорной спинальной системой. В анализ результатов включали данные медицинской документации, а также МСКТ, рентгенограмм, импульсной осциллометрии. **Результаты.** Ме (медиана) сколиоза до лечения у пациентов первой группы 58,5; IQR = 19,75; после лечения — Ме = 40,0; IQR = 20,0. Ме кифоза до операции — 22; IQR = 4,5; после операции — Ме = 26,0; IQR = 4,0. Во второй группе Ме сколиоза до лечения — 58,0; IQR = 3,0; после лечения — Ме = 20,0; IQR = 6,0. Ме кифоза до операции — 22; IQR = 2,0; после операции — Ме = 28,0; IQR = 4,0. При сравнении данных МСКТ у пациентов первой группы отмечалось увеличение объема легочной ткани на 21% исходного объема легких, во второй группе увеличение составило 27%. Анализ показателей функции внешнего дыхания демонстрирует улучшение показателей реактивного компонента на 21,1%, частотной зависимости резистивного компонента — на 46,4%, резистивного компонента — на 50% у пациентов первой группы, во второй группе отмечается улучшение показателей реактивного компонента на 21,1%, резистивного компонента — на 50,9% и частотной зависимости реактивного компонента — на 46,7%. **Заключение.** Выполнение корригирующего вмешательства на позвоночнике в раннем возрасте позволяет добиться эффективной коррекции деформации, отмечаются схожие изменения со стороны как объема легких, так и функционального состояния дыхательной системы за счет опосредованной коррекции формы грудной клетки.

Ключевые слова: порок позвоночника, синостоз ребер, ортопедия, вертебрология, дети, импульсная осциллометрия, несегментированный стержень

Для цитирования: Виссарионов С.В., Асадулаев М.С., Шабунин А.С., Родионова К.Н., Орлова Е.А., Новосад Ю.А., Першина П.А., Рыбинских Т.С. Метод выбора хирургического лечения детей младшей возрастной группы с врожденной деформацией позвоночника и грудной клетки. Вестник РАМН. 2023;78(6):621–630. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16017>

Обоснование

Аномалии развития позвоночника относятся к наиболее сложной и тяжелой патологии осевого скелета [1, 2]. Внутриутробное формирование деформации с последующим ее прогрессированием в процессе роста ребенка является причиной необходимости выбора хирургического метода лечения [2–4]. Распространенность пациентов с врожденным сколиозом в общей структуре деформаций позвоночника составляет до 2% [5–7]. Среди всех врожденных деформаций позвоночного столба дети с искривлением на фоне одностороннего нарушения сегментации боковых поверхностей тел позвонков и синостоза ребер представляют собой одну из наиболее бурно прогрессирующих и прогностически неблагоприятных групп пациентов [1, 5, 8].

Рассматриваемое сочетание врожденной деформации позвоночника и аномалии развития ребер приво-

дят к формированию и прогрессированию синдрома торакальной недостаточности [5, 8, 9]. Синдром торакальной недостаточности впервые описан R. Campbell [8] как неспособность грудной клетки обеспечивать нормальную биомеханику дыхательного акта и рост легких [10].

Среди зарубежных специалистов для пациентов с синдромом торакальной недостаточности общепризнанной стала практика применения «растущего» инструментария с целью осуществления расширяющей торакопластики с имплантацией реберно-реберных, реберно-позвоночных или реберно-тазовых дистракторов [2, 8, 9]. Одним из наиболее известных вариантов описанной металлоконструкции остается система VEPTR [8–10].

В экспериментальных моделях синдрома торакальной недостаточности на животных было продемонстрировано, что выполнение расширяющей торакопластики позволяет восстановить нормальную архитектуру легочной паренхимы [5, 11]. Однако в ряде исследований приво-

дится неоптимистичная аналитика количества осложнений при рассматриваемом варианте хирургии [12–14]. Анализируя публикации, мы пришли к выводу, что прослеживается необходимость в проведении сравнительных исследований результатов применения двух принципиально разных методов лечения пациентов с врожденным сколиозом, обусловленным односторонним боковым нарушением сегментации позвонков и синостозом ребер. Мы стремились сравнить результаты, достигнутые в процессе хирургического лечения у детей ранней возрастной группы (от 3 до 7 лет), получавших лечение в виде расширяющей торакопластики с имплантацией реберно-реберного/реберно-позвоночного дистрактора и клиновидной вертебротомии на вершине врожденной дуги деформации.

Цель исследования — провести сравнительный анализ результатов хирургического лечения детей с врожденным сколиозом при одностороннем боковом нарушении сегментации позвонков и синостозе ребер с применением различных методик.

Методы

Дизайн работы представляет собой моноцентровое когортное ретро- и проспективное исследование. Проанализированы результаты хирургического лечения пациентов в период с 2010 по 2020 г. В анализ включено 45 пациентов в возрасте от 3 до 7 лет с диагнозом «врожденный сколиоз» при одностороннем боковом нарушении сегментации тел позвонков и синостозе ребер. Возрастной

интервал был выбран в связи с анатомо-физиологическими особенностями роста легких, а также с целью объективизации оцениваемых данных после анализа вида распределения выборки.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от примененного метода хирургического лечения. В первой группе ($n = 24$) пациентам выполнена расширяющая торакопластика с имплантацией реберного дистрактора, во второй группе ($n = 21$) — хирургическое вмешательство на позвоночнике в объеме корригирующей вертебротомии с последующей стабилизацией достигнутого результата многоопорной спинальной системой. В анализ результатов включали данные медицинской документации, а также МСКТ, рентгенограмм, импульсной осциллометрии [6, 15].

Для выбора метода статистической оценки данных первым этапом определяли наличие/отсутствие нормальности распределения показателей сколиотического и кифотического компонентов деформации у пациентов обеих групп с помощью теста Шапиро–Уилка (рис. 1).

Для обоих исследуемых параметров (см. рис. 1) установлены статистически значимые отличия от нормального распределения данных. Исходя из вышеизложенного, в качестве мер центральной тенденции и изменчивости мы использовали медиану (Me) и межквартильный размах (IQR) соответственно.

С целью расчета объема легких на основании денситометрических показателей применяли варианты постпроцессорной обработки МСКТ [6, 15].

Для оценки качества жизни пациентов необходима интерпретация показателей стандартных методов оцен-

S.V. Vissarionov, M.S. Asadulaev, A.S. Shabunin, K.N. Rodionova, E.A. Orlova,
Y.A. Novosad, P.A. Pershina, T.S. Rybinskikh

National Medical Research Center of Pediatric Traumatology and Orthopedics named after G.I. Turner,
Saint Petersburg, Russian Federation

Method of Selecting Surgical Treatment for Children with Congenital Deformity of the Spine and Thorax

Introduction. Spinal anomalies are considered to be the most severe pathology of the axial skeleton. Intrauterine formation of deformity with its subsequent progression during growth is the reason for the need for surgical intervention. The prevalence of patients with congenital scoliosis in the total structure of spinal deformities is up to 2%. In terms of the malignancy of the course of the disease, children with unsegmented rod and rib synostosis represent one of the most unfavorable groups of patients. **Aim.** To perform a comparative analysis of the results of surgical treatment of children with congenital scoliosis with unilateral lateral vertebral segmentation disorder and rib synostosis using different techniques. **Methods.** The work is a monocenter cohort study of “case-control” type (III level of evidence). The design of the work is a monocenter cohort retro and prospective study. The results of surgical treatment of patients between 2010 and 2020 were analyzed. The study included 45 patients aged 3 to 7 years with the diagnosis of congenital scoliosis with unilateral lateral segmentation disorder of vertebral bodies and rib synostosis. The patients were divided into 2 groups depending on the surgical treatment method applied. In the first group ($n = 24$), patients underwent thoracoplasty with implantation of an individual rib/rib/vertebral distractor; in the second group ($n = 21$), patients underwent spinal surgery in the scope of vertebroplasty at the apex of the curvature and correction of the deformity with a multifocal spinal system. The data of medical records, as well as MSCT, radiographs, and pulse oscillometry were included in the analysis of the results. **Results.** Me (median) of scoliosis before treatment in group 1 patients 58.5, $IQR = 19.75$; after treatment — $Me = 40.0$, $IQR = 20.0$. Me of kyphosis before surgery 22, $IQR = 4.5$; after surgery $Me = 26.0$, $IQR = 4.0$. In the second group, Me of scoliosis before treatment 58.0, $IQR = 3.0$; after treatment, $Me = 20.0$, $IQR = 6.0$. Me of kyphosis before surgery 22, $IQR = 2.0$; after surgery $Me 28.0$, $IQR = 4.0$. When comparing MSCT data, group 1 patients showed an increase in lung tissue volume by 21% of the initial lung volume, in group 2 the increase amounted to 27%. The analysis of external respiratory function indices demonstrates improvement of reactive component indices by 21.1%, frequency dependence of resistive component by 46.4%, resistive component by 50% in group 1 patients, in group 2 there is an improvement of reactive component indices by 21.1%, resistive component by 50.9% and frequency dependence of reactive component by 46.7%. **Conclusion.** Corrective intervention on the spine at an early age makes it possible to achieve effective correction of the deformity; similar changes are observed both in lung volume and functional state of the respiratory system due to the mediated correction of the thorax shape.

Keywords: spinal malformation, rib synostosis, orthopedics, vertebrology, children, pulse oscillometry, unsegmented rod

For citation: Vissarionov S.V., Asadulaev M.S., Shabunin A.S., Rodionova K.N., Orlova E.A., Novosad Y.A., Pershina P.A., Rybinskikh T.S. Method of Selecting Surgical Treatment for Children with Congenital Deformity of the Spine and Thorax. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(6):621–630. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16017>

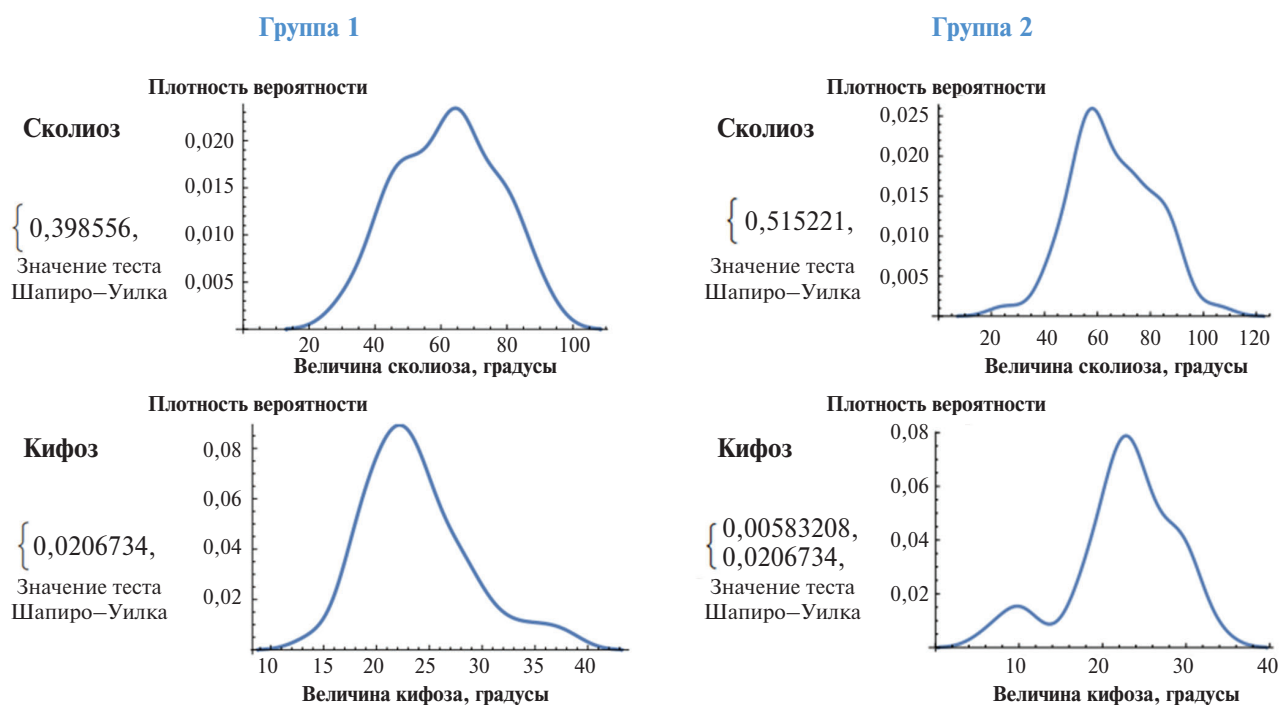


Рис. 1. Анализ нормальности распределений показателей сколиотического и кифотического компонентов деформации у пациентов обеих групп

623

ки дыхательной функции [5], однако для пациентов младшей возрастной группы в силу низкой комплаентности они неприменимы, в связи с чем нами для оценки динамики функционального состояния легких использовался метод импульсной осциллометрии. Валидация метода импульсной осциллометрии со стандартными методиками оценки функции внешнего дыхания отражена в работе О.С. Володич [16]. В ряде исследований у пациентов взрослого возраста отмечается, что для раннего послеоперационного периода характерно снижение показателя форсированной жизненной емкости легких [6, 11], в связи с чем функциональные результаты хирургического лечения оценивали через 6 мес после операции.

При статистической обработке полученных данных использовали непараметрические методы математической статистики. Наличие/отсутствие достоверных различий определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия признавались достоверными при уровне двусторонней значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения Wolfram Mathematica 11.0 и GraphPad Prism 9.5.0.

Для написания раздела «Обсуждение» поиск литературных данных осуществляли в соответствующих базах, в том числе Science direct Pub Mede-library. При поиске данных использовали следующие ключевые слова: «порок позвоночника», «синостоз ребер», «VEPTR», «early onset spinal deformities», «импульсная осциллометрия», «несегментированный стержень». Глубина поиска составила 23 года. После исключения повторяющихся и «поглощающих» работ в анализ включено 23 публикации.

Результаты

Половой состав пациентов, включенных в работу, представлен детьми обоих полов, отмечалось преобладание девочек ($n = 25$) над мальчиками ($n = 20$).

Для пациентов первой группы локализация несегментированного стержня наиболее часто отмечалась на уровне позвонков от Th4 до Th11 (Me вершины деформации — позвонок Th7, $IQR=4$), у пациентов группы сравнения — от Th3 до Th10 (Me вершины деформации — позвонок Th6, $IQR=4,75$) (рис. 2). При проведении оценки протяженности несегментированного стержня в обеих группах выявлено отсутствие значимой разницы между показателями ($p < 0,05$).

Исходя из данных, представленных на рис. 2, можно сделать заключение, что среди пациентов основной группы и группы сравнения преобладали дети с локализацией несегментированного стержня в верхне- и нижнегрудном отделах позвоночника, а вершина дуги искривления приходилась на среднегрудной отдел.

При анализе результатов обследования пациентов первой группы установлено, что Me сколиоза до лечения составила 58,5; $IQR = 19,75$; после лечения — $Me = 40,0$; $IQR = 20,0$ (рис. 3). Me величины кифоза до операции на уровне порока развития составила 22; $IQR = 4,5$; после операции — $Me = 26,0$; $IQR = 4,0$ (см. рис. 3).

Анализ результатов обследования пациентов второй группы демонстрирует Me сколиоза до лечения 58,0; $IQR = 3,0$; после лечения — $Me = 20,0$; $IQR = 6,0$ (см. рис. 3). Me величины кифоза до операции на уровне порока развития была равна 22; $IQR = 2,0$; после операции $Me = 28,0$; $IQR = 4,0$ (см. рис. 3).

Сторона деформации у пациентов первой и второй групп в равной степени представлена как право-, так и левосторонними сколиотическими дугами.

При оценке данных КТ органов грудной клетки у пациентов первой группы отмечены различия в плотности легочной ткани, а также изменения рентгеновской плотности легочной паренхимы, обусловленные отставанием в росте легкого на стороне несегментированного стержня и реберного синостоза. У пациентов второй группы, включенных в исследование, в 5 наблюдениях имело место отсутствие изменений воздушности паренхимы

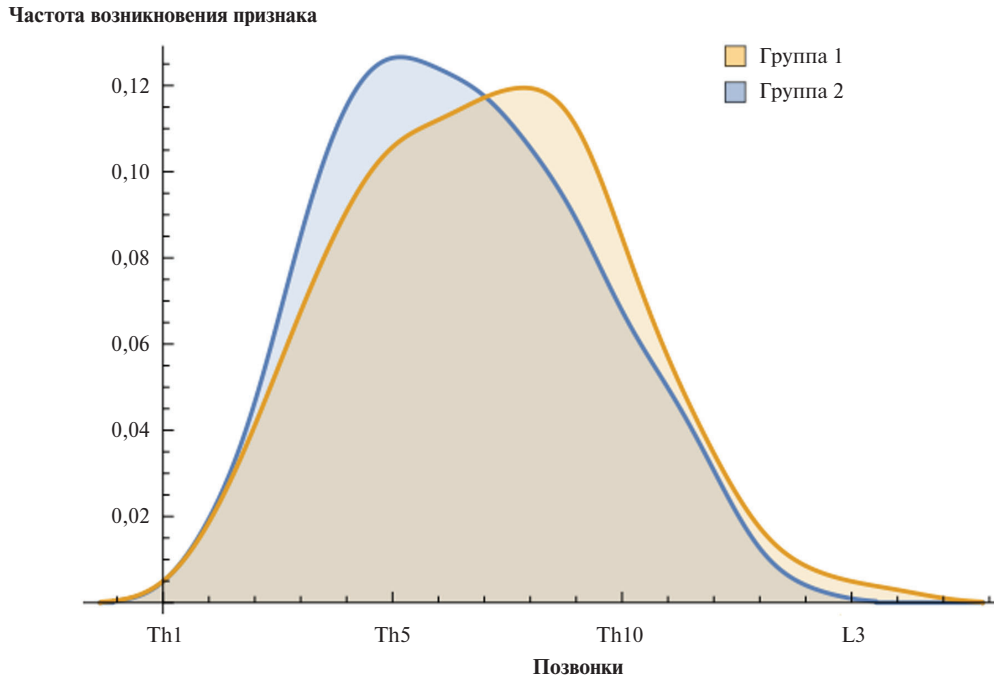


Рис. 2. Распределение локализации бокового нарушения сегментации позвонков у пациентов первой и второй групп

624

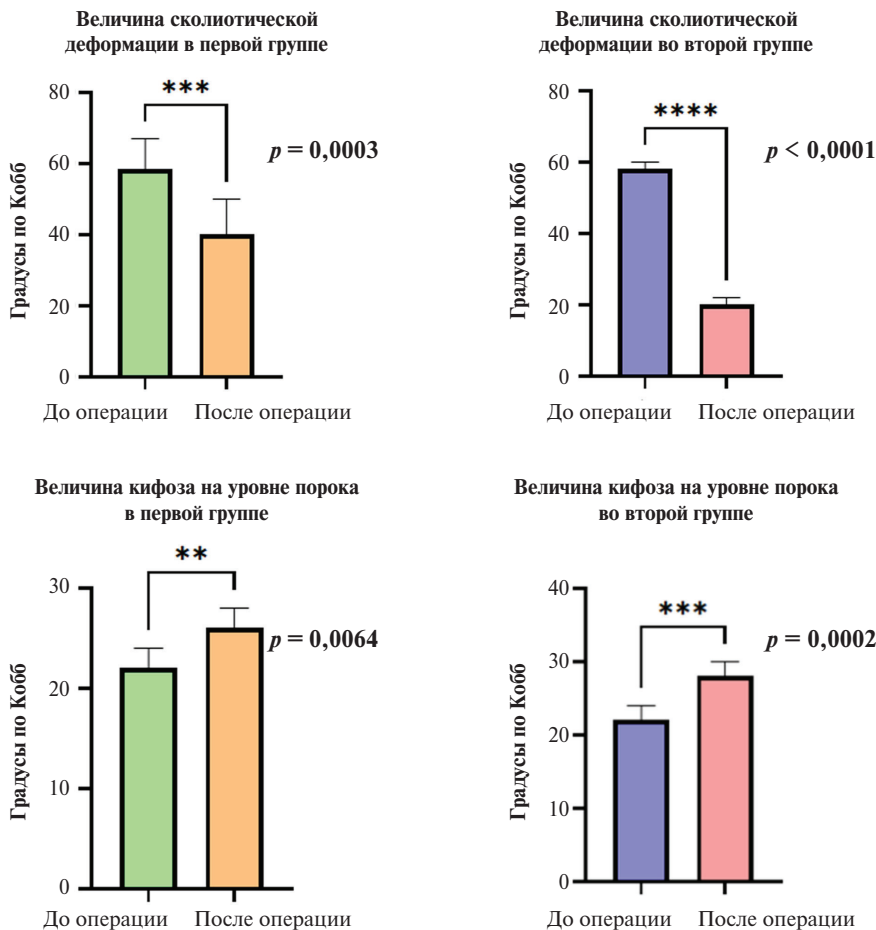


Рис. 3. Величины сколиотического и кифотического компонентов деформации до начала лечения и после операции у пациентов первой и второй групп

Примечание. Здесь и далее: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; ns — отсутствие достоверных различий. Приведены рассчитанные в результате применения теста Манна–Уитни значения p -value.

Таблица 1. Показатели волюмометрии легких по данным МСКТ для пациентов обеих групп с показателями физиологической нормы до операции, см³ (*Me*; min–max)

Объем легких								
Общий			Правого			Левого		
Норма	I группа	II группа	Норма	I группа	II группа	Норма	I группа	II группа
689,0; 313,0–2180,0	798,6; 300,6–1185,7	718,4; 306,0–1322,3	379,0; 192,0–1218,0	419,95; 142,0–635,5	350,3; 167,2–622,1	310,0; 106,0–962,0	391,55; 158,6–600,4	398,8; 138,8–700,2

легких, в 3 случаях величина нарушения пневматизации легочной ткани составила около 20–35% общего объема легкого. Полученные в ходе исследования показатели КТ-волюмометрии для пациентов первой и второй групп до операции сравнивали с показателями физиологической нормы, описанными Emine Caliskan и Mehmet Ozturk в 2019 г. (табл. 1) [17].

При сравнении показателей МСКТ легких в предоперационном периоде выявили отсутствие значимых различий между группами ($p > 0,05$), что делает корректным сравнение показателей в динамике и позволяет получить достоверную оценку влияния хирургического метода лечения (рис. 4).

При сравнении результатов данных МСКТ легких (см. рис. 4) выявлено, что в первой группе *Me* общего объема легочной ткани после хирургического вмешательства составила 930,8 см³; *IQR* — 241,63; а во второй группе — *Me* = 919,4 см³; *IQR* — 425,7. При сравнении результатов у пациентов первой группы отмечалось увеличение объема легочной ткани через 6 мес после лечения на 21% исходного объема легких, тогда как у пациентов второй группы увеличение объема составило 27% ($p < 0,05$).

Анализ функциональных результатов импульсной осциллометрии у пациентов первой группы показывает значение *Me* резистивного компонента 1,28; *IQR* — 0,24; *Me* реактивного компонента — 0,28; *IQR* — 0,13; *Me* частотной зависимости резистивного компонента — 0,24; *IQR* — 0,05. Значение функциональных показателей у пациентов второй группы в случае резистивного компонента *Me* — 1,29; *IQR* — 0,23; реактивного компонента *Me* — 0,29; *IQR* — 0,04; частотная зависимость резистивного компонента *Me* — 0,22; *IQR* — 0,03. При анализе изменений показателей в динамике отмечалось, что в первой группе резистивный компонент улучшился на 21,1%, реактивный — на 46,4%, а частотная зависимость резистивного компонента — на 50%. При этом во второй группе исследования отмечались схожие изменения, а именно улучшение показателей реактивного компонента на 21,1%, резистивного компонента — на 50,9% и частотной зависимости реактивного компонента — на 46,7% (рис. 5).

Следующим этапом работы был поиск корреляционных связей между полученными результатами в до- и послеоперационном периодах. Корреляционная зависимость определялась с помощью подсчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (табл. 2, 3).

Корреляционная зависимость в обеих группах наблюдалась между одинаковыми парами параметров: общим объемом легких и объемами правого и левого легкого соответственно; объемом правого и левого легкого (что может объясняться компенсаторными механизмами); величиной частотной зависимости резистивного ком-

понента и резистивным и реактивным компонентами соответственно (см. табл. 2, 3). Кроме того, необходимо отметить, что в первой группе корреляция была выявлена между величиной сколиоза и общим объемом легких, а во второй группе — между величиной сколиоза и реактивным компонентом.

Анализ осложнений хирургического лечения выявил, что у пациентов первой группы в 3 случаях была отмечена дестабилизация металлоконструкции при ростовом скачке и активном наборе детьми массы тела (рис. 6). У пациентов второй группы данный характер осложнений не отмечался.

У одного пациента первой группы и у двух пациентов второй группы отмечались явления транзиторного неврологического дефицита, проявляющиеся снижением силы верхних конечностей на стороне установки реберно-реберного дистрактора в первой группе и на стороне выполнения клиновидной остеотомии во второй группе, а также развитием синдрома Горнера. Развитие осложнений отмечалось в раннем послеоперационном периоде в случае локализации одностороннего бокового нарушения сегментации позвонков на уровне Th2–Th5, на фоне консервативного лечения отмечался регресс неврологической симптоматики к 14-м сут послеоперационного периода у всех пациентов.

Обсуждение

На сегодняшний день концепция лечения «growth friendly» является целевой для пациентов с врожденным сколиозом, сопровождающимся синостозом ребер [18, 19]. Ранний сколиоз — основная причина быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности вследствие потери подвижности грудной клетки в комплексе с позвонками и ребрами [4, 20], в связи с чем необходимо прогнозировать возможные осложнения и пытаться профилактировать их [4, 21]. Применение реберно-реберных/реберно-позвоночных дистракторов позволяет сохранить рост позвоночника [3, 9, 18], вместе с тем опосредованно исправляя деформацию позвоночника во фронтальной плоскости [8, 9].

В течение первых 5 лет жизни отмечается наиболее активный рост позвоночника [22, 23], исходя из чего анализ результатов лечения выполняли у пациентов в возрасте от 3 до 7 лет.

У пациентов первой группы в нашем исследовании при локализации одностороннего бокового нарушения сегментации позвонков в грудном отделе позвоночника на фоне сопутствующего синостоза ребер выполняли расширяющую торакопластику с остеотомией реберного синостоза и постановкой реберно-реберного дистрактора. В случае локализации одностороннего бокового наруше-

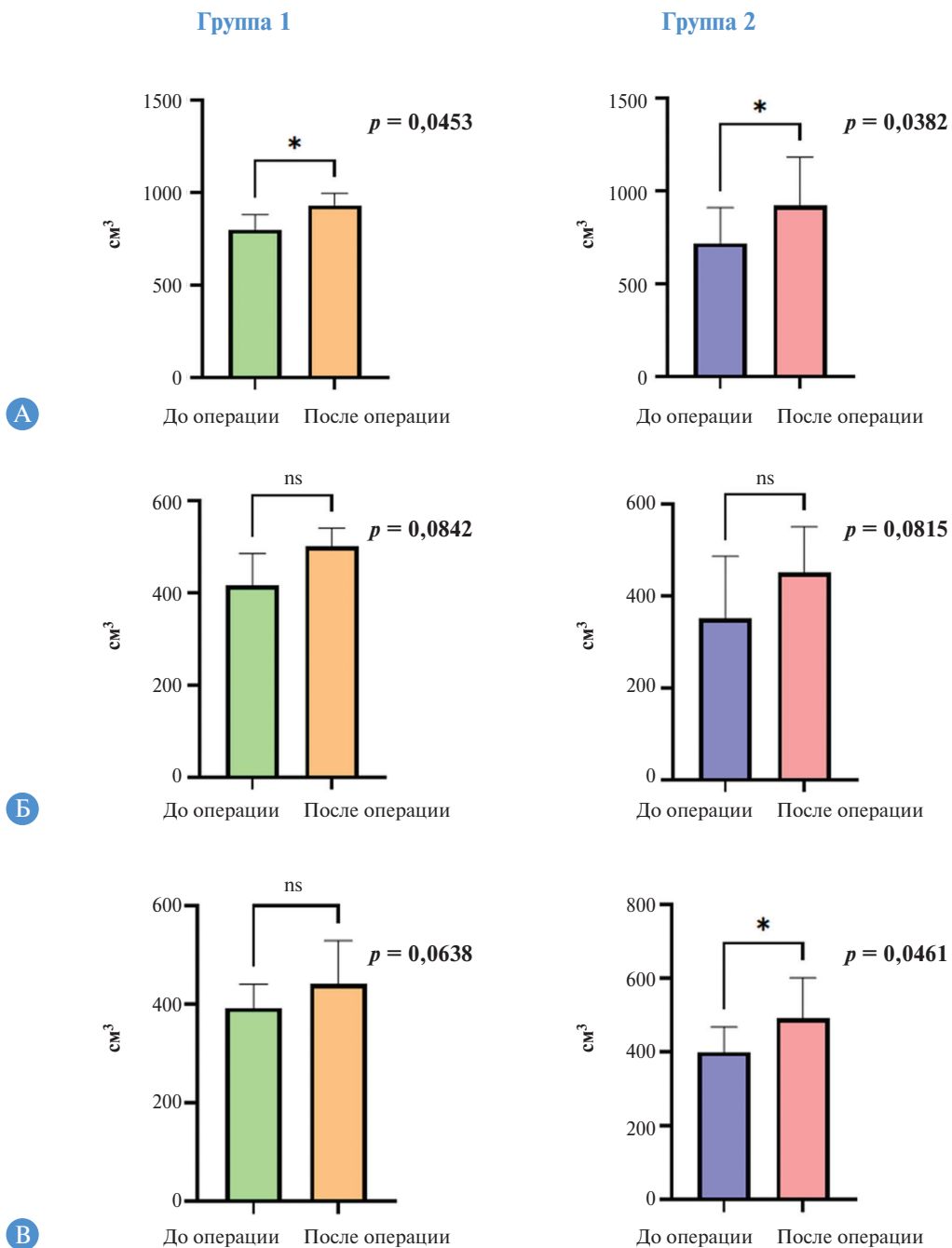


Рис. 4. Объемные значения легких для пациентов первой и второй групп на основании данных МСКТ волюмометрии: А — общий объем легких; Б — объем правого легкого; В — объем левого легкого

ния сегментации позвонков и синостоза ребер в нижнегрудном отделе позвоночника и зоне груднопоясничного перехода проводили коррекцию деформации грудной клетки и позвоночника путем установки реберно-позвоночной металлоконструкции.

В литературе отмечается, что до 19% пациентов с врожденными аномалиями позвоночника имеют соответствующие аномалии ребер или грудной клетки [10]. Кроме того, эти аномалии ребер с большей вероятностью возникают на вогнутой части грудной клетки, что потенциально ведет к уменьшению общего пространства, доступного для развития легких [15, 19].

В нашем исследовании мы стремились провести сравнительный анализ результатов лечения пациентов с ги-

потезой о том, что в случае выполнения расширяющей торакопластики с имплантацией реберного дистрактора будет наблюдаться значимое функциональное улучшение дыхательной функции в сравнении с группой пациентов, которым будет выполняться клиновидная остеотомия позвоночника на вершине деформации с имплантацией спинальной металлоконструкции. Следует отметить, что оценка легочной функции, данные о качестве жизни, объем грудной клетки или полные данные о пространстве для роста и развития о легких не доступны для этой когорты пациентов. Полученные нами результаты свидетельствуют, что раннее выполнение клиновидной вертебротомии на вершине деформации с установкой многоопорной корригирующей системы обеспечивает лучшую

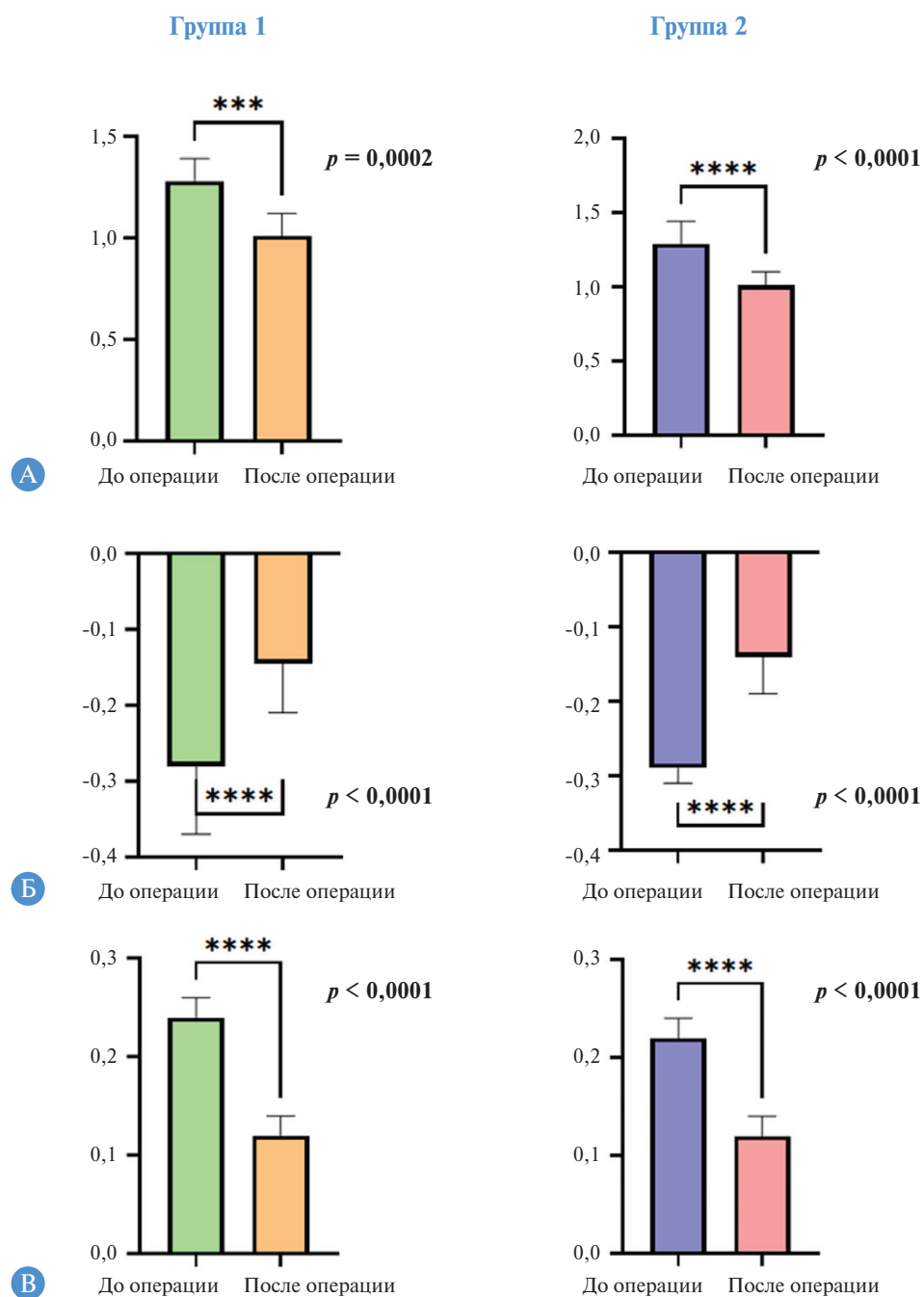


Рис. 5. Динамика показателей импульсной осцилометрии в процессе хирургического лечения у пациентов первой и второй групп: А — резистивный компонент; Б — реактивный компонент; В — частотная зависимость резистивного компонента

коррекцию деформации позвоночника в сагитальной и фронтальной плоскостях, вместе с тем показывает схожие результаты в контексте изменения функции внешнего дыхания.

В ряде работ отмечается кифозирующий эффект реберных имплантатов [10, 18, 20], однако в нашем случае данного осложнения не наблюдалось. Кроме того, существуют потенциальные осложнения, уникальные для установки реберно-реберных/реберно-позвоночных дистракторов, такие как повреждение плечевого сплетения [13]. В нашей работе данный тип осложнений также не наблюдался.

В работах указывается, что у пациентов, получавших лечение с применением растущих стержней, в финале хи-

рургического лечения отмечался лучший результат в плане остаточной величины деформации в сравнении с когортой пациентов, у которых использовались исключительно реберные дистракторы. По нашему мнению, применение реберных дистракторов обосновано лишь при наличии функциональных изменений со стороны легких.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является то, что часть пациентов, включенных в исследование, ретроспективна. Также ограничением работы выступает моноцентричный характер исследования. Ограниченность

Таблица 2. Анализ корреляции пациентов первой группы

Первая группа	Сколиоз	Общий объем легких	Объем правого легкого	Объем левого легкого	Резистивный компонент	Реактивный компонент	Частотная зависимость резистивного компонента
Сколиоз	1	0,4166	0,3562	0,3359	0,07390	-0,1454	0,2551
Общий объем легких	0,4166	1	0,9347	0,8719	0,06462	-0,2161	0,3555
Объем правого легкого	0,3562	0,9347	1	0,6773	-0,009172	-0,04419	0,2707
Объем левого легкого	0,3359	0,8719	0,6773	1	0,08315	-0,4368	0,4275
Резистивный компонент	0,07390	0,06462	-0,009172	0,08315	1	0,08315	-0,4406
Реактивный компонент	-0,1454	-0,2161	-0,04419	-0,4368	0,08315	1	-0,5690
Частотная зависимость резистивного компонента	0,2551	0,3555	0,2707	0,4275	-0,4406	-0,5690	1

Примечание. Цветом отмечены коэффициенты корреляции, для которых уровень значимости p оказался меньше 0,05. Следовательно, соответствующая пара параметров связана положительно/отрицательно корреляционной зависимостью.

Таблица 3. Анализ корреляции пациентов второй группы

Вторая группа	Сколиоз	Общий объем легких	Объем правого легкого	Объем левого легкого	Резистивный компонент	Реактивный компонент	Частотная зависимость резистивного компонента
Сколиоз	1	0,02816	0,1565	-0,08186	0,05343	-0,4834	0,08904
Общий объем легких	0,02816	1	0,9286	0,9169	0,2002	-0,1300	0,1510
Объем правого легкого	0,1565	0,9286	1	0,7377	0,1898	-0,1176	0,09387
Объем левого легкого	-0,08186	0,9169	0,7377	1	0,2223	-0,1777	0,06105
Резистивный компонент	0,05343	0,2002	0,1898	0,2223	1	0,06311	-0,1653
Реактивный компонент	-0,4834	-0,1300	-0,1176	-0,1777	0,06311	1	-0,4904
Частотная зависимость резистивного компонента	0,08904	0,1510	0,09387	0,06105	-0,1653	-0,4904	1

Примечание. Цветом отмечены коэффициенты корреляции, для которых уровень значимости p оказался меньше 0,05. Следовательно, соответствующая пара параметров связана положительно/отрицательно корреляционной зависимостью.

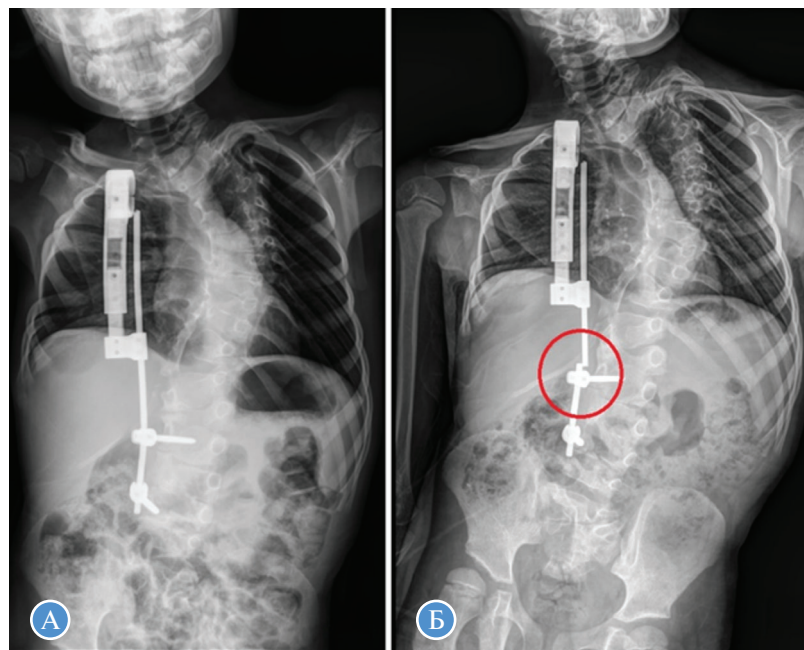


Рис. 6. Пациент Ф., 6 лет. Диагноз «врожденный сколиоз». А — прослеживается реберно-позвоночный дистрактор, положение правильное, корректное; Б — через 2,5 мес. после выписки, на снимке обозначена область перелома стержня металлоконструкции

выборки пациентов влияет на применяемые методы статистического анализа. Дальнейшие исследования с накоплением материала позволят представить более убедительные данные в будущем.

Заключение

Выполнение корригирующего вмешательства на позвоночнике в раннем возрасте позволяет добиться эффективной коррекции деформации за одну операцию. При этом необходимо подчеркнуть, что отмечаются схожие изменения в группе пациентов с использованием «растущих» систем как со стороны объема легких, так и со стороны функционального состояния дыхательной системы за счет опосредованной коррекции формы грудной клетки. Таким образом, у пациентов младшей возрастной группы с врожденной деформацией грудного отдела позвоночника на фоне одностороннего нарушения сегментации боковых поверхностей тел позвонков и синостоза ребер при отсутствии дыхательных нарушений можно выполнять корригирующие вертебротомии на вершине искривления с одномоментным исправлением деформации спинальной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kostuik JP. The history of spinal deformity. *Spine Deform.* 2015;3(5):417–425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspd.2015.07.003>
2. Abdelaal A, Munigangaiah S, Davidson N, et al. Early-onset scoliosis: challenges and current management options. *Children's Orthopedics.* 2020;34(6):390398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2020.09.009>
3. Zaki M, Choudhury B, Tsiirikos AI, et al. Early-onset scoliosis: clinical presentation, assessment and treatment options. *Orthopedics and Trauma.* 2017;31(6):357364. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2017.09.006>
4. Ahmad AA. Early onset scoliosis and current treatment methods. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11(2):184190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.12.011>
5. Larson AN, Baky FJ, St. Hilaire T, et al. Spine Deformity With Fused Ribs Treated with Proximal Rib-Versus Spine-Based Growing Constructs. *Spine Deform.* 2019;7(1):152157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspd.2018.05.011>
6. Виссарионов С.В., Асадулаев М.С., Хардииков М.А., и др. Остеотомия позвоночника в лечении детей с врожденным сколиозом при нарушении сегментации боковых поверхностей тел позвонков (предварительные результаты) // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста.* — 2021. — Т. 9. — № 4. — С. 417–426. [Vissarionov SV, Asadulaev MS, Khardikov MA, et al. Spinal osteotomy for children with congenital scoliosis with unilateral unsegment-

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено этическим комитетом (протокол № 20-3 от 20 ноября 2020 г.). У представителей пациентов было получено письменное согласие на обработку и публикацию персональных данных.

Участие авторов. С.В. Виссарионов — разработка дизайна исследования, хирургическое лечение пациентов; М.С. Асадулаев — написание всех разделов работы, хирургическое лечение пациентов; А.С. Шабунин — поиск литературы, анализ результатов обследования; К.Н. Родионова — статистический анализ полученных результатов, написание раздела «Обсуждение», поиск и анализ литературных данных; Е.А. Орлова — исследование функции внешнего дыхания; Ю.А. Новосад — статистический анализ полученных результатов; П.А. Першина — составление базы пациентов, перевод раздела «Введение» на английский язык; Т.С. Рыбинских — поиск и анализ литературных данных, написание раздела «Обсуждение».

- ed bar: Preliminary results. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2021;9(4):417–426. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/PTORS77239>
7. Schlosser TP, Kruyt MC, Tsiirikos AI. Surgical management of early-onset scoliosis: indications and currently available techniques. *Orthopedics and Trauma*. 2021;35(6):336337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2021.09.004>
 8. Mayer O, Campbell R, Cahill P, et al. Thoracic Insufficiency Syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46(3):72–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2015.11.001>
 9. El-Hawary R, Morash K, Kadhim M, et al. VEPTR Treatment of Early Onset Scoliosis in Children Without Rib Abnormalities: Long-term Results of a Prospective, Multicenter Study. *J. Pediatr. Orthop.* 2020;40(6):406–412. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000001454>
 10. Campbell RM, Adcox BM, Smith MD, et al. The effect of mid-thoracic VEPTR opening wedge thoracostomy on cervical tilt associated with congenital thoracic scoliosis in patients with thoracic insufficiency syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(20):21712177. doi: <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31814b2d6c>
 11. Olson JC, Kurek KC, Mehta HP, et al. Expansion thoracoplasty affects lung growth and morphology in a rabbit model: A pilot study. *Cl Orthop. Relat.* 2011;469(5):1375–1382. doi: <https://doi.org/10.1007/s11999-011-1807-0>
 12. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю., Губин А.В. Врожденные деформации позвоночника у детей: прогноз эпидемиологии и тактика ведения // *Хирургия позвоночника*. — 2009. — № 2. — С. 55–61. [Ulrikh EV, Mushkin AYu, Gubin AV. Congenital spine deformities in children: epidemiological prognosis and management. *Russian Journal of Spine Surgery (Khirurgiya Pozvonochnika)*. 2009;2:55–61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14531/ss2009.2.55-61>
 13. Capraro A, Campbell R, Hartman D, et al. Wound complication risk stratification in VEPTR surgery. *Spine Deformity*. 2016;4(6):446–447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspd.2016.09.017>
 14. Smith J, Heflin J, Vitale M, et al. Mortality and Causes of Death in Patients Requiring VEPTR Surgery. *Global Spine Journal*. 2016;6(1suppl):s-0036-1582989-s-0036-1582989. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582989>
 15. Виссарионов С.В., Асадулаев М.С., Орлова Е.А., и др. Оценка эффективности лечения детей с врожденным сколиозом при несегментированном стержне и синостозе ребер // *Ортоне-дия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. — 2022. — Т. 10. — № 3. — С. 211–221. [Vissarionov SV, Asadulaev MS, Orlova EA, et al. Assessment of the efficacy of treatment for children with congenital scoliosis with unsegmented bar and rib synostosis. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2022;10(3):211–221. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/PTORS109182>
 16. Володич О.С. Импульсная осциллометрия в комплексной диагностике вентиляционных нарушений у больных туберкулезом легких: дис. канд. мед. наук. — СПб., 2021. — 163 с. [Volodich OS. Pulse oscillometry in the complex diagnostics of the respiratory tract in patients with pulmonary tuberculosis: PHD thesis. St. Petersburg; 2021. 163 p. (In Russ.)]
 17. Ozdemir A. Predictive value of serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in bronchopulmonary dysplasia: A retrospective observational study. *Ann Med Res*. 2018;25(4):512–517. doi: <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2018.07.134>
 18. Akesen B, Ulusaloglu AC, Atici T, et al. Magnetically controlled growing rod in 13 patients with early-onset scoliosis and spinal improvement. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018;52(6):438–441. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.12.004>
 19. Wijdicks SPJ, Tromp IN, Yazici M, et al. A comparison of growth among growth-friendly systems for scoliosis: a systematic review. *Spine J*. 2019;19(5):789–799. doi: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.08.017>
 20. Konieczny MR, Ehrlich AK, Krauspe R. Vertical expandable prosthetic titanium ribs (VEPTR) in early-onset scoliosis: impact on thoracic compliance and sagittal balance. *J Child. Orthop*. 2017;11(1):42–48. doi: <https://doi.org/10.1302/1863-2548-11-160222>
 21. Wang Y, Yang F, Wang D, et al. Correlation analysis between the pulmonary function test and the radiological parameters of the main right thoracic curve in adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):443. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1451-z>
 22. Liu Z, Cheng Y, Hai Y, et al. Developments in congenital scoliosis and related research from 1992 to 2021: A thirty-year bibliometric Analysis. *World Neurosurg*. 2022;164:e24–e44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.02.117>
 23. Rong T, Shen J, Wang Y, et al. The Effect of Traditional Single Growing Rod Technique on the Growth of Unsegmented Levels in Mixed-Type Congenital Scoliosis. *Global Spine J*. 2022;12(5):922–930. doi: <https://doi.org/10.1177/2192568220972080>

630

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Асадулаев Марат Сергеевич, к.м.н. [*Marat S. Asadulaev*, MD, PhD]; адрес: 196603, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68 [address: 64–68 Parkovaya str., 196603, Pushkin, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: marat.asadulaev@yandex.ru, SPIN-код: 3336-8996, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-2402>

Виссарионов Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergey V. Vissarionov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: vissarionovs@gmail.com; SPIN-код: 7125-4930, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>

Шабунин Антон Сергеевич [*Anton S. Shabunin*]; e-mail: anton-shab@yandex.ru, SPIN-код: 1260-5644, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8883-0580>

Родионова Кристина Николаевна [*Kristina N. Rodionova*]; e-mail: rkn0306@mail.ru, SPIN-код: 4627-3979, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-2097>

Орлова Елена Антоновна, к.м.н. [*Elena A. Orlova*, MD, PhD]; e-mail: eaorlova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3128-980X>

Новосад Юрий Алексеевич [*Yury A. Novosad*]; e-mail: novosad.yur@yandex.ru, SPIN-код: 3001-1467, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-374X>

Першина Полина Андреевна [*Polina A. Pershina*]; e-mail: polinaiva2772@gmail.com, SPIN-код: 2484-9463, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5665-3009>

Рыбинских Тимофей Сергеевич [*Timofey S. Rybinskikh*]; e-mail: timofey1999r@gmail.com, SPIN-код: 7739-4321, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4180-5353>

И.В. Решетов¹, Н.И. Усольцева²,
Н.В. Сергеева², А.А. Сериков¹

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

²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 75-летию академика РАН Евгения Львовича Насонова

4 сентября 2023 г. исполнилось 75 лет крупнейшему ученому, клиницисту и новатору, талантливому педагогу в области ревматологии, выдающемуся организатору здравоохранения, научному руководителю ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАН Евгению Львовичу Насонову.

Ключевые слова: юбилей, Евгений Львович Насонов, ревматология, заслуженный деятель науки

Для цитирования: Решетов И.В., Усольцева Н.И., Сергеева Н.В., Сериков А.А. К 75-летию академика РАН Евгения Львовича Насонова. Вестник РАМН. 2023;78(6):631–632. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17940>



Евгений Львович Насонов — крупнейший ученый, выдающийся специалист и талантливый педагог в области ревматологии, организатор здравоохранения, заслуженный деятель науки Российской Федерации, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Евгений Львович родился 4 сентября 1948 г. в г. Днепрпетровске. В 1972 г. окончил лечебный факультет Первого Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. И.М. Сеченова (ныне — ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ). В 1977 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нарушение гуморального иммунитета при хронических прогрессирующих заболеваниях печени». После защиты кандидатской диссертации работал в Центральной научно-исследовательской лаборатории Четвертого главного управления Министерства здравоохранения СССР

младшим, а затем старшим научным сотрудником. С 1986 по 2000 г. руководил лабораторией клинической иммунологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова АМН СССР Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. В 1986 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Циркулирующие иммунные комплексы при заболеваниях внутренних органов». В 1991 г. был утвержден в ученом звании профессора по специальности «терапия» и возглавил кафедру ревматологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В 2000 г. был избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «ревматология». С 2001 по 2018 г. — директор, с 2018 г. — научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». В 2007 г. избран действительным членом РАМН по специальности «ревматология». В 2009 г. присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». На сегодняшний день Евгений Львович — научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» и профессор кафедры ревматологии Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Основные направления научных исследований Евгения Львовича — иммунопатология ревматических болез-

631

I.V. Reshetov¹, N.I. Usoltseva², N.V. Sergeeva², A.A. Serikov¹

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

²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Evgeny Lvovich Nasonov

On September 4, 2023, the 75th anniversary of the largest scientist, clinician and innovator, a talented teacher in the field of rheumatology, an outstanding healthcare organizer, scientific director of the Federal State Budgetary Scientific Institution "V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology", Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences Evgeny Lvovich Nasonov.

Keywords: anniversary, Evgeny Lvovich Nasonov, rheumatology, honored scientist

For citation: Reshetov IV, Usoltseva NI, Sergeeva NV, Serikov AA. To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Evgeny Lvovich Nasonov. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2023;78(6):631–632. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17940>

ней, заболеваний миокарда и атеросклероза, разработка новых методов иммунологической диагностики и подходов к лечению воспалительных заболеваний человека. Им внесен значительный вклад в разработку таких важнейших проблем медицины, как: изучение иммунных нарушений при воспалительных ревматических заболеваниях, их роль в развитии кардиоваскулярных осложнений и тромбообразовании у пациентов с иммунновоспалительными ревматическими болезнями; разработка принципиально новых подходов к ранней диагностике ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системных васкулитов и воспалительных миопатий; внедрение новых генно-инженерных биологических противовоспалительных препаратов в ревматологическую практику; решение вопросов патогенеза, профилактики и лечения остеопороза, в том числе вызванного ятрогенным влиянием лекарственных средств. Под его руководством и при непосредственном участии проводились исследования по изучению генетической и иммунологической природы гетерогенности ревматических заболеваний, разработки технологий персонализированного подхода к их лечению с применением синтетических и генно-инженерных биологических препаратов, «малых молекул», высокотехнологичных хирургических методов лечения, исследовались медико-социальные аспекты заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Большое внимание Евгения Львовича было направлено на изучение вопросов инновационных технологий. Им инициирована разработка отраслевой программы «РАДИКАЛ», направленной на анализ клинико-диагностических параметров, исходов и принципов активного лечения ревматоидного артрита на самых ранних стадиях заболевания.

Трудовая и научная жизнь Евгения Львовича тесно связана с ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Возглавив его в 2001 г., он не только продолжил дело создателя института, выдающегося ревматолога и терапевта, внесшего огромный вклад в развитие ревматологии в стране, основоположника ревматологической школы в России академика Валентины Александровны Насоновой, но и преобразовал институт в современный научный и образовательный центр, который на сегод-

няшний день по праву считается центром ревматологии мирового уровня.

Являясь ведущим специалистом в области ревматологии, Евгений Львович создал уникальную научно-педагогическую школу, где до настоящего времени передает свои знания ученикам и последователям. Он автор и соавтор более 1000 печатных работ, в том числе 14 монографий и Национального руководства по ревматологии. Под его руководством подготовлено и успешно защищено 16 докторских и 50 кандидатских диссертаций.

Наряду с успешной научно-практической и педагогической деятельностью Евгений Львович ведет большую общественную работу, являясь президентом общественной организации «Ассоциация ревматологов России», сопредседателем Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, председателем диссертационного совета по специальности «ревматология» ВАК при Министерстве образования и науки РФ, членом бюро Отделения медицинских наук РАН, членом президиума Московского городского научного общества терапевтов, членом Американской коллегии ревматологов, главным редактором журнала «Научно-практическая ревматология», членом редакционных советов журналов «Терапевтический архив», «Вестник РАН», «Клиническая медицина».

Выдающиеся заслуги Евгения Львовича в сфере образования, науки, практической медицины, организационной и общественной деятельности отмечены присуждением ему почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», званий «Почетный профессор ВГМУ имени Н.Н. Бурденко», «Почетный профессор Казанского государственного медицинского университета», «Почетный профессор Ярославского государственного медицинского университета».

Его высокий профессионализм, уникальный практический опыт, отзывчивость и доброжелательное отношение к людям снискали авторитет и искреннее уважение среди научной общественности, коллег и учеников.

Отделение медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!

ЛИТЕРАТУРА

Евгений Львович Насонов // Википедия. [Nasonov Evgeny Lvovich // Vikipediya. (In Russ.)] Available from: https://ru.wikipedia.org/wiki/Насонов,_Евгений_Львович

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубцкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Усолцева Наталья Ивановна, к.м.н. [*Natalia I. Usoltseva*, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

Сергеева Наталья Валерьевна, к.м.н. [*Natalia V. Sergeeva*, MD, PhD]; **e-mail:** natalisergeeva1978@yandex.ru, **SPIN-код:** 9681-8785, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8212-0481>

Сериков Алексей Анатольевич [*Alexei A. Serikov*]; **e-mail:** kafedrafksechenov@gmail.com, **SPIN-код:** 2466-7083, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7640-623X>