

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



2

# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

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

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

**Учредители:**

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

**РИНЦ:**

- Impact Factor (5 лет) — 1,153
- 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. Скляник

**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

## 2024/том 79/№ 2

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Тираж 1000 экз. 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](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

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

---

# ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

---

*Published bimonthly since 1946.*

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

**Founders:**

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

**SCOPUS:**

- CiteScore 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.

---

## 2024/ 79 (2)

---

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](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Printed at LLC United Printing Complex

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

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

*О.Ю. Атьков, С.Г. Горохова*  
Риски для здоровья при сменных и ночных  
режимах труда у работающих в условиях  
интенсивных технологий

101

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

*Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, О.М. Дряпкина,  
Н.С. Лисютенко, А.Е. Романюк*  
Саркопения и динапения у больных язвенным  
колитом (кросс-секционное обсервационное  
исследование)

112

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ГЕНЕТИКИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ

*Е.В. Кудрявцева, О.П. Ковтун, В.В. Ковалев*  
Клиническое значение моногенных мутаций  
в геноме euploidного эмбриона, ассоциированных  
с невынашиванием беременности

123

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ИММУНОЛОГИИ

*М.П. Костинов, В.Б. Полищук, А.А. Рыжов,  
К.В. Машилов, Н.А. Карчевская, А.Е. Власенко*  
Состояние поствакцинального иммунитета  
к коклюшу у кандидатов на трансплантацию легких

131

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ  
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

*М.Д. Уцумуева, Н.Ю. Миронов, С.П. Голицын,  
Ю.А. Долгушева, В.В. Береговых, Н.Л. Шимановский*  
Фибрилляция предсердий у больных  
с хронической сердечной недостаточностью:  
общность звеньев патогенеза, принципы лечения,  
перспективы использования искусственного  
интеллекта

143

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОНКОЛОГИИ

*И.М. Широких, Ш.Г. Хакимова,  
А.Д. Зикиряходжаев, Г.Г. Хакимова*  
Влияние лучевой терапии на реконструкцию  
молочной железы у больных раком молочной  
железы

153

CONTENTS

INTERNAL DISEASES:  
CURRENT ISSUES

*O.Yu. Atkov, S.G. Gorokhova*  
Shift and Night Work  
in Technology Intensive Environment  
as a Health Hazard

GASTROENTEROLOGY:  
CURRENT ISSUES

*G.R. Bikbavova, M.A. Livzan, O.M. Drapkina,  
N.S. Lisyutenko, A.E. Romanynuk*  
Sarcopenia and Dinapenia in Patients  
with Ulcerative Colitis  
(Cross-Sectional Observational Study)

MOLECULAR MEDICINE AND GENETICS:  
CURRENT ISSUES

99

*E.V. Kudryavtseva, O.P. Kovtun, V.V. Kovalev*  
Clinical Significance of Monogenic Mutations  
in the Euploid Embryo Genome Associated  
with Miscarriage

IMMUNOLOGY:  
CURRENT ISSUES

*M.P. Kostinov, V.B. Polishchuk, A.A. Ryzhov, K.V. Mashilov,  
N.A. Karchevskaya, A.E. Vlasenko*  
Vaccine-Induced Immunity Against Pertussis in Lung  
Transplant Candidates

CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR  
SURGERY: CURRENT ISSUES

*M.D. Utsumueva, N.Yu. Mironov, S.P. Golitsyn,  
Yu.A. Dolgusheva, V.V. Beregovykh, N.L. Schimanowsky*  
Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure:  
Common Pathogenetic Pathways,  
Approaches to Treatment,  
Potential for Application of Artificial  
Intelligence

ONCOLOGY:  
CURRENT ISSUES

*I.M. Shirokikh, Sh.G. Khakimova, A.D. Zikiryahodzhaev,  
G.G. Khakimova*  
Effect of Radiation Therapy  
on Breast Reconstruction in Breast  
Cancer Patients

*Н.И. Брико, П.Д. Лопухов, Н.В. Зарочентсева,  
И.И. Баранов, О.В. Качалина, О.Р. Зиганшин,  
А.А. Шудьяков*

Ретроспективное одномоментное  
эпидемиологическое исследование предраковых  
состояний, связанных с вирусом папилломы  
человека, и аногенитальных бородавок у  
пациентов, посещающих специализированные  
клиники в Российской Федерации

*N.I. Briko, P.D. Lopukhov, N.V. Zarochentseva,  
I.I. Baranov, O.V. Kachalina, O.R. Ziganshin,  
A.A. Shuldyakov*

Retrospective Cross-Sectional  
Epidemiological Study of Human  
Papillomavirus-Associated Precancers  
and Anogenital Warts in Patients  
Attending Specialized Clinics  
in Russian Federation

158

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

*А.Ф. Бондарович, Д.С. Тюфилин, Т.Д. Тарасенко,  
А.В. Гусев, В.П. Чигрина, Д.А. Самофалов, М.Д. Лагутин,  
И.А. Деев, О.С. Кобякова*

Региональный опыт использования сервисов  
с искусственным интеллектом в сфере  
здравоохранения Российской Федерации в 2023 г.

**HEALTHCARE ORGANIZATIONS:  
CURRENT ISSUES**

*A.F. Bondarovich, D.S. Tyufilin, T.D. Tarasenko, A.V. Gusev,  
V.P. Chigrina, D.A. Samofalov, M.D. Lagutin, I.A. Deev,  
O.S. Kobyakova*

Regional Experience of Using Artificial Intelligence  
Services in the Healthcare Sector of the Russian  
Federation in 2023

168

*Т.В. Зарубина, С.Е. Раузина, П.А. Астанин,  
Ю.И. Королева, Л.В. Ронжин, А.А. Борисов,  
М.А. Афанасьева, А.В. Усова*

Создание базы медицинских знаний на основе  
национального метатезауруса для унификации  
разработки систем поддержки принятия  
клинических решений

*T.V. Zarubina, S.E. Rauzina, P.A. Astanin,  
Yu.I. Koroleva, L.V. Ronzhin, A.A. Borisov,  
M.A. Afanasyeva, A.V. Usova*

Creation of a Medical Knowledge Base  
for Unify the Development  
of Clinical Decision Support Systems Based  
on the National Metathesaurus

175

100

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ПЕДИАТРИИ**

*И.В. Зеленкова, Л.С. Намазова-Баранова,  
Г.А. Каркашадзе, С.Г. Губанова, В.А. Ганковский,  
А.В. Пашков, Е.А. Вишнева, К.Е. Эфендиева,  
Е.В. Кайтукова*

Изучение обоняния у детей: перспективы  
развития

**PEDIATRICS:  
CURRENT ISSUES**

*I.V. Zelenkova, L.S. Namazova-Baranova,  
G.A. Karkashadze, S.G. Gubanova, V.A. Gankovsky,  
A.V. Pashkov, E.A. Vishneva, K.E. Efendieva,  
E.V. Kaytukova*

The Study of the Sense of Smell in Children:  
Development Prospects

193

О.Ю. Атьков, С.Г. Горохова

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, Российская Федерация

# Риски для здоровья при сменных и ночных режимах труда у работающих в условиях интенсивных технологий<sup>1</sup>

В современном обществе интенсивных технологий в производственной деятельности распространена организация труда с изменением структуры рабочего дня. Воздействие на человека сменных режимов с ночными часами работы является предметом широкого спектра тем фундаментальных и прикладных исследований, включая медицину труда. Комплекс работ разного уровня, эпидемиологические данные демонстрируют разнообразные патологические изменения у сменных работников. Цель данной статьи — рассмотрение научных представлений о взаимосвязи сменной и ночной работы с риском возникновения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые имеют приоритетное значение, так как являются ведущими причинами заболеваемости и смертности трудоспособного населения. По данным систематических обзоров и метаанализов, имеются убедительные доказательства высокого риска злокачественных опухолей (рака молочной железы, предстательной железы, колоректального рака), ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа среди сменных работников в сравнении с работающими только днем. Однако обращается внимание на межиндивидуальные различия рисков ХНИЗ у сменных работников, зависимость величины риска от стажа и других обстоятельств. Вместе с тем обсуждаются факторы, модифицирующие влияние сменной работы на риски ассоциированной патологии: хронотип человека, изменение продолжительности ночных смен, правильная ротация графиков, достаточное время межсменного отдыха и др. В концептуальной модели влияния сменной работы с ночным трудом на состояние организма ключевое место занимают генетически детерминированные механизмы регуляции естественных индивидуальных циркадных ритмов человека, цикла «сон—бодрствование». При недостаточной адаптации, пластичности циркадной системы у сменных работников возникает рассогласование природного суточного и внутренних биоритмов, сопровождающееся изменениями экспрессии циркадных генов, что способно вызывать патологические состояния. Терминологически заболевания, при которых нарушения циркадных ритмов являются ведущими в этиопатогенезе, обозначают как циркадные (circadian-related). Осмысление нарушений здоровья у сменных работников как потенциально связанных с циркадным десинхронозом важно с точки зрения обеспечения «циркадной безопасности», направленной на защищенность работников от негативных последствий нарушений индивидуальных биоритмов, поддержание устойчивого состояния жизнедеятельности и работоспособности человека. Это подразумевает разработку единых протоколов изучения циркадных расстройств, стандартов инструментальной и аппаратной диагностики состояния циркадных ритмов у работающих, решение вопросов интерпретации данных с позиции профессиональной трудоспособности, изучение уязвимости и устойчивости работников к заболеваниям, ассоциированным с циркадными расстройствами, определение медикаментозных и физических средств и методов снижения циркадных нарушений, а также особенностей приема лекарственных средств у лиц с наличием десинхроноза.

**Ключевые слова:** риски для здоровья, профессиональные риски, сменная работа, циркадный ритм, хронотип

**Для цитирования:** Атьков О.Ю., Горохова С.Г. Риски для здоровья при сменных и ночных режимах труда у работающих в условиях интенсивных технологий. Вестник РАМН. 2024;79(2):101–111. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16011>

## Введение

В современном обществе интенсивных технологий в различных сферах производственной деятельности широко распространено применение новых форм организации труда, в том числе с изменением структуры рабочего дня. Для достижения наилучших результатов работ или в силу необходимости обеспечения непрерывности трудовых процессов, выполнения неотложных работ все чаще используют сменные графики труда, в том числе с ночными сменами. По международным данным, около 20–25% работающего населения трудится по сменам, в том числе примерно 15% — регулярно с ночными сменами [1–3]. В некоторых профессиях доля работающих в ночные часы составляет 63% [4]. Главным образом это наблюдается в сфере транспорта, энергетики, добывающей промышленности, здравоохранения, охраны, коммунальных служб. Особое значение проблема ночных смен имеет

во время длительного пребывания человека в условиях агрессивной среды, например при работах в арктической зоне, в ходе продолжительного космического полета.

Текущий анализ публикаций в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary по различным сочетаниям поисковых слов с обязательным включением ключевых элементов «shift work», «night work», «circadian rhythm» показывает рост научного интереса к проблеме воздействия на человека сменных режимов с ночными часами работы. Ее изучение касается широкого спектра фундаментальных и прикладных тем, в числе которых:

- социальноэкономические — регулирование трудовых отношений, оплаты труда, льгот, рациональные графики работ;
- вопросы биологии циркадных ритмов — изучение влияния ночного бодрствования и депривации сна на организм, особенностей адаптации к нагрузкам в ночное время;

<sup>1</sup> Доклад на заседании Бюро секции «Профилактическая медицина» Отделения медицинских наук РАН от 22 декабря 2022 г.

- гигиенические — корректная оценка влияния разных режимов ночного труда на профессиональный риск;
- психофизиологические — необходимость разработки подходов к обеспечению сохранения высоких трудовых кондиций работника в течение всей смены;
- медицинские — взаимосвязь с патологическими состояниями и риском возникновения заболеваний, особенности диагностики циркадного десинхроноза, режим приема лекарственных средств с учетом графиков работы;
- производственные риски — повышенный уровень несчастных случаев на производстве и т.д.

Общей предпосылкой к таким различным по содержанию исследованиям является установленный факт: сменная работа сопровождается временными или стойкими изменениями естественных индивидуальных биоритмов человека, цикла «сон—бодрствование» [2, 3, 5].

**Цель настоящей работы** — рассмотрение современных научных представлений о взаимосвязи сменной и ночной работы с риском возникновения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

### Базовые положения о сменной работе и ночном труде

В первую очередь следует отметить, что согласно действующим нормативным документам сменный труд с работой в ночные часы относится к числу важнейших профессиональных факторов тяжести и напряженности рабочего процесса, оцениваемых с точки зрения рисков для здоровья работников [7–11]. Основные положения, касающиеся терминологии и определения границ ночных смен и их потенциальной вредности, суммированы в табл. 1. Вместе с тем стоит отметить, что в действующем приказе Минздрава России от 28 января 2021 г. № 29н

[12] сменная работа и труд с ночными сменами не включены в перечень вредных факторов, при работе с которыми должны проводиться обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры для определения их воздействия на состояние здоровья работников и формирования групп профессионального риска.

### Заболеваемость и смертность у работающих при сменных и ночных режимах труда

Поскольку риск для здоровья — это измеряемая вероятность развития патологии, возникающей у человека при определенных условиях (уровне и продолжительности) воздействия вредного фактора, необходимо знать, какие именно заболевания потенциально ассоциированы с ночными сменами, риск их возникновения у сменных работников и вызываемый ими ущерб здоровью, который выражается показателями заболеваемости и смертности.

Научные публикации о взаимосвязи заболеваний и работы в ночное время за последние два десятилетия представлены комплексом оригинальных исследований разного уровня, отличающихся охватом работников разных профессий, критериями включения, сравниваемыми группами, продолжительностью наблюдения и другими изучаемыми признаками. Полученные в ряде из них эпидемиологические данные, обобщенные в систематических обзорах и метаанализах [13–21], демонстрируют широкий спектр возможных патологических изменений у работающих с ночными сменами — от повышенной дневной сонливости, тревожности до ХНИЗ, аутоиммунных расстройств, нарушений репродуктивной функции. Наиболее изучены такие основные ХНИЗ, как злокачественные новообразования, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, которые имеют приоритетное значение, так как наносят наи-

O.Yu. Atkov, S.G. Gorokhova

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

## Shift and Night Work in Technology Intensive Environment as a Health Hazard

*Flexible workday arrangement is a common management practice in the modern technology intensive society. The impact of shift work in night hours on human health has been a subject of a broad range of fundamental and applied studies in occupational medicine and in other fields. Epidemiological data and a body of research findings suggest that shift workers are prone to various pathologies. This paper summarizes current views on the link between shift and night work and the risk of chronic noncommunicable diseases (NCDs), which are a leading cause of morbidity and mortality among working population and are therefore a top priority. Systematic reviews and meta-analyses present strong evidence that shift workers have a higher risk of malignant tumors (breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer), coronary heart disease, and type 2 diabetes compared to daytime-only workers. There are, however, individual differences in the risk of NCDs that may depend on the length of employment and other circumstances. Also, factors are discussed that can modify the impact of shift work on the risk of associated pathologies, such as chronotype, changing length of night shifts, proper shift rotation, sufficient rest between shifts, etc. Mechanisms of genetic regulation of individual circadian rhythms and sleep-wake cycle are a crucial element in the conceptual model of influence of night work on body. Insufficient adaptation and plasticity of the circadian system may cause desynchronization between external time and inner biorhythms in shift workers; this is accompanied with changes in circadian genes expression and may lead to pathologies. If disturbed circadian rhythms are the main factor of etiopathogenesis, the term "circadian-related disease" should be used. Deep understanding of the link between circadian desynchronization and health problems in shift workers is important to implement 'circadian safety' measures, i.e. to protect workers from negative consequences of disturbed individual biorhythms that may affect their work capacities and life quality. This will require standard protocols to study circadian disturbances, standard tools and methods to diagnose circadian rhythms in workers, resolving issues of interpretation in respect of occupational capacity, research on prereness and tolerance of workers to circadian-related problems, finding pharmacological and physical approaches to reduce circadian disturbances, considering special aspects of drug therapy of desynchronization.*

**Keywords:** health hazards, occupational risk factors, shift work, circadian rhythms, chronotype

**For citation:** Atkov OYu, Gorokhova SG. Shift and Night Work in Technology Intensive Environment as a Health Hazard. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):101–111. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16011>

Таблица 1. Действующие нормативные документы о сменном труде с работой в ночные часы

| Документ                                                                                                                                                                         | Содержание документа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Трудовой кодекс РФ [7]                                                                                                                                                           | <i>Статья 103. Сменная работа.</i> Сменная работа — работа в две, три или четыре смены — вводится в тех случаях, когда длительность производственного процесса превышает допустимую продолжительность ежедневной работы, а также в целях более эффективного использования оборудования, увеличения объема выпускаемой продукции или оказываемых услуг.<br><i>Статья 96. Работа в ночное время.</i> Ночное время — время с 22 часов до 6 часов. <...> Продолжительность работы в ночное время уравнивается с продолжительностью работы в дневное время в тех случаях, когда это необходимо по условиям труда, а также на сменных работах при шестидневной рабочей неделе с одним выходным днем                                                                                  |
| Конвенция Международной организации труда № 171 «О ночном труде» (Женева, 26 июня 1990 г.) [8]                                                                                   | <i>Статья 1.</i> ...Термин «ночной труд» означает любую работу, которая осуществляется в течение периода продолжительностью не менее семи часов подряд, включая промежуток между полночью и 5 часами утра. <...> Термин «трудоустройство, работающий в ночное время» означает лицо, работающее по найму, работа которого требует осуществления трудовой функции в ночное время в течение значительного количества часов сверх установленного предела...<br><i>Статья 3.</i> Принимаются конкретные меры, требуемые в силу особенностей ночного труда... в отношении трудящихся, работающих в ночное время, с целью охраны их здоровья... Такие меры принимаются также в области безопасности труда и охраны материнства для всех трудящихся, выполняющих работу в ночное время |
| Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 70675-2023 «Системы менеджмента безопасности труда и охраны здоровья. Руководство по оценке риска для здоровья работников» [9] | <i>А.1. Профессиональные факторы рисков для здоровья</i><br>Категория профессиональных факторов рисков объединяет приоритетные риски для здоровья работников...<br><i>А.1.1.2. Факторы производственного процесса</i><br>Факторы тяжести и напряженности трудового процесса:<br>...факторы режима работы: продолжительность рабочего дня, сменность, наличие регламентированных перерывов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство Р 2.2.2006-05 [10]                          | <i>Приложение 16 обязательное. Методика оценки напряженности трудового процесса.</i><br><i>Режим труда. 5.1 «Фактическая продолжительность рабочего дня»</i> — выделен в самостоятельную рубрику... Чем продолжительнее работа по времени, тем больше суммарная за смену нагрузка и, соответственно, выше напряженность труда.<br>«Сменность работы» определяется на основании внутрипроизводственных документов, регламентирующих распорядок труда на данном предприятии, в организации. Самый высокий класс 3.2 характеризуется нерегулярной сменностью с работой в ночное время (медсестры, врачи и др.)                                                                                                                                                                    |
| Консенсусный отчет рабочей группы Международного агентства по изучению рака (МАИР) [11]                                                                                          | Существует ряд областей сменных графиков, которые рабочая группа считает важным зафиксировать в эпидемиологических исследованиях рака... Основные домены: сменная система (время начала смены, количество часов в день, ротационный или постоянный график, скорость и направление ротации, регулярная или нерегулярная). ...ночная работа: минимум три часа в период между полночью и 05:00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

103

большой урон здоровью человека и являются ведущими причинами заболеваемости и смертности трудоспособного населения. Рассмотрим их подробнее.

**Злокачественные новообразования**

В 2020 г. была опубликована обширная монография МАИР, подготовленная с участием российских ученых, в которой проанализированы данные о канцерогенном влиянии сменной, в том числе ночной, работы [22]. В ней подтверждено высказанное десятилетием ранее положение о работе в ночную смену, вызывающей нарушение суточных биологических ритмов, как «вероятно канцерогенной для человека (группа 2А)». Оно обосновано результатами выполненных в последние годы эпидемиологических исследований, исследований типа «случай—контроль» и экспериментальных работ на лабораторных объектах, которые доказывают значимую положительную взаимосвязь между регулярной работой в ночную смену и риском рака молочной железы, предстательной железы, толстой и прямой кишки. В то же время отмечено, что для других видов злокачественных новообразований, в числе которых рак легкого, желудка, поджелудочной железы, почки, эндометрия, яичников, получены менее веские доказательства.

Влияние посменной и/или ночной работы на смертность населения от рака изучалось в нескольких исследова-

ниях. Одним из самых крупных стало STRESSJEM Study [23], в котором почти 1,5 млн (1 496 332) человек наблюдались в среднем в течение 17 лет (средний возраст при включении в исследование — 28 и 27 лет для мужчин и женщин соответственно). Кумулятивный показатель смертности от злокачественных новообразований составил при сменной работе для мужчин и женщин соответственно 1,38 (1,26–1,51) и 1,33 (1,13–1,57), при сменной работе с ночными часами — 1,41 (1,29–1,54) и 0,80 (0,11–5,72). Однако при работе только в ночное время риск заболевания был сопоставим с работой только в дневные часы — 1,06 (0, 96–1,18) и 0,72 (0,43–1,19) для мужчин и женщин соответственно.

На сегодняшний день наиболее убедительные доказательства накоплены в отношении взаимосвязи сменной ночной работы и рака молочной железы. В исследованиях высокого уровня, систематических обзорах и мета-анализах определено, что воздействие сменной работы с ночным трудом увеличивает риск заболеваемости этой патологией [17–19, 23–27]. Даже после учета других возможных факторов, например таких, как ожирение, курение, поздняя менопауза, у работающих со сменными графиками риск заболеть раком молочной железы увеличивается в 2,34–2,66 раза [24]. При этом риск данного рака положительно коррелирует с продолжительностью, частотой и совокупным временем работы в ночную сме-

ну [25]. Так, по данным метаанализа S. Ijaz et al. [26], в исследованиях «случай—контроль» выявлена зависимость «доза—реакция» с увеличением риска на 9% за каждые 5 лет воздействия (ОР 1,09; 95%-й ДИ: 1,02–1,20); с учетом когортных исследований — на 4% (ОР 1,04; 95%-й ДИ: 1,00–1,10). В метаанализе J. Hong et al. [25] определено увеличение отношения рисков по мере увеличения стажа работы в ночную смену: менее 10 лет — 1,09 (95%-й ДИ: 1,01–1,18); от 11 до 29 лет — 1,12 (95%-й ДИ: 1,01–1,23); более 30 лет — 1,18 (95%-й ДИ: 1,02–1,36). Наряду со стажем сменной работы имеют значение возраст начала трудовой деятельности с ночными сменами (до или после наступления менопаузы), графики работы и иные обстоятельства.

### Сердечно-сосудистые заболевания

Из всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) преимущественно ИБС и артериальная гипертензия были изучены с точки зрения причинно-следственной связи со сменной работой. Повышенная смертность от ССЗ у работающих со сменными графиками труда обнаружена в разных профессиональных группах мужчин и женщин [22, 28–36]. При этом подчеркивается, что сменная работа обычно сочетается с воздействием других вредных производственных факторов и условий труда, например шума  $\geq 90$  дБ (А) [34].

При сравнении данных о сердечно-сосудистой заболеваемости у работающих с дневным и сменным графиками (есть или нет) в метаанализах и систематических обзорах делается заключение о наличии взаимосвязи, уровень которой варьируется от умеренной до высокой [37–39]. Прежде всего это относится к риску инфаркта миокарда и коронарной ишемии. Так, в исследовании D. Wang et al. [40] определено, что по сравнению с теми, кто никогда не работал в ночную смену, во всех трех группах сменных работников — постоянные ночные смены, ночной труд  $\geq 10$  лет, работа с частотой ночных смен от 3 до 8 в месяц — был достоверно более высокий риск ИБС (соответственно HR 1,22; 95%-й ДИ: 1,11–1,35; HR 1,37; 95%-й ДИ: 1,20–1,58 и HR 1,35; 95%-й ДИ: 1,18–1,55). Кроме того, увеличивался риск фибрилляции предсердий: отношение рисков в группах с ночным трудом  $\geq 10$  лет, работой при частоте ночных смен от 3 до 8 в месяц составило соответственно 1,18; 95%-й ДИ: 0,99–1,40 и 1,22; 95%-й ДИ: 1,02–1,45. Причем генетическая предрасположенность к фибрилляции предсердий не оказывала влияния на величину риска.

При сравнении характера поражения коронарных артерий при ИБС у работающих с дневным режимом труда и ночными сменами у последних выявляется достоверно большая тяжесть изменений: чаще встречаются многососудистое поражение, высокая степень стенозирования [38]. I. Torquati et al. [16] не только делают вывод о более высоком риске ССЗ среди сменных работников в сравнении с работающими только днем, но и подчеркивают зависимость величины риска ССЗ от стажа («доза—реакция»).

В STRESSJEM Study [23] обращается внимание на различия кумулятивного показателя смертности от ССЗ при сменной работе с ночными часами в группах мужчин и женщин. Достоверная взаимосвязь была выявлена у мужчин, но не у женщин. Однако в работе [41] выявлена повышенная смертность женщин от острого инфаркта миокарда при длительном стаже сменной и ночной работы.

Менее определенной считают связь ночных смен с артериальной гипертензией. С одной стороны, имеет-

ся достаточно доказательств связи между постоянной работой в ночную смену и повышением значений артериального давления [42–46]. Так, в систематическом обзоре S. Gamboa Madeira et al. [45] оценка 45 исследований (общее число включенных работников составило 117,2 тыс., в том числе 46,3 тыс. сменных работников против 70,9 тыс. дневных) показала достоверный прирост как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) артериального давления при постоянной работе в ночную смену (САД + 2,52/ДАД + 1,76 мм рт. ст.). Обнаружены изменения суточного ритма артериального давления, увеличение доли работников с прогностически неблагоприятным профилем «нон-диппер» [47].

Однако повышение значений артериального давления в когортах работающих с ночными сменами не означает увеличение риска артериальной гипертензии. Подчеркнуто, что показатели относительного риска в основном повышены у работников, имеющих множественные факторы сердечно-сосудистого риска и семейный анамнез гипертензии у ближайших родственников, что влияет на предрасположенность к артериальной гипертензии [46]. Но вместе с тем следует иметь в виду «эффект здорового рабочего» и «эффект здорового найма» (healthy hire effect), т.е. влияние профессионального отбора более здоровых людей для работы в неблагоприятных условиях труда, который проводят при предварительных и периодических медицинских осмотрах, в результате возникают различия по показателям состояния здоровья в профессиональных группах и населения в целом [48].

### Цереброваскулярные заболевания

В метаанализе пяти когортных исследований [29] показано увеличение смертности от инсульта среди сменных работников. По данным проспективного когортного исследования [31] риск цереброваскулярных заболеваний достоверно увеличен у работающих с ночными сменами по сравнению с теми, кто не работал по ночам. Наибольший риск наблюдается при длительном (свыше 5 лет) стаже работы с ночными сменами, при частых последовательных сменах ( $\geq 3$  ночных смен подряд в течение  $> 15$  раз), большой частоте ночных смен в году ( $> 30$  раз), быстрых ротациях смен (продолжительность отдыха между сменами  $< 28$  ч).

### Сахарный диабет 2 типа

Исследования типа «случай—контроль» доказывают достоверную взаимосвязь сменной работы с ночными часами и риска развития диабета 2 типа [14, 49–52]. Каждый год увеличения стажа сменной работы с ночными графиками в среднем дает повышение риска диабета 2 типа на 13%. Вместе с тем в исследованиях показано увеличение риска дислипидемии, ожирения, метаболического синдрома. Причем у работающих с ночными сменами риск метаболического синдрома выше риска сахарного диабета 2 типа [52]. Как и в случае с ССЗ, риски метаболических расстройств варьируются в зависимости от стажа, увеличиваясь в каждый дополнительный год работы с ночными сменами.

Таким образом, накопленные данные представляют обширную информацию о влиянии сменной работы, в том числе ночных смен, на здоровье и риск ХНИЗ. Однако в то же время они не являются исчерпывающими и оставляют поле для дальнейшего изучения проблемы. В связи с этим нельзя не обратить внимание на консенсусное экспертное заключение, выработанное профильной группой французского агентства ANSES [53].

В нем предложено выделять три группы заболеваний в зависимости от степени достаточности и убедительности доказательств — с доказанным, вероятным и возможным воздействием. К первым, с наилучшими доказательствами взаимосвязи, отнесены расстройства сна, тревожность и метаболический синдром. Высокововероятной считают связь ночных смен с некоторыми злокачественными опухолями (рак молочной железы, предстательной железы, колоректальный рак), расстройствами психики, когнитивных способностей, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, ИБС. Как возможное оценивают влияние этого фактора на возникновение дислипидемии, артериальной гипертензии и ишемического инсульта. Очевидно, что по мере получения новых результатов этот список может измениться и расшириться.

### Патогенетические механизмы хронических неинфекционных заболеваний при сменных графиках работы

При рассмотрении взаимосвязи ХНИЗ со сменными графиками труда закономерно возникает вопрос: каковы основные патогенетические механизмы, задействованные в формировании столь разных расстройств. Ответ на него дают исследования, в которых специально оценивали влияние сменной работы на человека с позиции биоритмологии.

На сегодняшний день доказано, что при сменных режимах труда и прежде всего при работе в ночные часы ключевым фактором выступают изменения в индивидуальном биоритме цикла «сон—бодрствование» [2, 54, 55]. Они неизбежны вследствие сдвига временных рамок сна и/или его продолжительности в рабочие дни по отношению к естественной, природной ритмике «день—ночь». Если в обычные сутки на сон приходится в среднем 7–8 ч в ночное время, то при сменной работе сон короче, с началом в разное время суток. Установлено, что риск нарушения сна у работников, работающих в две смены, в 1,37 раза, а при трехсменной работе — в 2,19 раза выше, чем у работников с фиксированной дневной сменой [56]. У сменных работающих с ночной депривацией сна высокая распространенность отклонений продолжительности сна в сторону его укорочения. В среднем при целенаправленном обследовании оно выявляется почти у каждого второго (44,0%), в то время как у дневных работников — 28,8%. Но в некоторых сферах занятости распространенность выше: например, у работающих с ночными сменами на транспорте (69,7%), в здравоохранении и социальной помощи (52,3%) [2, 57].

При эпизодических отклонениях привычного времени сна рассогласование биоритмов человека с внешнесредовым временем компенсируется и быстро восстанавливается за счет пластичности многоуровневой циркадной системы, которая образована осцилляторами в супрахиазматических ядрах гипоталамуса и периферических тканях и на биологическом уровне обеспечивает нормальный суточный ритм секреции мелатонина, являющегося основным регулятором биоритмов [58, 59]. Автономный механизм пластичности задан генетически. Молекулярно-генетическим биологическим часам присуща способность к синхронизации в ответ на новые условия в рамках базовых адаптационных механизмов [58, 60], что обеспечивает стабильность, функциональную устойчивость систем организма и одновременно изменчивость, необходимые для нормального психо-

физиологического функционирования и выживания индивидуума.

Однако регулярная сменная работа (внешний десинхроноз) способна приводить к рассогласованию внутренних циркадных биоритмов, т.е. внутреннему десинхронозу. При сдвигах сна во времени наблюдается изменение экспрессии сопряженных циркадных генов, которые присутствуют в клетках всех органов и тканей, и ритма выработки мелатонина [2, 3, 61]. Поскольку циркадные гены играют координирующую роль «дирижеров» многокомпонентных, разноуровневых процессов околосуточной ритмичности выработки биологически активных веществ, следствием внутреннего десинхроноза являются сдвиги в образовании гормонов, ферментов и других биологических активных веществ, которые участвуют в иммунном ответе, обладают антиоксидантным, противоопухолевым действием и рядом других биорегулирующих эффектов. Это универсальный механизм, который лежит в основе формирования самых разных заболеваний.

Детальное исследование воздействия сменной работы на человека выполняют в контролируемых экспериментальных исследованиях, используя протоколы многодневной имитации разных графиков дневных и ночных смен. Обнаружено влияние ночных смен на ключевые биологические процессы, включая иммунный ответ, опосредованный естественными клетками-киллерами. Выявлена циркадная дисрегуляция репарации ДНК после воздействия моделируемой ночной смены, что может увеличивать повреждение ДНК и повышать риск развития рака у работников, работающих в ночную смену. При разрыве циркадных ритмов (циркадном десинхронозе) с изменением экспрессии циркадных генов наблюдается нарушение эндотелиальной функции, эндотелий-зависимой релаксации и микроциркуляции, что объясняет, почему посменная работа может увеличить риск ИБС [62]. Кроме того, сменная работа может усилить стресс из-за нарушения нормальных метаболических и гормональных функций [5]. Чтобы его компенсировать, увеличивается секреция глюкокортикоидов и катехоламинов, а затем угнетается синтез гормонов щитовидной железы и др. [63]. Обнаружено, что нарушения (рассогласование, ослабление ритмичности) временной координации между транскриптомом и внешней средой со смещенными циклами сна/бодрствования наблюдаются после 4 дней имитации работы в ночную смену.

В научной литературе патологические состояния, при которых нарушения циркадных ритмов являются ведущими в этиопатогенезе (что доказывает наличие прямой связи между циркадными генами, их экспрессией с развитием этой патологии), обозначают как циркадные (circadian-related) заболевания [64, 65].

Принципиально важно, что на экспрессию циркадных генов влияют не только внутренние сигналы (от органов), но и сигналы окружающей среды. Важнейшие из них — свет, прием пищи и двигательная активность. У сменного работника все они находятся в непосредственной взаимосвязи с условиями труда. При существенных изменениях светового режима (например, освещение во время работы в ночные часы), режима питания (сдвиг времени приема пищи) и бодрствования (физический труд глубокой ночью и ранним утром) есть высокая вероятность циркадного десинхроноза и, соответственно, развития соматической патологии.

Режиму питания сменных работников уделяют большое внимание в исследованиях последних лет [66]. Так, в метаанализе (цит. по [56]) показано, что у сменных

рабочих повышен риск избыточного веса на 21% и ожирения на 16%. Понимая, что время приема пищи — важнейший фактор обеспечения нормального метаболизма, связанный с процентным содержанием жира в организме и индексом массы тела, делается акцент на выявлении и коррекции циркадного десинхроноза путем поиска синхронизированных режимов питания и диет для снижения метаболических рисков ХНИЗ [67]. Концептуальная модель влияния сменной работы с ночным трудом на состояние организма схематично показана на рис. 1.

**Факторы, модифицирующие влияние сменной работы на риск хронических неинфекционных заболеваний**

Сменная работа и ночной труд характеризуются значительной вариабельностью. В зависимости от профессии, социально-бытовых, экономических и иных обстоятельств такая форма работы может быть временной или постоянной, продолжаясь от нескольких месяцев до десятилетий. Разнообразны и сами графики работы. В связи с этим уровень риска ХНИЗ при сменной работе, как отмечено выше, различается в когортах у работников с разным трудовым стажем по профессии, режимами и общей продолжительностью работы в смену. С учетом накопленных данных рекомендовано следовать рациональной организации сменной и ночной работы [53, 68] для профилактики ее негативного влияния на здоровье работников. Изменение продолжительности ночных смен, правильная ротация графиков, достаточное время межсменного отдыха и другие меры, по-видимому, могут модифицировать потенциальные риски ассоциированной патологии. В то же время замечено, что на межиндивидуальные различия рисков ХНИЗ у сменных работников оказывает влияние такой фактор, как хронотип.

Хронотип — важная характеристика человека, которая описывает стойко преобладающую поведенческую суточную активность с определенным циклом «сон—бодрствование» (временем отхода ко сну и пробуждения). В медицине труда определению хронотипа придают все большее значение, так как с ним связывают возможности организ-

ма к адаптации при работе в ночные часы и устойчивости к последствиям циркадного десинхроноза, обозначаемой как толерантность к сменной работе [2, 69, 70].

Интересно, что распределение по основным хронотипам — утренний («жаворонок»), дневной («голубь»), вечерний («сова») — отличается в группе сменных работников от общепопуляционного. По нашим данным, у работающих с ночными сменами абсолютно преобладает промежуточный хронотип, выявляемый почти в 80% случаев, доля утреннего составляет 7%, а вечернего — около 4% [71]. Редкость крайних хронотипов (утреннего и вечернего) можно объяснить недостаточной адаптивностью к изменению времени отхода ко сну и чувствительностью к укорочению сна, снижению его качества, что закономерно наблюдается при сменной работе. Сменные работники, у которых хронотипы лучше соответствуют их графику работы, могут лучше спать.

Благодаря тому что в последние годы в дизайн исследований, посвященных оценке риска заболеваний у работающих, включали определение хронотипа с помощью стандартизированных опросников (MEQ, Мюнхенский опросник МСТQ), были получены первые данные об ассоциации хронотипов с некоторыми ХНИЗ.

Наиболее весомые результаты по данному вопросу получены в отношении сахарного диабета 2 типа и метаболических расстройств. В систематическом обзоре и метаанализе [72] продемонстрировано, что вечерний хронотип достоверно ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа и более высоким уровнем HbA1c, чем утренний хронотип (ОШ 1,17; 95%-й ДИ: 1,13–1,22). Кроме того, у лиц с вечерним хронотипом достоверно чаще имеется ожирение. По данным С. Vetter et al. [50], при сменной работе риск диабета 2 типа при дневном хронотипе увеличен, а при утреннем снижен. Отмечено повышение уровня триглицеридов, частоты инсулинорезистентности у «сов».

Хронотип как маркер риска ССЗ оценивался в трехлетнем репрезентативном популяционном исследовании, в которое было включено свыше 5 тыс. участников [73]. Тщательный анализ с учетом повозрастных групп, вариантов графиков работы, наличия и выраженности социального джетлага, продолжительности сна, стресса



Рис. 1. Концептуальная модель влияния сменной работы с ночным трудом на состояние организма

и других переменных выявил достоверную ассоциацию крайних хронотипов (утренний и вечерний по опроснику МСТQ) с дислипидемией (высоким уровнем триглицеридов, индексом атерогенности) как важнейшим фактором высокого сердечно-сосудистого риска. Причем, что интересно, хронотип был достоверно связан с кардиопротекторными липопротеидами высокой плотности.

Взаимосвязь хронотипа и рака изучалась в исследованиях разного масштаба. В исследовании типа «случай–контроль», в котором проанализированы данные о популяции 12 регионов Испании за пятилетний период, обнаружена связь между ночной работой и различными клиническими формами рака молочной железы с учетом хронотипа. Более высокий риск инвазивного рака отмечен при вечернем хронотипе у работниц с длительным стажем [74]. Сходные данные были получены этой же группой исследователей в отношении рака предстательной железы [75]. В.А. Dickerman et al. провели проспективное исследование, в которое было включено 11 370 близнецов мужского пола, работавших со сменными графиками, в том числе вахтовым методом [76]. Анализ данных показал, что вечерний хронотип ассоциирован с более высоким риском рака предстательной железы по сравнению с утренним хронотипом. Однако дополнительная оценка дискордантных пар близнецов не выявила значительной связи между хронотипом и раком простаты.

Предполагается, что в основе взаимосвязи хронотипа и риска определенных заболеваний, включая рак, лежат генетический фактор и уровень мелатонина. В нашем небольшом исследовании в группе работающих с ночными сменами была обнаружена достоверная ассоциация хронотипа с геном *NPAS2*, относящимся к группе циркадных генов: при вечернем хронотипе преобладал генотип *AA*, при утреннем — генотип с аллелем *G* (варианты *AG*, *GG*). При этом в других исследованиях [77] обнаружена экспрессия белка *NPAS2* в образцах опухолевой ткани при раке желудка, причем ее уровень коррелирует со стадией, метастазированием, венозной и лимфатической инвазией. Трехлетняя выживаемость пациентов с высокой экспрессией *NPAS2* достоверно ниже, что говорит о ее прогностическом значении.

Исходя из понимания роли мелатонина в циркадной системе изучается взаимосвязь риска сахарного диабета 2 типа у относящихся к крайнему (утреннему и вечернему) хронотипу носителей распространенного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963), ответственного за ингибирующее действие мелатонина на выделение инсулина поджелудочной железой [78, 79]. И хотя полученные данные противоречивы, подтверждена достоверная взаимосвязь вечернего хронотипа с повышенным риском диабета и худшим гликемическим контролем в процессе лечения независимо от значений индекса массы тела, продолжительности болезни [51].

В целом логично предполагать, что устойчивость ритма выработки мелатонина и, соответственно, циркадных ритмов в органах и системах является протективным механизмом в отношении заболеваемости ХНИЗ и некоторыми другими болезнями у сменных рабочих. Значение соответствия между индивидуальным хронотипом и графиками работы требует изучения..

В связи со сказанным нужно подчеркнуть, что нет строгой закономерности в заболеваемости при определенных хронотипах, можно говорить только о влиянии на риск заболевания в сторону увеличения или снижения. При этом информацией о хронотипе работника не следует пренебрегать. Рекомендуется определять хронотип

как в научных исследованиях, так и на практике при принятии решений о рекомендуемых режимах работы [53].

### Таргетирование нарушений здоровья, связанных со сменным и ночным трудом

Выявленную взаимосвязь между работой в ночное время и ХНИЗ можно представить с позиции выделения сменной и ночной работы как одного из средовых факторов риска ХНИЗ (рака молочной железы, ИБС, сахарного диабета и др.) и, соответственно, включения его в перечень уже известных факторов. Если применить такой подход, то при рассмотрении, допустим, ИБС ночные смены будут фигурировать наряду с курением, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией и другими факторами риска. Здесь существенным моментом является то, что средовой фактор допустимо считать фактором риска при условии, что он способен усилить риск развития и прогрессирования болезни, но сам по себе, при отсутствии других (одного или нескольких) факторов, не может вызвать эту болезнь у конкретного индивидуума [80]. Однако сменная работа и ночные смены, по всей видимости, могут выступать самостоятельной причиной болезни, что, как сказано выше, обусловлено детерминированностью эффектов циркадного десинхроноза на организм. Исходя из этого, верным будет понимание этиопатогенетического значения ночных смен с позиции так называемого таргетирования болезни (disease targeting).

В общем смысле слова таргетирование означает выбор определенной цели в качестве ключевого ориентира и использование специальных подходов и действий для ее достижения. Таргетирование болезни подразумевает выделение группы людей, которые уязвимы с точки зрения развития определенного вида патологии, с целью достижения наилучшего результата действий, направленных на ее коррекцию и, возможно, устранение [80]. В контексте данной темы работники, занятые трудовой деятельностью со сменным графиком в ночные часы, выступают уязвимой группой по развитию десинхроноз-ассоциированных заболеваний и заслуживают пристального внимания в части применения специальных методов диагностики, профилактики и, возможно, более целенаправленных программ диспансеризации и стратегий.

В свете современных вызовов, касающихся сохранения здоровья работоспособного населения, таргетирование болезней, связанных со сменной и ночной работой, представляется очень важным, так как заостряет внимание на ключевом механизме патогенеза — циркадном десинхронозе и, в свою очередь, диктует необходимость применения специальных подходов к профилактическим и лечебно-диагностическим мероприятиям у сменных работников. Среди них должны быть и уже известные, но не всегда учитываемые принципы хронотерапии, и вновь разработанные с учетом возможностей современной медицины.

### Ограничения исследований

Фактически во всех работах, анализирующих количественные показатели смертности и риска ХНИЗ, обращают на себя внимание методологические различия проведенных исследований — прежде всего в вопросах регистрации заболевания, определения и детализации характера ночных смен (фиксированные часы, ротация

или др.), стажа сменной работы, учета «эффекта здорового работника». Недостаточное описание методик и краткость представления данных снижают качество исследований и делают сложным сопоставление исследований между собой. Кроме того, иногда авторы игнорируют (исключают из анализа) признаки, которые имеют существенное значение для расчета риска болезни (например, высокий индекс массы тела и курение, когда идет речь о риске ИБС). Локальные стандарты оценки вида сменной работы, ночных смен в разных странах не позволяют провести реклассификацию и перерасчет риска. Однако в зонтичном обзоре [81] подчеркивается, что систематическая ошибка, которая неизбежно присутствует фактически во всех метаанализах, обычно касается лишь немногочисленных показателей, является небольшой и не оказывает существенного влияния на выводы.

### Направление будущих исследований

Сегодня необходимо со всей серьезностью осознать медико-социальное значение и комплексность проблемы рисков для здоровья работающих со сменными, ночными режимам труда.

Исследования по этой теме охватывают широкий круг вопросов — от изучения влияния на показатели заболеваемости и смертности до фундаментальных работ по биоритмологии, хрономедицине. Полученные результаты практикоориентированы, сопряжены с обеспечением безопасности людей и/или производственных процессов во избежание травм, аварий и катастроф на рабочих местах. Все вместе это формирует новое научное направление, которое можно назвать «циркадная безопасность». Оно состоит в изучении совокупности физиологических и патологических процессов в организме с позиции ключевой роли циркадных ритмов в сохранении здоровья человека для разработки мер, направленных на обеспечение защищенности работников от негативных последствий нарушений индивидуальных

биоритмов, поддержание их устойчивой жизнедеятельности и работоспособности. Развитие этого направления предполагает внедрение методов, используемых в хронобиологии и хрономедицине, в клинические исследования. Для этого уже сегодня необходимы разработка и утверждение единых протоколов изучения циркадных расстройств, стандартов инструментальной и аппаратной диагностики состояния циркадных ритмов у работающих, решение вопросов интерпретации данных с точки зрения профессиональной трудоспособности. Последнее подразумевает изучение уязвимости и устойчивости работников к заболеваниям, ассоциированным с циркадными расстройствами, установление круга лиц с очень высоким риском этой патологии. Не менее важно определить медикаментозные и физические средства и методы снижения циркадных нарушений, а также особенности приема медикаментов у лиц с циркадным десинхронозом. Все эти прикладные вещи могут послужить основой для обновленных, уточненных подходов к персональному прогнозированию рисков, профилактике заболеваний и, следовательно, снижению заболеваемости и смертности работающего населения.

### Дополнительная информация

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

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов при написании данной статьи.

**Участие авторов.** О.Ю. Атьков — разработка концепции статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение методологических правок, утверждение на представление рукописи; С.Г. Горихова — разработка концепции статьи, поисково-аналитическая работа, написание текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Working conditions in a global perspective. Geneva (Switzerland): International Labour Organization. 2019. doi: <https://doi.org/10.2806/870542>
2. Атьков О.Ю., Цфасман А.З., и др. *Профессиональная биоритмология*. — М.: Эксмо, 2019. — 192 с. [Atkov O, Tsfasman A, i dr. *Professional'naya bioritmologiya*. Moscow: Eksmo; 2019. 192 s. (In Russ.)]
3. Boivin DB, Boudreau P, Kosmadopoulos A. Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact. *J Biol Rhythms*. 2022;37(1):3–28. doi: <https://doi.org/10.1177/07487304211064218>
4. Alterman T, Luckhaupt SE, Dahlhamer JM, et al. Prevalence rates of work organization characteristics among workers in the U.S.: data from the 2010 National Health Interview Survey. *Am J Ind Med*. 2013;56(6):647–659. doi: <https://doi.org/10.1002/ajim.22108>
5. Vetter C. Circadian disruption: What do we actually mean? *Eur J Neurosci*. 2020;51(1):531–550. doi: <https://doi.org/10.1111/ejn.14255>
6. Okun ML. *Night-Shift Workers and Health*. Encyclopedia of Behavioral Medicine. Gellman MD (ed.). Geneva, Switzerland: Springer; 2017. P. 1337–1338.
7. Трудовой кодекс РФ от 30.12.2001 № 197-ФЗ (с изм.). Гл. 16. [Trudovoj kodeks RF ot 30.12.2001 No. 197-FZ (s izmeneniyami). Glava 16. (In Russ.)]
8. Конвенция Международной организации труда «О ночном труде» № 171, 1990 (ред. от 26.06.1990; действует с 04.01.1995). [Konvenciya Mezhdunarodnoj organizacii truda “O nochnom trude” No. 171, 1990 (redakciya ot 26.06.1990; dejstvuet s 04.01.1995). (In Russ.)] Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=404113>
9. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 70675-2023 «Системы менеджмента безопасности труда и охраны здоровья. Руководство по оценке риска для здоровья работников» (дата введения 01.05.2023). [Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii GOST R 70675-2023 “Sistemy menedzhmenta bezopasnosti truda i ohrany zdorov'ya. Rukovodstvo po ocenke riska dlya zdorov'ya rabotnikov” (data vvedeniya 01.05.2023). (In Russ.)] Available from: <https://allgosts.ru/>
10. Р 2.2.2006-2005 Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда (дата введения 01.11.2005). [R 2.2.2006-2005 Rukovodstvo po gigienicheskoj ocenke faktorov rabochej sredy i trudovogo processa. Kriterii i klassifikaciya uslovij truda (data vvedeniya 01.11.2005). (In Russ.)] Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=92758&ysclid=lu1ngeu5tr50938000>

11. Stevens RG, Hansen J, Costa G, et al. Considerations of circadian impact for defining “shift work” in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med.* 2011;68(2):154–162. doi: <https://doi.org/10.1136/oem.2009.053512>
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.01.2021 № 29н (ред. от 01.02.2022) «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, Перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 29.01.2021 № 62277). [Приказ Ministerstva zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 28.01.2021 № 29n (red. ot 01.02.2022) “Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya obyazatel’nyh predvaritel’nyh i periodicheskikh medicinskih osmotrov rabotnikov, predusmotrennyh chast’yu chetvertoj stat’i 213 Trudovogo kodeksa Rossijskoj Federacii, Perechnya medicinskih protivopokazanij k osushchestvleniyu rabot s vrednymi i (ili) opasnymi proizvodstvennymi faktorami, a takzhe rabotam, pri vypolnenii kotoryh provodyatsya obyazatel’nye predvaritel’nye i periodicheskie medicinskie osmotry” (zaregistrirovan Ministerstvom yusticii Rossijskoj Federacii 29.01.2021 No. 62277). (In Russ.)]
13. Wang Y, Yu L, Gao Y, et al. Association between shift work or long working hours with metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int.* 2021;38(3):318–333. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1797763>
14. Gao Y, Gan T, Jiang L, et al. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int.* 2020;37(1):29–46. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1683570>
15. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. Associations of rotational shift work and night shift status with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35(10):1929–1937. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001442>
16. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, et al. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work Environ Health.* 2018;44(3):229–238. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3700>
17. Manouchehri E, Taghipour A, Ghavami V, et al. Night-shift work duration and breast cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):89. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01233-4>
18. Dun A, Zhao X, Jin X, et al. Association between night-shift work and cancer risk: updated systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2020;10:1006. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01006>
19. Wei F, Chen W, Lin X. Night-shift work, breast cancer incidence, and all-cause mortality: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath.* 2022;26(4):1509–1526. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02523-9>
20. Cai C, Vandermeer B, Khurana R, et al. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):563–576. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.051>
21. Stenger S, Grasshoff H, Hundt J, et al. Potential effects of shift work on skin autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;13:1000951. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1000951>
22. Night shift work. IARC Working Group on the identification of carcinogenic hazards to humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020.
23. Niedhammer I, Coutrot T, Geoffroy-Perez B, et al. Shift and Night Work and All-Cause and Cause-Specific Mortality: Prospective Results From the STRESSJEM Study. *J Biol Rhythms.* 2022;37(3):249–259. doi: <https://doi.org/10.1177/07487304221092103>
24. Szkiela M, Kusideł E, Makowiec-Dąbrowska T, et al. How the Intensity of Night Shift Work Affects Breast Cancer Risk. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):4570. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18094570>
25. Hong J, He Y, Fu R, et al. The relationship between night shift work and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Open Med (Wars).* 2022;17(1):712–731. doi: <https://doi.org/10.1515/med-2022-0470>
26. Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, et al. Night-shift work and breast cancer — A systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health.* 2013;39(5):431–447. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3371>
27. Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(4):369–379. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0368-x>
28. Su F, Huang D, Wang H, et al. Associations of shift work and night work with risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Sleep Med.* 2021;86:90–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.08.017>
29. Li M, Huang JT, Tan Y, et al. Shift work and risk of stroke: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;214:370–373. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.052>
30. Jørgensen JT, Karlsen S, Stayner L, et al. Shift work and overall and cause-specific mortality in the Danish nurse cohort. *Scand J Work Environ Health.* 2017;43(2):117–26. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3612>
31. Bigert C, Kader M, Andersson T, et al. Night and shift work and incidence of cerebrovascular disease — a prospective cohort study of healthcare employees in Stockholm. *Scand J Work Environ Health.* 2022;48(1):31–34. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3986>
32. Kader M, Selander J, Andersson T, et al. Night and shift work characteristics and incident ischemic heart disease and atrial fibrillation among healthcare employees — a prospective cohort study. *Scand J Work Environ Health.* 2022;48(7):520–529. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.4045>
33. Åkerstedt T, Narusyte J, Svedberg P. Night work, mortality, and the link to occupational group and sex. *Scand J Work Environ Health.* 2020;46(5):508–515. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3892>
34. Eriksson HP, Söderberg M, Neitzel RL, et al. Cardiovascular mortality in a Swedish cohort of female industrial workers exposed to noise and shift work. *Int Arch Occup Environ Health.* 2021;94(2):285–293. doi: <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01574-x>
35. Cheng M, He H, Wang D, et al. Shift work and ischaemic heart disease: meta-analysis and dose-response relationship. *Occup Med.* 2019;69(3):182–188. doi: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqz020>
36. Wang N, Sun Y, Zhang H, et al. Long-term night shift work is associated with the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(40):4180–4188. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab505>
37. Hermansson J, Bøggild H, Hallqvist J, et al. Interaction between Shift Work and Established Coronary Risk Factors. *Int J Occup Environ Med.* 2019;10(2):57–65. doi: <https://doi.org/10.15171/ijoem.2019.1466>
38. Havakuk O, Zukerman N, Flint N, et al. Shift Work and the Risk of Coronary Artery Disease: A Cardiac Computed Tomography Angiography Study. *Cardiology.* 2018;139(1):11–16. doi: <https://doi.org/10.1159/000481088>
39. Rivera AS, Akanbi M, O’Dwyer LC, McHugh M. Shift work and long work hours and their association with chronic health conditions: A systematic review of systematic reviews with meta-analyses. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231037. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231037>
40. Wang D, Ruan W, Chen Z, et al. Shift work and risk of cardiovascular disease morbidity and mortality: A dose-response meta-analysis

- of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(12):1293–1302. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487318783892>
41. Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, et al. Association between rotating night shift work and risk of coronary heart disease among women. *JAMA.* 2016;315(16):1726–1734. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4454>
42. Li Q, Li R, Zhang S, et al. Occupational physical activity and new-onset hypertension: a nationwide cohort study in China. *Hypertension* 2021;78(1):220–229. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17281>
43. Zhu JL, Liu MY, Qin QR, et al. Association between Night Shift and Hypertension: A Cross-Sectional Study in Chinese Adults. *J Occup Environ Med.* 2023;65(2):e36–e42. doi: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002749>
44. Dicom AR, Huang X, Hilal S. Association between Shift Work Schedules and Cardiovascular Events in a Multi-Ethnic Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2047. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20032047>
45. Gamboa Madeira S, Fernandes C, Paiva T, et al. The Impact of Different Types of Shift Work on Blood Pressure and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(13):6738. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18136738>
46. Boini S, Bourgard E, Ferrières J, et al. What do we know about the effect of night-shift work on cardiovascular risk factors? An umbrella review. *Front Public Health.* 2022;10:1034195. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1034195>
47. Цфасман А.З., Алпаев Д.В. *Циркадная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни (работе в ночное время).* — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Репроцентр М, 2011. — 143 с. [Tsfasman AZ, Alpaev DV. *Cirkadnaya ritmika arterial'nogo davleniya pri izmenennom sutochnom ritme zhizni (rabote v nochnoe vremya).* 2 izd., ispr. i dop. M.: Reprocentr M; 2011. 143 s. (In Russ.)]
48. Горохова С.Г., Атьков О.Ю. *Основы профессиональной кардиологии. Сердечно-сосудистые заболевания при трудовой деятельности.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 344 с. [Gorokhova SG, Atkov OYu. *Osnovy professional'noj kardiologii. Serdechno-sosudistye zabolevaniya pri trudovoj deyatel'nosti.* M.: GEOTAR-Media; 2022. 344 s. (In Russ.)]
49. Kervezee L, Kosmadopoulos A, Boivin DB. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: The role of circadian disruption and sleep disturbances. *Eur J Neurosci.* 2020;51(1):396–412. doi: <https://doi.org/10.1111/ejn.14216>
50. Vetter C, Dashti HS, Lane JM, et al. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care.* 2018;41(4):762–769. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1933>
51. Docimo A, Verde L, Barrea L, et al. Type 2 Diabetes: Also a “Clock Matter”? *Nutrients.* 2023;15(6):1427. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15061427>
52. Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, et al. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J Occup Environ Med.* 2006;48(5):455–461. doi: <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000214355.69182.5a>
53. Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit. Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective. Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety; Administración Nacional de la Seguridad Social. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2011SA0088Ra.pdf>
54. Roenneberg T, Mewes M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol.* 2016;26(10):R432–443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>
55. Gibson M. A systematic review of the relationship between night shift work and oxidative stress. *Chronobiol Int.* 2022;39(2):285–298. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.1989446>
56. Hung AY, Chien LC, Lin RT. Association between shift rotation and 30-year Framingham risk of cardiovascular disease among male workers in a medium-sized manufacturing factory. *Ind Health.* 2023;61(1):14–23. doi: <https://doi.org/10.2486/indhealth.2021-0278>
57. Luckhaupt SE, Tak S, Calvert GM. The prevalence of short sleep duration by industry and occupation in the National Health Interview Survey. *Sleep.* 2010;33(2):149–59. doi: [10.1093/sleep/33.2.149](https://doi.org/10.1093/sleep/33.2.149)
58. Bosler O, Girardet C, Franc JL, et al. Structural plasticity of the circadian timing system. An overview from flies to mammals. *Front Neuroendocrinol.* 2015;38:50–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.02.001>
59. Muraro NI, Pérez N, Ceriani MF. The circadian system: plasticity at many levels. *Neuroscience.* 2013;247:280–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.05.036>
60. Oostra V, Saastamoinen M, Zwaan BJ, et al. Strong phenotypic plasticity limits potential for evolutionary responses to climate change. *Nat Commun.* 2018;9(1):1005. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03384-9>
61. Kervezee L, Cuesta M, Cermakian N, Boivin DB. Simulated night shift work induces circadian misalignment of the human peripheral blood mononuclear cell transcriptome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(21):5540–5545. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1720719115>
62. Holmer BJ, Lapierre SS, Jake-Schoffman DE, et al. Effects of sleep deprivation on endothelial function in adult humans: a systematic review. *Geroscience.* 2021;43(1):137–158. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00312-y>
63. Burns AC, Saxena R, Vetter C, et al. Time spent in outdoor light is associated with mood, sleep, and circadian rhythm-related outcomes: A cross-sectional and longitudinal study in over 400,000 UK Biobank participants. *J Affect Disord.* 2021;295:347–352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.056>
64. Sumova A, Sladek M, Polidarova L, et al. Circadian system from conception till adulthood. *Prog Brain Res.* 2012;199:83–103. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59427-3.00005-8>
65. Xie Y, Tang Q, Chen G, et al. New Insights into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. *Front Physiol.* 2019;10:682. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00682>
66. Manoogian ENC, Zadourian A, Lo HC, et al. Feasibility of time-restricted eating and impacts on cardiometabolic health in 24-h shift workers: The Healthy Heroes randomized control trial. *Cell Metab.* 2022;34(10):1442–1456.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.08.018>
67. Senesi P, Ferrulli A, Luzi L, et al. Chrono-communication and cardiometabolic health: The intrinsic relationship and therapeutic nutritional promises. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:975509. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.975509>
68. Costa G, Tommasi E, Giovannini L, et al. Shiftwork Organization. 2020. In: Donaldson L, Ricciardi W, Sheridan S, Tartaglia R (eds). *Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2021. Ch. 29.
69. Storemark SS, Fossum IN, Bjorvatn B, et al. Personality factors predict sleep-related shift work tolerance in different shifts at 2-year follow-up: a prospective study. *BMJ Open.* 2013;3(11):e003696. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003696>
70. Degenfellner J, Schernhammer E. Shift work tolerance. *Occup Med (Lond).* 2021;71(9):404–413. doi: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqab138>
71. Bhar D, Bagepally BS, Balachandrar R. Association between chronotype and cardio-vascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2022;5:101–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101108>
72. Sládek M, Klusáček J, Hamplová D, et al. Population-representative study reveals cardiovascular and metabolic disease biomarkers associated with misaligned sleep schedules. *Sleep.* 2023;46(6):zsad037. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad037>

73. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, et al. Breast cancer risk and night shift work in a case-control study in a Spanish population. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(9):867–878. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0073-y>
74. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer.* 2015;137(5):1147–1157. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.29400>
75. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, et al. Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control.* 2016;27(11):1361–1370. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0815-5>
76. Cao XM, Kang WD, Xia TH, et al. High expression of the circadian clock gene NPAS2 is associated with progression and poor prognosis of gastric cancer: A single-center study. *World J Gastroenterol.* 2023;29(23):3645–3657. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i23.3645>
77. Tan X, Ciuculete DM, Schiöth HB, et al. Associations between chronotype, MTNR1B genotype and risk of type 2 diabetes in UK Biobank. *Intern Med.* 2020;287(2):189–196. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12994>
78. Dashti HS, Vetter C, Lane JM, et al. Assessment of MTNR1B Type 2 Diabetes Genetic Risk Modification by Shift Work and Morningness-Eveningness Preference in the UK Biobank. *Diabetes.* 2020;69(2):259–266. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-0606>
79. Иванов В.П., Иванова Н.В., Полоников А.В. *Медицинская экология: учебник для медицинских вузов / под общ. ред. В.П. Иванова.* — СПб.: СпецЛит, 2012. — 320 с. [Ivanov VP, Ivanova NV, Polonikov AV. *Medicinskaya ekologiya: uchebnik dlya medicinskih vuzov / pod obshch. red. V.P. Ivanova.* Saint Petersburg: SpecLit; 2012. 320 s. (In Russ.)]
80. Beres LK, Simbeza S, Holmes CB, et al. Human-centered design lessons for implementation science: improving the implementation of a patient-centered care intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;82(Suppl 3(3)):S230–S243. doi: <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002216>
81. Wu QJ, Sun H, Wen ZY, et al. Shift work and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of epidemiological studies. *J Clin Sleep Med.* 2022;18(2):653–662. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9642>

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Горохова Светлана Георгиевна**, д.м.н., профессор [Svetlana G. Gorokhova, MD, PhD, Professor];  
адрес: 25993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2 bldg 1 Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russia];  
e-mail: [cafedra2004@mail.ru](mailto:cafedra2004@mail.ru), SPIN-код: 1272-5072, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7087-8140>

**Атьков Олег Юрьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [Oleg Yu. Atkov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [AtkovOYU@rmapo.ru](mailto:AtkovOYU@rmapo.ru), ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5211-2560>

Г.Р. Бикбавова<sup>1</sup>, М.А. Ливзан<sup>1</sup>, О.М. Драпкина<sup>2</sup>,  
Н.С. Лисютенко<sup>1</sup>, А.Е. Романюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,  
Москва, Российская Федерация

# Саркопения и динапения у больных язвенным колитом (кросс-секционное обсервационное исследование)

**Обоснование.** Саркопения — это генерализованное, прогрессирующее снижение массы скелетных мышц, силы и работоспособности, ведущее к снижению качества жизни, повышенному риску падений, госпитализации и смертности. Первичная саркопения является следствием возрастных изменений мышечной ткани. В определенных случаях саркопения развивается вторично, как следствие заболеваний, в числе которых язвенный колит (ЯК), что связано с системным воспалительным процессом, синдромом мальабсорбции, ограничением физической активности пациентов и дефицитом нутриентов. Для обозначения снижения мышечной силы предложено использовать термин «динапения» или «вероятная саркопения». Исследования продемонстрировали, что мышечная сила является более значимым маркером в отношении прогнозирования неблагоприятных исходов, поскольку ее измерение более применимо с практической точки зрения, в то время как измерять мышечную массу технически сложно. **Цель исследования** — для повышения эффективности диагностики динапии оценить распространенность и факторы риска ее формирования у больных ЯК. **Методы.** В одноцентровое, обсервационное кросс-секционное исследование включено 80 больных ЯК. Для выявления факторов, ассоциированных с развитием динапии, пациенты с динапией были сопоставлены с пациентами без динапии. Исследуемые параметры у больных: пол, возраст, индекс массы тела, особенности течения заболевания, проводимое лечение, сопутствующая патология, особенности питания, нутритивная недостаточность, синдром мальабсорбции, вредные привычки, психологический стресс и продолжительность сна, физическая активность, лабораторные показатели воспаления, миокино-адипокиновый профиль. Статистические показатели вычислены при помощи программы Statistica 10.0.1011.0. **Результаты.** Динапия присутствует у 32,5% больных ЯК. К факторам риска формирования динапии у больных ЯК относятся женский пол ( $p = 0,0003$ ), нутритивная недостаточность ( $p = 0,021$ ), низкая физическая активность ( $p = 0,010$ ), искусственное вскармливание в младенчестве ( $p = 0,024$ ), воспаление, а именно С-реактивный белок, аутоантитела класса G против двуспиральной ДНК ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,002$  соответственно). Больные ЯК с динапией значимо чаще давали положительный ответ на вопрос анкеты «Вызывает ли повседневная деятельность у Вас большое напряжение?» ( $p = 0,048$ ). В группе больных ЯК с динапией уровень кортизола в вечерней слюне был значимо выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,005$ ). **Заключение.** Динапия и ЯК являются многофакторными состояниями с общими механизмами развития, которые способныотягощать течение друг друга. Проведение динамометрии не представляет технической сложности и оправдано с экономической точки зрения. Своевременно выявленная динапия и ее коррекция позволят дополнительно воздействовать на механизмы патогенеза ЯК с целью улучшения качества жизни и прогноза пациентов.

**Ключевые слова:** саркопения, язвенный колит, динапия

**Для цитирования:** Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Драпкина О.М., Лисютенко Н.С., Романюк А.Е. Саркопения и динапия у больных язвенным колитом (кросс-секционное обсервационное исследование). Вестник РАМН. 2024;79(2):112–122. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17389>

## Обоснование

Саркопения рассматривается как ассоциированное с возрастом прогрессирующее состояние, которое характеризуется нарушением функции скелетных мышц, снижением их силы и массы и сопровождается повышенным риском падений, переломов, госпитализации и смертности. Изначально саркопения определялась исключительно как потеря мышечной массы и рассматривалась в контексте возрастного ухудшения работы всех физиологических систем, но с годами стало понятно, что она может развиваться вторично, как следствие хронических и острых патологических состояний, и представляет собой снижение не только массы мышц, но и их силы и функции [1]. Необходимо отметить, что общепринятых диагностических критериев саркопении пока не существует, их разработкой занимается несколько междуна-

родных рабочих групп [1–3]. Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) провела в 2018 г. второе совещание [1]. За период с первой встречи в 2010 г. ученые детально изучили многие аспекты этой проблемы и пришли к заключению, что вероятная саркопения констатируется при выявлении низкой мышечной силы, подтвержденная саркопения устанавливается на основании снижения силы и массы мышц. Если у пациента в дополнение к указанным критериям имеется низкая физическая работоспособность, то саркопения считается тяжелой. Фонд Национального института здоровья, учрежденный Конгрессом США, для снижения мышечной силы предлагает использовать термин «динапия» [2, 4]. Исследования продемонстрировали, что при сравнении значимости мышечной силы и мышечной массы перво-степенной является своевременная диагностика динапии [5], потому что ее измерение более применимо

с практической точки зрения, в то время как измерять массу мышц технически сложно. Кроме того, мышечная сила выступает более значимым маркером в отношении прогнозирования неблагоприятных исходов больных [6, 7]. Однако по мере совершенствования инструментов и методов оценки количественных характеристик мышечной массы практическая значимость этой характеристики, вероятно, будет увеличиваться.

В развитии как первичной, так и вторичной саркопении принимают участие следующие механизмы: мальнутриция, гиподинамия, системные воспалительные реакции, синдром мальабсорбции и прием медикаментов [8]. Все указанные факторы взаимосвязаны и, вероятно, усугубляют действие друг друга. Также они играют ключевую роль и в патогенезе язвенного колита (ЯК). В метаанализе E. Ryan et al. продемонстрировано, что 36,7% больных ЯК имеют саркопению [9]. В 2015 г. эксперты программы выбора терапевтических мишеней при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) (STRIDE-I) утвердили положения, определяющие терапевтические цели и конечные точки в алгоритме лечения, и назвали предложенную концепцию “treat to target” [10]. В 2021 г. появились рекомендации STRIDE-II [11], в которых предложено рассматривать клинический ответ, снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) и фекального кальпротектина в качестве промежуточной цели, а в качестве долгосрочной цели — ориентироваться не только на эндоскопическую ремиссию, но и на восстановление качества жизни и отсутствие инвалидности у больных ВЗК. Анализ имеющихся литературных данных позволяет утверждать, что саркопения выступает в роли независимого предиктора оперативного вмешательства у больных ВЗК, ассоциирована с высокой активностью заболевания

и с большей частотой послеоперационных осложнений, а также является маркером, свидетельствующим о необходимости эскалации терапии [12–14]. Таким образом, очевидно, что эффекты, ассоциированные с саркопенией и динапенией, негативно влияют как на качество жизни больных ЯК, так и на отдаленные результаты. Для снижения неблагоприятных последствий динапении необходимо выяснить, какие именно предрасполагающие факторы приводят к ее появлению.

**Цель исследования** — для повышения эффективности диагностики динапении оценить распространенность и факторы риска ее формирования у больных ЯК.

## Методы

### Дизайн исследования

Одноцентровое, обсервационное кросс-секционное исследование.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- наличие диагностированного заболевания «ЯК»,
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

#### Критерии исключения:

- участие в клиническом исследовании незарегистрированных лекарственных препаратов;
- возраст моложе 18 лет;
- беременность;
- профессиональные занятия спортом;
- наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата и системных заболеваний соединительной ткани.

113

G.R. Bikbavova<sup>1</sup>, M.A. Livzan<sup>1</sup>, O.M. Drapkina<sup>2</sup>, N.S. Lisyutenko<sup>1</sup>, A.E. Romanyuk<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

## Sarcopenia and Dinapenia in Patients with Ulcerative Colitis (Cross-Sectional Observational Study)

**Background.** Sarcopenia is a generalised, progressive decline in skeletal muscle mass, strength and performance leading to reduced quality of life, increased risk of falls, hospitalisation and mortality. Primary sarcopenia results from age-related changes in muscle tissue. In certain cases, sarcopenia develops secondary as a consequence of diseases including ulcerative colitis (UC), which is associated with a systemic inflammatory process, malabsorption syndrome, restriction of patients' physical activity and nutrient deficiencies. The term “dynapenia” or “probable sarcopenia” has been proposed to describe the decrease in muscle strength. Studies have demonstrated that muscle strength is a more relevant marker for predicting adverse outcomes because its measurement is more practical, whereas muscle mass is technically difficult to measure. **Aims** — to increase the effectiveness of the diagnosis of dinapenia, to assess the prevalence and risk factors of its formation in patients with UC. **Methods.** A single-centre, observational cross-sectional study included 80 UC patients. To identify factors associated with the development of dinapenia, patients with dinapenia were compared with patients without dinapenia. The investigated parameters in patients: sex, age, body mass index, peculiarities of the course of the disease, ongoing treatment, concomitant pathology, peculiarities of nutrition, nutritional deficiency, malabsorption syndrome, bad habits, psychological stress and sleep duration, physical activity, laboratory indicators of inflammation, myokine-adipokine profile. Statistical parameters were calculated using Statistica 10.0.1011.0 programme. **Results.** Dinapenia is present in 32.5% of UC patients. Risk factors for the formation of dinapenia in UC patients include female sex ( $p = 0.0003$ ); nutritional insufficiency ( $p = 0.021$ ); low physical activity ( $p = 0.010$ ); artificial feeding in infancy ( $p = 0.024$ ); inflammation, namely C-reactive protein, autoantibodies of class G against double-stranded DNA ( $p = 0.006$ ;  $p = 0.002$  respectively). Patients with UC with dinapenia significantly more often gave a positive answer to the questionnaire question “Does daily activity cause you a lot of stress?” ( $p = 0.048$ ). In the group of UC patients with dinapenia, the level of cortisol in evening saliva was significantly higher than in the comparison group ( $p = 0.005$ ). **Conclusions.** Sarcopenia and UC are multifactorial conditions with common developmental mechanisms that can burden each other. Dynamometry is not technically difficult and is justified from an economic point of view. The timely detection of dinapenia and its correction will additionally affect the mechanisms of UC pathogenesis in order to improve the quality of life and prognosis of patients.

**Keywords:** sarcopenia, ulcerative colitis, dinapenia

**For citation:** Bikbavova GR, Livzan MA, Drapkina OM, Lisyutenko NS, Romanyuk AE. Sarcopenia and Dinapenia in Patients with Ulcerative Colitis (Cross-Sectional Observational Study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):112–122. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17389>

Условия проведения

Исследование проведено на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» (клиническая база кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОМГМУ МЗ РФ) и на базе Академического медицинского центра ФГБОУ ВО ОМГМУ МЗ РФ.

Продолжительность исследования

В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся амбулаторно у гастроэнтеролога вышеуказанных лечебных учреждений в 2020–2023 гг.

Описание медицинского вмешательства

Исследование является наблюдательным и не подразумевает дополнительных медицинских вмешательств.

Исходы исследования

Основной исход, оцениваемый в данном исследовании, — развитие динапении у пациентов с ЯК.

Анализ в подгруппах

В зависимости от наличия или отсутствия динапении все участники исследования были разделены на две группы: 26 пациентов с динапенией (32,5%) и 54 (67,5%) — с нормальной силой кистевого хвата. Для выявления факторов, ассоциированных с развитием динапении, пациенты с динапенией были сопоставлены с пациентами без динапении по параметрам, приведенным в табл. 1.

Методы регистрации исходов

Наличие либо отсутствие динапении у пациентов определялось при помощи динамометрии. Динапенией

Таблица 1. Исследуемые параметры у больных язвенным колитом

| Исследуемый параметр                     | Переменные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Общая характеристика пациентов           | Пол, возраст на момент исследования, индекс массы тела (рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост (м <sup>2</sup> ). Для интерпретации полученных значений ИМТ использовалась классификация ВОЗ (2004 г.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Особенности течения заболевания          | Возраст начала заболевания, характер течения заболевания, локализация поражения, вид атаки, время с момента появления первых симптомов заболевания до установления диагноза                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Лечение заболевания                      | Применение глюкокортикостероидов, гормональная зависимость, гормональная резистентность, применение генно-инженерных биологических препаратов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Сопутствующая патология                  | Хронический панкреатит, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет 1 и 2 типов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Особенности питания [16]                 | Вид вскармливания в младенчестве, количество и кратность употребления овощей, фруктов, мяса, продуктов фаст-фуда, сладких газированных напитков, чая и кофе с сахаром                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нутритивная недостаточность [17, 18]     | Саскачеванский опросник SaskIBD-NR Tool:<br>1. «Испытывали ли Вы тошноту, рвоту, диарею или плохой аппетит в течение более двух недель?».<br>2. «Похудели ли Вы за последний месяц без особых усилий? Если да, то насколько Вы похудели?».<br>3. «Вы плохо питались из-за снижения аппетита?».<br>4. «Ограничивали ли Вы какие-либо продукты или группы продуктов питания?».<br>Опросник NS-IBD 2021 г.: индекс массы тела, непреднамеренное снижение веса, хроническая диарея или илеостома, другие гастроинтестинальные симптомы, предшествующие оперативные вмешательства в связи с ВЗК                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Синдром мальабсорбции                    | Альбумин, гемоглобин, потеря массы тела в динамике                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Вредные привычки [16]                    | Количество, кратность и тип алкогольных напитков, среднее количество этанола, употребляемое в сутки (в г/день). Продолжительность курения, среднее количество сигарет в день, факт отказа от курения, пассивное курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Психоэмоциональный стресс и сон [19, 20] | «Насколько Вы согласны с каждым из перечисленных утверждений?». Респондентам предлагалось выбрать один из вариантов ответа (да, скорее да, скорее нет, нет).<br>Пожалуй, я человек нервный.<br>Я очень беспокоюсь о своей работе.<br>Я часто ощущаю нервное напряжение.<br>Моя повседневная деятельность вызывает большое напряжение.<br>Общаясь с людьми, я часто ощущаю нервное напряжение.<br>К концу дня я совершенно истощен физически и психически.<br>В моей семье часто возникают напряженные отношения.<br>«Испытывали ли Вы чувство напряженности, стресса или сильной подавленности до появления первых симптомов заболевания?» (не испытывал; в какой-то степени да, но не более чем другие; да, больше, чем обычно; да, у меня почти невыносимая жизнь; не знаю).<br>Уточнялись время отхода ко сну и продолжительность сна, уровень кортизола в слюне в утренние и вечерние часы |
| Физическая активность                    | Продолжительность занятий физкультурой и спортом, продолжительность работы в саду и огороде в весенне-осенний промежуток времени                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Лабораторные показатели воспаления       | СРБ, фактор некроза опухоли-α                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Миокино-адипокиновый профиль             | Интерлейкин (ИЛ)-6, адипонектин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

считалась сила кистевого хвата, изменяемая в Ньютонах: менее 16 Н — у женщин, 27 Н — у мужчин [1].

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол заседания № 97 от 12 октября 2017 г.).

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Размер выборки предварительно не рассчитывался.

**Методы статистического анализа данных.** Статистический анализ выполнен в программном пакете StatSoft Statistica для Windows 11. Статистические методы: для описания количественных признаков с нормальным распределением рассчитывались среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего; для описания количественных признаков с альтернативным распределением — медиана ( $Me$ ), верхний и нижний квартили ( $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ). Для описания частоты встречаемости бинарного признака рассчитывались доля и стандартная ошибка доли. Для сравнения групп по количественному признаку рассчитывался критерий Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применялись  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера, двусторонний вариант.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследование включено 80 пациентов с ЯК. Установление диагноза, ведение и лечение больных осуществлялось согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК [15]. Участники исследования дали письменное информированное согласие, после чего были проведены опрос методом активного анкетирования, осмотр, включая измерение артериального давления, роста, массы тела и динамометрию. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост ( $m^2$ ). Для интерпретации полученных значений ИМТ использовалась классификация ВОЗ 2004 г. Всем пациентам было проведено лабораторное обследование.

Средний возраст пациентов составил 40,7 года ( $SE = 1,390$ ), из них: 45 женщин, средний возраст — 39,3 года ( $SE = 1,868$ ); 35 мужчин, средний возраст — 42,4 года ( $SE = 4,071$ ). Острое течение ЯК наблюдалось у 16 (20%  $\pm$  0,045) пациентов, хроническое рецидивирующее течение — у 45 (56%  $\pm$  0,055) больных, 19 (24%  $\pm$  0,055) пациентов имели хроническое непрерывное течение. Избыточная масса тела и ожирение у больных ЯК, по данным нашего исследования, отмечается у 46  $\pm$  0,056% больных. Значимых различий в группах больных ЯК с динапенией и без нее по ИМТ ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,856), а также по уровню адипонектина ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,274) нами не выявлено. Демографическая и клиническая характеристика пациентов в зависимости от статуса динапении приведена в табл. 2.

### Основные результаты исследования

Как видно из данных табл. 2, динапения значимо чаще встречалась у женщин, больных ЯК ( $p$  для  $\chi^2 = 0,00039$ ), медиана возраста больных ЯК с динапенией — 35 лет ( $P_{25} = 32$ ;  $P_{75} = 51$ ).

**Особенности питания, нутритивная недостаточность.** Значимых различий по частоте и количеству употребления фруктов ( $p$  для критерия Манна–Уитни — соответственно 0,286 и 0,571), овощей ( $p$  для критерия Манна–Уитни — соответственно 0,743 и 0,837), мяса ( $p$  для критерия Манна–Уитни — соответственно 0,428 и 0,061), частоте употребления жареной пищи ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,876), фаст-фуда ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,737), сладких газированных напитков ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,621), а также кофе и чая с сахаром ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,372) в исследуемых группах выявлено не было.

Риск мальнотриции по данным Саскачеванского опросника для скрининга нутритивной недостаточности у больных ВЗК (SaskIBD-NR Tool) и Нового инструмента скрининга питания при ВЗК-2021 (NS-IBD 2021) среди больных варьировал соответственно от 0 до 9 и от 0 до 7 баллов (табл. 3).

По данным опросника SaskIBD-NR Tool, нутритивная недостаточность значимо чаще наблюдалась у больных ЯК с динапенией ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,02) (рис. 1).

Распределение больных ЯК по степени риска нутритивной недостаточности по данным опросника SaskIBD-NR Tool представлено на рис. 2. Среди больных ЯК, страдающих динапенией, наблюдалось выраженное преобладание доли пациентов с высоким риском нутритивной недостаточности.

При сборе анамнеза установлено, что из 80 обследованных пациентов на искусственном вскармливании в младенчестве находились 10 человек, у 7 из них наблюдалась динапения. Динапения значимо чаще встречалась у больных ЯК, находящихся в младенчестве на искусственном вскармливании ( $p = 0,024$ ).

**Психологический стресс.** По данным используемого опросника для выявления психологического стресса на утверждение «Пожалуй, я человек нервный» 60  $\pm$  0,055% респондентов ответили положительно. 68  $\pm$  0,052% больных ЯК очень беспокоились о своей работе, повседневная деятельность вызывала большое напряжение у 35  $\pm$  0,053% опрошенных, часто ощущали нервное напряжение 68  $\pm$  0,052%, при общении с людьми у 19  $\pm$  0,044% возникало ощущение нервного напряжения, физическое и психическое истощение к концу рабочего дня — в 29  $\pm$  0,051% случаев, при этом напряженные отношения в семье отмечались лишь у 18  $\pm$  0,043% больных ЯК.

При сравнении групп в зависимости от наличия или отсутствия динапении значимые различия отмечались по критерию «Повседневная деятельность вызывает большое напряжение», что чаще встречалось в группе больных с динапенией ( $p$  для двустороннего критерия Фишера 0,048).

У больных ЯК был исследован уровень кортизола в слюне утром и вечером. В группе больных ЯК с динапенией уровень кортизола в вечерней слюне был значимо выше, чем в группе больных ЯК без динапении ( $p = 0,005$ ) (рис. 3). При этом на уровень кортизола не влиял прием препаратов из группы глюкокортикостероидов, которые назначались пациентам в разных формах в зависимости от степени тяжести и локализации заболевания.

Продолжительность сна и время отхода ко сну не влияли на возникновение динапении у больных ЯК ( $p = 0,548$ ;  $p = 0,546$ ).

**Сопутствующая патология.** У больных ЯК с динапенией и без нее значимых различий по сопутствующей патологии не выявлено (табл. 4).

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика больных язвенным колитом в зависимости от статуса динапении (*n* = 80)

| Характеристика                                                       | Больные язвенным колитом                                                         |                                                                                | <i>p</i>                                    |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                      | с динапенией ( <i>N</i> = 26)                                                    | без динапении ( <i>N</i> = 54)                                                 |                                             |
| Пол (М/Ж)                                                            | М – 4<br>Ж – 22                                                                  | М – 31<br>Ж – 23                                                               | $\chi^2$ Пирсона 12,593; <i>p</i> = 0,0003  |
| Возраст, годы                                                        | <i>Me</i> = 35 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 32; <i>P</i> <sub>75</sub> = 51)       | <i>Me</i> = 41 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 34; <i>P</i> <sub>75</sub> = 52)     | <i>p</i> критерий Манна–Уитни 0,237         |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                                 | <i>Me</i> = 25,6 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 20,0; <i>P</i> <sub>75</sub> = 29,0) | <i>Me</i> = 24 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 21,5; <i>P</i> <sub>75</sub> = 28,4) | <i>p</i> критерий Манна–Уитни 0,856         |
| Время от появления симптомов до установления диагноза, мес           | <i>Me</i> = 6,0 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 3,0; <i>P</i> <sub>75</sub> = 12,0)   | <i>Me</i> = 4,0 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 1,5; <i>P</i> <sub>75</sub> = 12,0) | <i>p</i> критерий Манна–Уитни 0,237         |
| Ремиссия, <i>n</i>                                                   | 2                                                                                | 4                                                                              | $\chi^2$ Пирсона 1,392; <i>p</i> = 0,707    |
| Легкая атака, <i>n</i>                                               | 4                                                                                | 14                                                                             |                                             |
| Среднетяжелая атака, <i>n</i>                                        | 12                                                                               | 24                                                                             |                                             |
| Тяжелая атака, <i>n</i>                                              | 8                                                                                | 12                                                                             |                                             |
| Проктит, <i>n</i>                                                    | 8                                                                                | 21                                                                             | $\chi^2$ Пирсона 1,576; <i>p</i> = 0,454    |
| Левостороннее поражение, <i>n</i>                                    | 1                                                                                | 5                                                                              |                                             |
| Тотальное поражение, <i>n</i>                                        | 17                                                                               | 28                                                                             |                                             |
| Лечение генно-модифицированными биологическими препаратами, <i>n</i> | 2                                                                                | 9                                                                              | <i>p</i> двусторонний критерий Фишера 0,487 |
| Оперативное лечение, <i>n</i>                                        | 1                                                                                | 1                                                                              | <i>p</i> двусторонний критерий Фишера 0,547 |
| Гормональная резистентность, <i>n</i>                                | 2                                                                                | 2                                                                              | <i>p</i> двусторонний критерий Фишера 0,592 |
| Гормональная зависимость, <i>n</i>                                   | 3                                                                                | 12                                                                             | <i>p</i> двусторонний критерий Фишера 0,362 |

**Физическая активность.** Чем больше часов в неделю пациенты с ЯК занимались физкультурой, тем реже у них наблюдалась динапения (*p* для критерия Манна–Уитни 0,010).

**Вредные привычки.** Вредные привычки также оказывают значительное влияние на снижение мышечной

силы [21]. На момент анкетирования 10 (12 ± 0,036%) пациентов — активные курильщики, 36 (45 ± 0,056%) пациентов курили в прошлом и отказались от курения на момент анкетирования, 34 (43 ± 0,055%) никогда не курили. Индекс курильщика у больных ЯК составил в среднем 12,415 пачка/лет (*SE* = 5,076). Таким образом, на момент

Таблица 3. Риск нутритивной недостаточности у больных язвенным колитом, по данным опросников SaskIBD-NR Tool и NS-IBD 2021

| Опросник                                | Больные язвенным колитом                                                       |                                                                               | <i>p</i> (критерий Манна–Уитни) |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                         | с динапенией ( <i>N</i> = 26)                                                  | без динапении ( <i>N</i> = 54)                                                |                                 |
| Саскачеванский опросник SaskIBD-NR Tool | <i>Me</i> = 5,0 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 3,0; <i>P</i> <sub>75</sub> = 7,25) | <i>Me</i> = 3,0 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 2,0; <i>P</i> <sub>75</sub> = 5,0) | 0,020                           |
| NS-IBD 2021 г.                          | <i>Me</i> = 2,0 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 0; <i>P</i> <sub>75</sub> = 4,0)    | <i>Me</i> = 1,0 ( <i>P</i> <sub>25</sub> = 0; <i>P</i> <sub>75</sub> = 2,0)   | 0,122                           |

Таблица 4. Распространенность сопутствующей патологии среди пациентов с язвенным колитом в зависимости от статуса динапении, *n*

| Сопутствующая патология              | Больные язвенным колитом      |                                | <i>p</i> (двусторонний критерий Фишера) |
|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|
|                                      | с динапенией ( <i>N</i> = 26) | без динапении ( <i>N</i> = 54) |                                         |
| Хронический панкреатит               | 6                             | 16                             | 0,6                                     |
| Неалкогольная жировая болезнь печени | 3                             | 22                             | 1,0                                     |
| Артериальная гипертензия             | 5                             | 12                             | 1,0                                     |
| ИБС                                  | 1                             | 3                              | 1,0                                     |
| Сахарный диабет:<br>1 тип            | 1                             | 1                              | 0,547                                   |
| 2 тип                                | 1                             | 1                              | 0,547                                   |

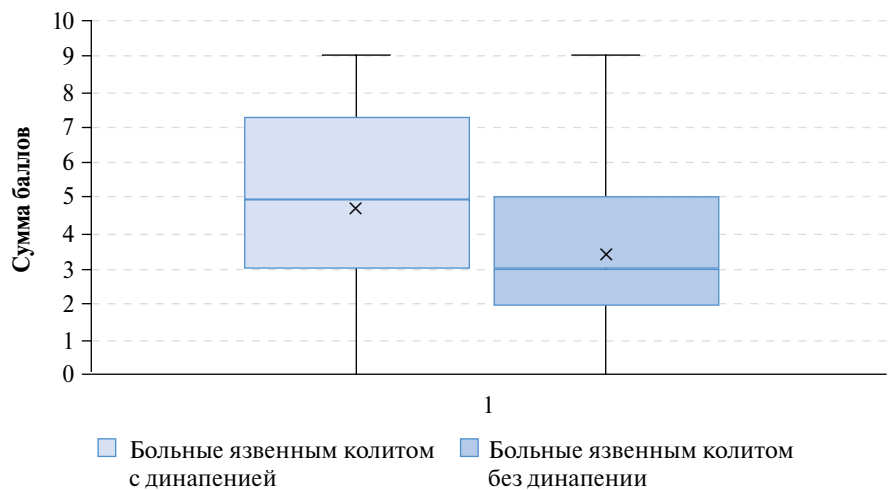


Рис. 1. Нутритивная недостаточность у больных язвенным колитом с и без динапении, по данным опросника SaskIBD-NR Tool

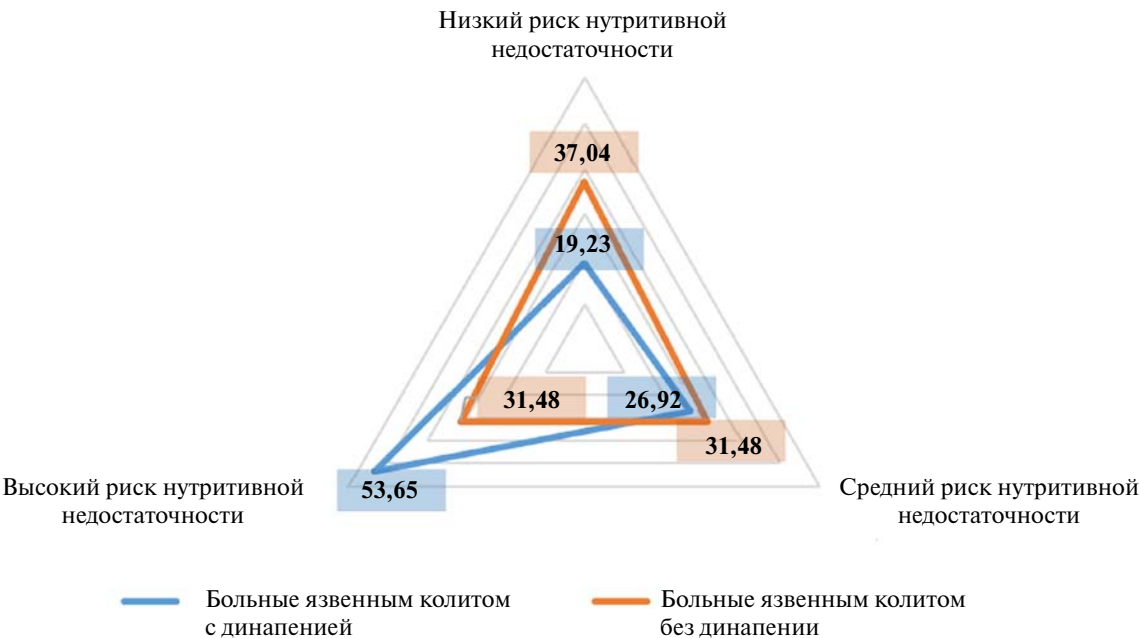


Рис. 2. Распределение участников исследования по степени риска нутритивной недостаточности, по данным опросника SaskIBD-NR Tool, %

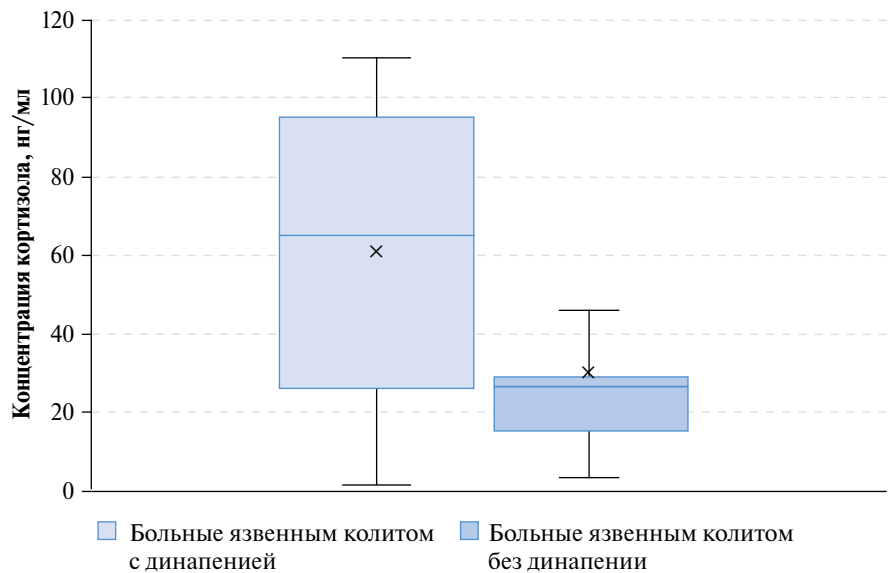


Рис. 3. Уровень вечернего кортизола у больных язвенным колитом с и без динапении

Таблица 5. Синдром мальабсорбции у больных язвенным колитом в зависимости от статуса динапении (n = 80)

|                                  | Больные язвенным колитом                                   |                                                            | p                                      |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                  | с динапенией (N = 26)                                      | без динапении (N = 54)                                     |                                        |
| Альбумин, г/л                    | Me = 39,9 (P <sub>25</sub> = 36,3; P <sub>75</sub> = 43,2) | Me = 39,9 (P <sub>25</sub> = 36,3; P <sub>75</sub> = 43,2) | p (критерий Манна–Уитни) 0,376         |
| Анемия, n                        | 14                                                         | 22                                                         | p (двусторонний критерий Фишера) 0,856 |
| Потеря массы тела в динамике, кг | Me = 6,0 (P <sub>25</sub> = 0,0; P <sub>75</sub> = 10,2)   | Me = 5,0 (P <sub>25</sub> = 0,0; P <sub>75</sub> = 11,5)   | p (критерий Манна–Уитни) 0,849         |

анкетирования большинство пациентов не курили на постоянной основе ( $88 \pm 0,36\%$ ) и лишь  $12 \pm 0,36\%$  больных являлись активными курильщиками. Согласно полученным данным, курение в настоящее время ( $p$  для двустороннего критерия Фишера 0,845), курение в анамнезе ( $p$  для двустороннего критерия Фишера 0,462) и стаж курения ( $p$  для двустороннего критерия Фишера 0,393) не были связаны с развитием динапении у больных ЯК.

Медиана возраста начала употребления алкогольных напитков в группе больных ЯК составила 18 лет ( $P_{25} = 17$ ;  $P_{75} = 20$ ). Обращает на себя внимание, что больные ЯК употребляют небольшое количество алкогольных напитков — среднее количество этанола в сутки составляет 8,3 г (нами учитывалось содержание этанола в крепких напитках, включая суррогаты алкоголя, крепленое и некрепленое вино, пиво). Статистически значимой ассоциации между частотой употребления алкоголя ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,522) и количеством потребляемого этанола ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,89) между пациентами с и без динапении выявлено не было.

**Синдром мальабсорбции.** В рамках синдрома мальабсорбции рассмотрены такие его проявления, как уровень альбумина, гемоглобина, потеря массы тела в динамике (табл. 5). Как видно из данных табл. 5, значимых различий у больных с динапенией и без нее не выявлено.

**Лабораторные маркеры воспаления.** Хроническое воспаление играет ключевую роль в развитии саркопении у больных ВЗК [8]. Известно, что ЯК характеризуется системным повышением циркулирующих провоспалительных цитокинов [22]. Согласно данным нашего иссле-

дования, статистически значимых отличий между группами по уровню ФНО- $\alpha$  ( $p = 0,163$ ) не выявлено. Однако определены значимые различия в группах по уровню СРБ ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,006) (рис. 4) и аутоантител класса G против двуспиральной ДНК ( $p$  для критерия Манна–Уитни 0,002) (рис. 5). При этом медиана, нижний и верхний квартили содержания СРБ у пациентов с динапенией составляют  $Me = 10,750$ ;  $P_{25} = 4,020$ ;  $P_{75} = 14,400$ ; а у пациентов без динапении —  $Me = 3,430$ ;  $P_{25} = 0,860$ ;  $P_{75} = 11,198$ . Титр аутоантител класса G против двуспиральной ДНК у пациентов с динапенией составил  $Me = 4,160$ ;  $P_{25} = 1,300$ ;  $P_{75} = 53,37$ ; а у пациентов без динапении —  $Me = 1,040$ ;  $P_{25} = 0,52$ ;  $P_{75} = 1,85$ . Обращает на себя внимание, что титр аутоантител класса G против двуспиральной ДНК был повышен у 18 больных ЯК, среди которых лишь 3 пациента мужского пола.

Уровень СРБ положительно коррелировал с количеством баллов по Саскачеванскому опроснику SaskIBD-NR Tool (коэффициент корреляции Спирмена  $R = 0,242$ ;  $p = 0,038$ ) (рис. 6), а уровень ИЛ-6 положительно коррелировал с количеством баллов по опроснику NS-IBD 2021 г. (коэффициент корреляции Спирмена  $R = 0,351$ ;  $p = 0,002$ ).

**Миокин-адипокиновый профиль.** Согласно данным нашего исследования, статистически значимых отличий между группами по уровням ИЛ-6 ( $p = 0,721$ ), адипонектина ( $p = 0,274$ ) не выявлено.

**Дополнительные результаты исследования**

Согласно данным нашего исследования, больные ЯК испытывают психологический стресс, на это ука-

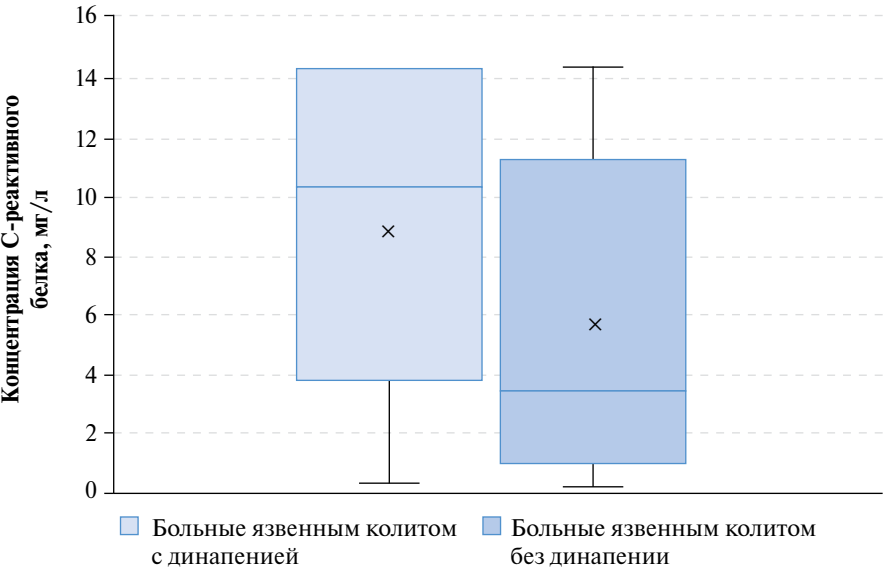


Рис. 4. Содержание С-реактивного белка в крови у больных язвенным колитом с и без динапении

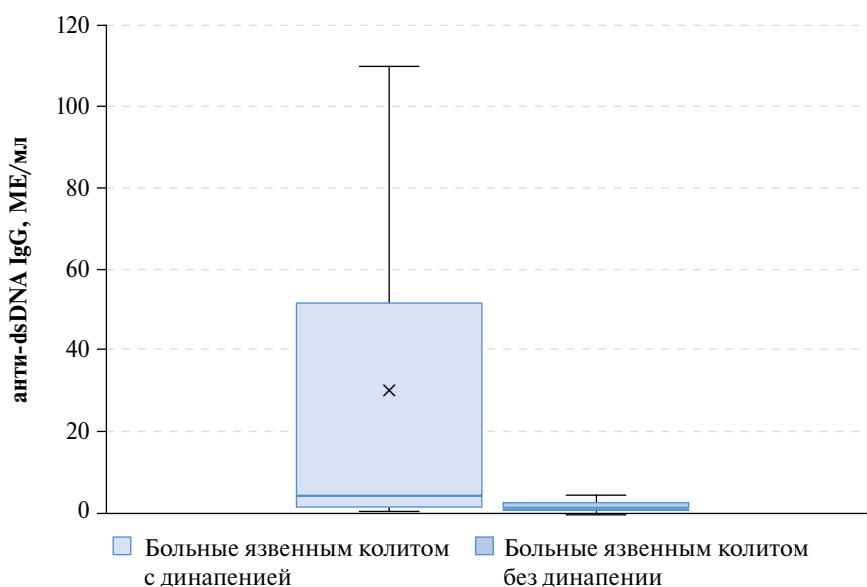


Рис. 5. Титр аутоантител класса G против двуспиральной ДНК у больных язвенным колитом с и без динапении

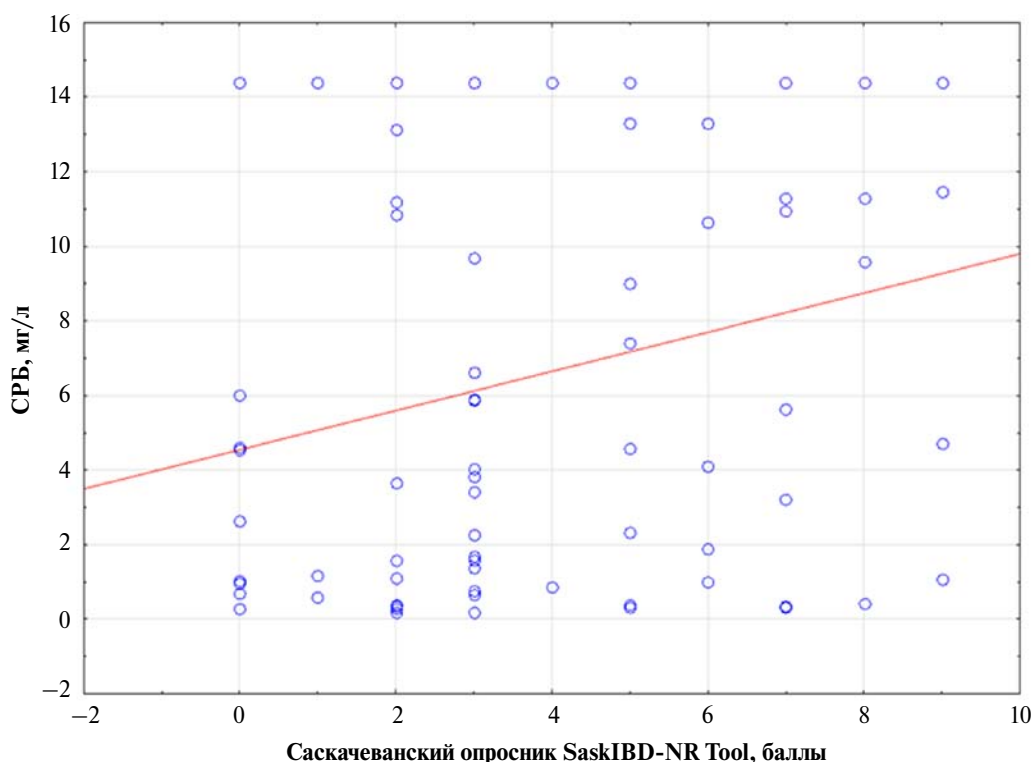


Рис. 6. Корреляция уровня С-реактивного белка в сыворотке крови с риском развития нутритивной недостаточности, оцененной с использованием опросника SaskIBD-NR Tool

зывают следующие факты: на утверждение «Пожалуй, я человек нервный»  $60 \pm 0,055\%$  респондентов ответили положительно;  $68 \pm 0,052\%$  больных ЯК очень беспокоятся о своей работе; часто ощущают нервное напряжение  $68 \pm 0,052\%$ ; физическое и психическое истощение к концу рабочего дня ощущается в  $29 \pm 0,051\%$  случаев. При этом больные ЯК с динапенией значимо чаще давали положительный ответ на вопрос анкеты «Вызывает ли повседневная деятельность у Вас большое напряжение?», чем пациенты без динапении ( $p = 0,048$ ). В группе больных ЯК с динапенией уровень кортизола в вечерней слюне был значимо выше, чем в группе больных ЯК без динапении ( $p = 0,005$ ).

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Наше исследование продемонстрировало, что динапения присутствует у 32,5% больных ЯК, медиана возраста которых составила 35 лет. Лечение глюкокортикостероидами, генно-инженерными биологическими препаратами, степень тяжести заболевания, локализация процесса и характер течения также не оказывали влияния на развитие динапении у наших пациентов.

Основными факторами, которые ассоциированы с развитием динапении у больных ЯК, являются: женский пол ( $p = 0,0003$ ); нутритивная недостаточность,

выявленная по опроснику SaskIBD-NR Tool ( $p = 0,020$ ); низкая физическая активность ( $p = 0,010$ ); искусственное вскармливание в младенчестве ( $p = 0,024$ ); воспаление, а именно СРБ, аутоантитела класса G против двуспиральной ДНК (соответственно  $p = 0,006$  и  $p = 0,002$ ).

### Обсуждение основного результата исследования

За короткий промежуток времени представления о саркопении преобразовались с гериатрического синдрома до нозологии. Лишь в 2016 г. саркопения стала признана заболеванием и внесена в Международную классификацию болезней. Исследований, изучающих факторы риска саркопении, немного [23]. На сегодняшний день обсуждаются такие факторы образа жизни, ассоциированные с развитием саркопении, как физическая активность, состояние питания и нутритивная недостаточность, употребление алкоголя, курение, продолжительность сна (рис. 7). Среди сопутствующих заболеваний рассматривается влияние на развитие саркопении сахарного диабета, патологии сердечно-сосудистой системы и многих других заболеваний, а также медикаментов, используемых для их лечения. Уже доказано влияние хронического воспаления на возникновение саркопении, а связь саркопении с миокинами и адипокинами продолжает исследоваться.

Хорошо известно, что психологический стресс является триггером многих соматических заболеваний, активируя физиологические реакции, которые регулируются осью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [24], через высвобождение кортизола корой надпочечников и его дальнейшее распространение с током крови по органам и тканям, что, по-видимому, связано и с увеличением проницаемости кишечника [25]. Личные и субъективные переживания человека, психологический стресс можно оценить с помощью валидированных опросников и исследования уровня кортизола [26]. Роль психологического стресса и, в частности, кортизола в патогенезе ЯК и саркопении, на наш взгляд, требует дальнейшего изучения с целью выявления причинно-следственных связей.

Таким образом, и саркопения, и ЯК являются многофакторными состояниями с общими механизмами

развития, которые при сочетании способны отягощать течение друг друга. Обследование пациентов с ЯК с целью выявления у них саркопении в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования при данной нозологии не позволяет проводить исследования, оценивающие массу скелетных мышц (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, биоимпедансометрия, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография с расчетом скелетно-мышечного индекса). В то же время проведение динамометрии не представляет технической сложности и оправдано с экономической точки зрения. Своевременно выявленная динапения и ее коррекция позволят дополнительно воздействовать на механизмы патогенеза ЯК с целью улучшения качества жизни и прогноза пациентов.

### Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего дизайн исследования одноцентровый. Исследование является кросс-секционным, поэтому позволяет лишь предполагать связь изучаемого исхода (динапении) с изученными факторами риска.

### Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что больные ЯК подвержены риску развития динапении вне зависимости от локализации, характера течения, приема глюкокортикостероидов и тяжести заболевания. Основными факторами, которые ассоциированы с развитием динапении у пациентов с ЯК, являются женский пол, нутритивная недостаточность, низкая физическая активность, искусственное вскармливание в младенчестве и хроническое воспаление. Согласно данным нашего исследования, динапения отмечается у лиц молодого трудоспособного возраста с ЯК и отрицательно влияет на качество жизни. Стратегии профилактики саркопении и динапении, включающие восполнение дефицита нутриентов, уменьшение воспаления



Рис. 7. Факторы, способствующие развитию саркопении

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ЯК — язвенный колит; БК — болезнь Крона; ГР — гормон роста; ИФР — инсулинозависимый фактор риска; ГКС — глюкокортикостероиды.

и увеличение физической активности, будут способствовать восстановлению обычного образа жизни больных ЯК.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-10035, <https://rscf.ru/project/23-25-10035/>).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, О.М. Драпкина, Н.С. Лисютенко, А.Е. Романюк — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

**Выражение признательности.** Выражаем слова благодарности тем, чей вклад в исследование был недостаточен для признания их соавторами, но вместе с тем считается авторами значимым (консультации, техническая помощь, переводы и пр.).

### ЛИТЕРАТУРА

- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547–558. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glu010>
- Chumlea WMC, Cesari M, Evans WJ, et al. International working group on Sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2011;15:450–455. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0092-7>
- Seene T, Kaasik P. Muscle weakness in the elderly: role of sarcopenia, dynapenia, and possibilities for rehabilitation. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2012;9(2):109–117. doi: <https://doi.org/10.1007/s11556-012-0102-8>
- Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(9): 1199–1204. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx245>
- Ibrahim K, May C, Patel HP, et al. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud*. 2016;2:27. doi: <https://doi.org/10.1186/s40814-016-0067-x>
- Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266–273. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6)
- Nishikawa H, Nakamura S, Miyazaki T., et al. Inflammatory bowel disease and sarcopenia: its mechanism and clinical importance. *J Clin Med*. 2021;10(18):4214. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10184214>
- Ryan E, McNicholas D, Creavin B, et al. Sarcopenia and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):67–73. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy212>
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–1338. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.031>
- Ge X, Jiang L, Yu W, et al. The importance of sarcopenia as a prognostic predictor of the clinical course in acute severe ulcerative colitis patients. *Dig Liver Dis*. 2021;53(8):965–971. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.031>
- Pedersen M, Cromwell J, Nau P. Sarcopenia is a predictor of surgical morbidity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1867–1872. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001166>
- Cushing KC, Kordbacheh H, Gee MS, et al. Sarcopenia is a novel predictor of the need for rescue therapy in hospitalized ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1036–1041. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy064>
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита // *Колонпроктология*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 7–36. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Belousova EA, et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Kolonproktologiya*. 2019;18(4):7–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>
- CINDI dietary guide. Document EUR/00/5018028, E70041R. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe; 2003. 42 p.
- Haskey N, Peña-Sánchez JN, Jones JL, et al. Development of a screening tool to detect nutrition risk in patients with inflammatory bowel disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(4):756–762. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.112017.01>
- Fiorindi C, Dragoni G, Scaringi S, et al. Relationship between nutritional screening tools and GLIM in complicated IBD requiring surgery. *Nutrients*. 2021;13(11):3899. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113899>
- Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга. Методические рекомендации. — Омск: Изд-во ФГУ ЦГСЭН Омской области, 2004. — 52 с. [Erofeev YuV, Boldyreva MS, Turchaninov DV. Organizatsiya i metodika provedeniya sotsiologicheskikh issledovaniy zdorov'ya sel'skogo naseleniya dlya informatsionnogo obespecheniya sistemy sotsial'no-gigienicheskogo monitoringa. Metodicheskie rekomendatsii. Omsk: Izdatel'stvo FGU TsGSEN Omskoi oblasti; 2004. 52 s. (In Russ.)]
- Reeder LG, Chapman JM, Coulson AH. Socioenvironmental stress, tranquilizers and cardiovascular disease. *Proceedings of the Excerpta Medica International Congress Series*. 1968;182:226–238
- Rom O, Kaisari S, Aizenbud D, Reznick AZ. Lifestyle and sarcopenia-etiology, prevention, and treatment. *Rambam Maimonides Med J*. 2012;3(4):e0024. doi: <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10091>
- Dhaliwal A, Quinlan JI, Overthrow K, et al. Sarcopenia in inflammatory bowel disease: a narrative overview. *Nutrients*. 2021;13(2):656. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13020656>
- Yuan S, Larsson SC. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;144:155533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155533>
- Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*. 2005;54(10):1481–1491. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.064261>

25. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293–1299. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305690>
26. Miller R, Wojtyniak JG, Weckesser LJ, et al. How to disentangle psychobiological stress reactivity and recovery: a comparison of model-based and non-compartmental analyses of cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;90:194–210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.12.019>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бикбавова Галия Равильевна**, к.м.н., доцент [*Galiya R. Bichavova*, MD, PhD, Associate Professor]; **адрес:** 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12 [**address:** 12 Lenina str., 644099, Omsk, Russia]; **e-mail:** [galiya1976@mail.ru](mailto:galiya1976@mail.ru), **SPIN-код:** 6103-6690, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

**Драпкина Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Oksana M. Drapkina*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** [drapkina@bk.ru](mailto:drapkina@bk.ru), **SPIN-код:** 4456-1297, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

**Ливзан Мария Анатольевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Maria A. Livzan*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** [mlivzan@yandex.ru](mailto:mlivzan@yandex.ru), **SPIN-код:** 1961-4082, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Лисютенко Наталья Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры [*Natalia S. Lisyutenko*, MD, PhD, Assistant of the Department]; **e-mail:** [n.labuzina@mail.ru](mailto:n.labuzina@mail.ru), **SPIN-код:** 1964-5202, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4088-240X>

**Романюк Алиса Евгеньевна**, студентка лечебного факультета [*Alisa E. Romanyuk*, Student]; **e-mail:** [romalisa00@mail.ru](mailto:romalisa00@mail.ru), **SPIN-код:** 6833-4986, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6308-4377>

Е.В. Кудрявцева, О.П. Ковтун, В.В. Ковалев

Уральский государственный медицинский университет,  
Екатеринбург, Российская Федерация

# Клиническое значение моногенных мутаций в геноме эуплоидного эмбриона, ассоциированных с невынашиванием беременности

**Обоснование.** Хромосомные аномалии эмбриона — самая частая причина невынашивания беременности. Однако в мире ежегодно происходит не менее 100 тыс. случаев повторных потерь беременности, при которых цитогенетические методы определяют в абортном материале эуплоидный хромосомный набор. Одной из причин таких потерь, вероятно, является утрата функции определенных генов. Предполагается, что обнаружение генетических факторов, определяющих этиологию потери беременности, может помочь разработать персонализированные методы диагностики и прегонцепционной подготовки в тех случаях, когда классический подход с хромосомным анализом оказывается недостаточным. **Цель исследования** — проанализировать накопленный опыт генетического тестирования эуплоидных эмбрионов и выделить наиболее значимые генетические варианты при невынашивании беременности. **Методы.** Был проведен поиск источников научной литературы в базах PubMed и РИНЦ (elibrary). Поиск полнотекстовых статей проведен на сайтах журналов и с помощью базы ResearchGate. В обзор были включены работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях с 2013 по 2023 г. **Результаты.** Исследования, проведенные на животных, и анализ эмбрионов человека при невынашивании беременности позволили выявить перечень генов, утрата функций которых может быть ассоциирована с эмбриональной летальностью. Анализируя данные научной литературы, мы пришли к выводу, что ряд генов, потенциально имеющих отношение к неразвивающейся беременности, может приводить и к различным заболеваниям в постнатальном периоде у детей. **Заключение.** Научные исследования, направленные на поиск моногенных причин невынашивания беременности, имеют большую научную и практическую значимость, поскольку могут способствовать совершенствованию алгоритма обследования и прегонцепционной подготовки супружеских пар, имеющих потери беременности в анамнезе.

123

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, клиническое секвенирование экзома, хромосомный микроматричный анализ, преимплантационное генетическое тестирование, секвенирование генома эмбриона

**Для цитирования:** Кудрявцева Е.В., Ковтун О.П., Ковалев В.В. Клиническое значение моногенных мутаций в геноме эуплоидного эмбриона, ассоциированных с невынашиванием беременности. Вестник РАМН. 2024;79(2):123–130. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8378>

E.V. Kudryavtseva, O.P. Kovtun, V.V. Kovalev

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

## Clinical Significance of Monogenic Mutations in the Euploid Embryo Genome Associated with Miscarriage

**Background.** Chromosomal abnormalities of the embryo are the most common cause of miscarriage. However, at least 100 thousand cases of repeated pregnancy losses occur annually in the world, in which cytogenetic methods determine the chromosome euploid set in the abortive material. One of the causes of miscarriage is probably the loss of function of certain genes. It is assumed that the detection of genetic factors determining the etiology of pregnancy loss can help to develop personalized methods of diagnosis and preconception care in cases where the classical approach with chromosomal analysis is insufficient. **Aims** — to analyze the experience of genetic testing of euploid embryos and identify the most significant genetic variants in miscarriage. **Methods.** A search was conducted for sources of scientific literature in the PubMed and RSCI (elibrary) databases. The search for full-text articles was carried out on the websites of journals and using the ResearchGate database. The review included articles published in peer-reviewed scientific publications in the period from 2013 to 2023. **Results.** Studies conducted on animals and analysis of human embryos during miscarriage have revealed a list of genes which loss of function may be associated with embryo lethality. Analyzing the data of the scientific literature, we concluded that a number of genes potentially related to miscarriage can lead to various diseases in the postnatal period. **Conclusions.** Scientific research aimed at finding monogenic causes of miscarriage is of great scientific and practical importance, since it can contribute to improving the algorithm of examination and pre-conception preparation of married couples with a history of pregnancy loss.

**Keywords:** miscarriage, clinical sequencing of exome, chromosomal micromatrix analysis, preimplantation genetic testing, embryo genome sequencing

**For citation:** Kudryavtseva EV, Kovtun OP, Kovalev VV. Clinical Significance of Monogenic Mutations in the Euploid Embryo Genome Associated with Miscarriage. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(2):123–130. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8378>

## Обоснование

Невынашивание беременности — самое частое акушерское осложнение. Около половины женщин хотя бы раз в жизни сталкивались с этой проблемой [1]. От 1 до 5% женщин фертильного возраста имеют в анамнезе две или более потери беременности, причем практически в половине случаев причина повторных неблагоприятных исходов беременности точно не установлена [2–4]. При этом как женщины, так и их партнеры хотят понимать, почему произошли самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность и как можно предотвратить подобный исход в дальнейшем [4, 5].

Известно, что самой частой причиной невынашивания беременности независимо от анамнеза женщины является хромосомная патология эмбриона [6–8]. Несбалансированные хромосомные аномалии эмбриона определяются более чем в 50% случаев невынашивания беременности [9]. Первоначально с помощью цитогенетического исследования изучались в основном числовые и грубые структурные аномалии хромосом в абортивном материале. В дальнейшем после внедрения в клиническую практику молекулярного кариотипирования начала уточняться роль и относительно небольших структурных хромосомных аномалий, в том числе вариаций числа копий (copy number variations, CNV) участков ДНК небольшого размера у эмбрионов и плодов с эуплоидным кариотипом [10–12].

В то же время в ряде случаев, когда супружеская пара страдает привычным невынашиванием беременности, даже при проведении полного обследования, включая поиск генетических (кариотипирование супругов, цитогенетический анализ абортивного материала) и негенетических (гормональные и тромбофилические факторы, пороки развития матки и инфекционные факторы) причин неблагоприятного исхода гестации, не удается установить причину повторных потерь беременности [5, 6, 13]. Ежегодно в мире происходит не менее 100 тыс. случаев повторного невынашивания беременности с подтвержденным эуплоидным кариотипом эмбриона [14]. В такой ситуации и высокотехнологичная медицинская помощь, включая вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в большинстве случаев оказывается неэффективной, очередная беременность заканчивается неудачей, что приводит как к психологическим последствиям для женщины и ее партнера, так и к ухудшению физического здоровья пациентки [5, 15]. Каждый выкидыш ассоциирован с риском кровотечения, инфекционных осложнений, бесплодия и с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в течение жизни [16].

В нескольких работах, где использовалась эмбриоскопия, было показано, что при невынашивании беременности часто выявляются морфологические аномалии эмбриона, причем даже при отсутствии хромосомной патологии [1, 17]. Их причиной могут быть мутации с менделевским наследованием [17].

К настоящему времени проведены многочисленные исследования, посвященные поиску каузативных генов, вовлеченных в патогенез неразвивающейся беременности [6]. Данные, полученные как у людей, так и на животных, свидетельствуют о том, что многие гены при их функциональном нокауте могут приводить к эмбриональной летальности и невынашиванию беременности [6]. Эмбриолетальные варианты могут возникать *de novo* или передаваться по наследству [9]. О том, что к потере беременности имеется генетическая предрасположен-

ность, в частности, свидетельствует тот факт, что сиблинги пациентов из пар с привычным невынашиванием беременности также имеют повышенный риск этой патологии [18].

В качестве одной из генетических причин невынашивания беременности рассматривается наличие у эмбриона и/или плода так называемых LoF-мутаций (loss of function) в определенных генах [19]. Особенно важным представляется поиск летальных рецессивных аллелей, гетерозиготное носительство которых никак себя не проявляет, а гомозиготное приводит к остановке развития эмбриона, поскольку при носительстве подобных генетических вариантов в паре 25% эуплоидных эмбрионов будут иметь LoF-мутации в гомозиготном состоянии [19].

Большой прогресс в изучении генома зародышей человека и поиске генов, необходимых для развития человеческого эмбриона, был достигнут благодаря высокорезолюционным молекулярно-генетическим технологиям, таким как матричная сравнительная геномная гибридизация (array comparative genome hybridization, aCGH) и секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS) [6, 11, 20]. Возможная польза полногеномного секвенирования и/или полного секвенирования экзона для выявления причин потери беременности обсуждается в течение последних 10 лет, однако, несмотря на обнадеживающие результаты, вопрос о необходимости проведения поиска генетических мутаций у эуплоидного абортуса остается открытым [21, 22].

В научной литературе выдвинуто предположение о том, что многие гены, ассоциированные с ранними потерями беременности, не идентифицированы и не отражены в текущих базах данных наследственных болезней из-за того, что молекулярная основа этого фенотипа недостаточно изучена [23, 24], а среди генов, которые описаны как ассоциированные с эмбриолетальностью, 19% связано также с пре- или постнатальной летальностью [23].

Предполагается, что обнаружение генетических факторов, определяющих этиологию потери беременности, может помочь разработать персонализированные методы диагностики и преконцепционной подготовки (включая преимплантационное генетическое тестирование (ПТГ)) в тех случаях, когда классический подход с хромосомным анализом оказывается недостаточным [25].

**Цель исследования** — проанализировать накопленный опыт генетического тестирования эуплоидных эмбрионов и выделить наиболее значимые генетические варианты при невынашивании беременности.

## Методы

Поиск источников научной литературы для оценки исследований генетического вклада в невынашивание беременности был проведен в базах PubMed и РИНЦ (eLibrary). Использовались комбинации ключевых слов: «miscarriage» + «gene» («невынашивание беременности» + «ген»), «recurrent miscarriage» + «monogenic diseases» («привычное невынашивание беременности» + «моногенные заболевания»), «embryonic lethal genetic variants» («эмбриональные летальные гены»), «miscarriage» + «euploid embryo» («невынашивание беременности» + «эуплоидный эмбрион»), «embryo genome sequencing» («секвенирование генома эмбриона»). Дополнительно часть научных источников была извлечена из библиографических списков. Поиск полнотекстовых статей проведен

на сайтах журналов и с помощью базы ResearchGate. В обзор включены только работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях с 2013 по 2023 г. Дублирующие источники были исключены.

Предпочтение отдавалось исследованиям, посвященным генам эмбриона, ассоциированным с невынашиванием беременности, с менделевским наследованием. Работы, посвященные невынашиванию беременности, но не содержащие генетического контента, были исключены.

Для управления библиографической информацией и хранения выбранных источников литературы использовался модуль Mendeley Desktop (версия 1.19.8).

### Исследования на животных

Изначально различные стадии эмбриогенеза, начиная с преимплантационной, и их генетическая регуляция изучались в экспериментах на животных [20]. Проведено несколько исследований на мышинных моделях с использованием нокаутных технологий CRISPR (Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats) [23]. У крупных животных, например лошадей и свиней, для лучшего понимания роли ряда генов, в том числе ассоциированных с эмбриолетальностью, применяется генетическая импутация. Результаты этих исследований могут быть использованы для улучшения породы [26, 27].

В работе A. Cheong (2020) в экспериментах на мышинных эмбрионах была показана роль генов, кодирующих митохондриальные рибосомальные протеины (MRP) в эмбриогенезе. Нокаут этих генов приводил к эмбриолетальности в 95% случаев [28]. Причиной эмбриолетальности у мышей могут быть и LoF-мутации гена *NUBPL*, гомозиготные варианты которого у человека связаны с дефицитом митохондриального комплекса I (причем до 2023 г. в мире было зарегистрировано лишь 19 пациентов с этим заболеванием и гомозиготными мутациями гена *NUBPL*, что позволяет предположить, что в большинстве случаев данный генетический вариант и у человека приводит к гибели эмбриона) [29].

B.J. Houston et al. (2020) исследовали роль в развитии мышинных эмбрионов гена *PDCD2I*. Ранее были получены данные, что этот ген ассоциирован с глобулозооспермией и мужским бесплодием. Однако в экспериментах на мышах при нокауте данного гена происходила остановка эмбрионов в развитии на разных стадиях [30]. Различный фенотип может быть связан со степенью потери функции гена. При этом окончательная причина эмбриолетальности у животных с полной потерей его функции остается неуточненной [30]. Авторы указывают на то, что требуются дополнительные исследования, чтобы установить, могут ли гомозиготные LoF-мутации гена *PDCD2I* приводить к эмбриолетальности у человека [30].

В исследовании, проведенном китайскими авторами X. Chen et al. (2021), была продемонстрирована летальность эмбрионов мышей с гомозиготными мутациями гена *PIGK*, кодирующего ключевой компонент гликозил-фосфатидилинозитол трансмидазы [31]. У людей мутации этого гена ассоциированы с заболеваниями из группы врожденного нарушения гликозилирования [32].

В 2020 г. было проведено исследование на свиньях породы дюрок, в результате которого выявлен ряд рецессивных летальных аллелей. Оказалось, что для 990 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) отсутствует один из гомозиготных вариантов, для 205 из них имелось значимое отклонение от равновесия Харди–Вайнберга. Это может свидетельствовать о том, что данные генетические

варианты в гомозиготном состоянии приводят к остановке внутриутробного развития эмбриона или плода и не совместимы с живорождением (либо значительно снижают его вероятность). Среди генов-кандидатов оказалось несколько генов, по которым имеется информация, что они связаны с развитием нервной системы, ангиогенезом, дифференцировкой клеток и другими процессами в организме млекопитающих [19]. Многие из этих генов ассоциированы с заболеваниями различных органов и тканей и у человека [19]. Например, одним из генов-кандидатов, мутации в котором могут приводить к остановке развития эмбриона свиней, оказался ген *EPHB4*, продукт которого играет роль в формировании нейронов, костей и в ангиогенезе [19]. В каталоге OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man — online-каталог человеческих генов и генетических заболеваний) указано, что у человека ряд мутаций в этом гене в гетерозиготном состоянии приводит в артериовенозной и/или лимфатической мальформации [32]. Другой пример — ген *LRRC32*, который у свиней играет важную роль в иммунной регуляции, а LoF-мутации в нем предположительно приводят к гибели зародыша [19]. У человека гомозиготное носительство мутаций этого гена ассоциировано с расщелиной неба, пролиферативной ретинопатией и задержкой развития [32].

Еще одно исследование было проведено на свиньях породы ландрак, где изучались мумифицированные мертворожденные поросята. В этой работе в качестве наиболее значимого в регуляции эмбрионального развития был выделен ген *CDK8* [26]. Циклинзависимая киназа 8 (Cyclin-dependent kinase 8, CDK8) модулирует регуляторы транскрипции. В экспериментах на рыбках данио было показано, что инактивация *CDK8* приводит к множественным структурным аномалиям эмбриона [33]. У человека патогенные миссенс-варианты *CDK8* описаны при синдромальных формах задержки развития с аутосомно-доминантным типом наследования [32].

### Исследование эмбрионов при невынашивании беременности у женщин

«Летальные» фенотипы у эмбриона и/или плода могут быть обусловлены аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и X-сцепленными заболеваниями [34].

Накоплено определенное количество исследований, в которых методом NGS, либо с помощью секвенирования по Сэнгеру, либо иными методами был проанализирован геном эмбрионов при невынашивании беременности в первом триместре. В большинстве этих работ выделено значительное количество генов-кандидатов, причем у многих потенциально каузативных генетических вариантов клиническая значимость не определена. Например, в исследовании R. Dawes et al. (2019) выделено 3435 генов-кандидатов, связанных с летальностью на различных этапах пренатального развития [24]. В работе P. Quintero-Ronderos et al. (2020) биоинформатический анализ данных был сосредоточен на 234 генах-кандидатах привычного невынашивания беременности [18]. Лишь в немногих работах выделены конкретные гены, изменения в которых авторы считают значимой причиной невынашивания беременности, что определяет тактику преемственной подготовки в супружеской паре.

M. Fu et al. (2018) было проведено полное секвенирование экзона 19 эмбрионов с нормальным кариотипом, полученных от неродственных пар с неразвивающейся

беременностью [35]. В 15 образцах было идентифицировано 36 вариантов последовательностей в 32 генах, потенциально связанных с гибелью эмбриона. Дальнейший биоинформатический анализ показал, что наиболее значимыми из них оказались *LDB1* и *DIDO1* [35].

E.G. Berkay et al. провели аналогичное исследование и определили 43 генетических варианта в 39 генах, потенциально ассоциированных с привычным невынашиванием беременности, причем 7 из них вносили вклад в олиогенное наследование [25]. Эти гены были связаны с имплантацией, плацентацией, коагуляцией, метаболизмом, иммунной системой, эмбриологическим развитием, процессами, связанными с клеточным циклом, и функциями яичников [25].

J. Kline et al. (2021) также исследовали абортный материал при неразвивающейся беременности (были отобраны зуплоидные эмбрионы) и геном родителей с помощью полного секвенирования экзона [9]. Это исследование включало всего 19 образцов эмбриональных тканей при неразвивающейся беременности, и в 3 образцах были выявлены мутации в потенциально эмбриолетальных генах — *de novo* гетерозиготные мутации *BAZ1A* и *FBN2* и компаунд-гетерозиготная мутация *FBN2* [9]. Миссенс-мутации в гене *BAZ1A* описаны у пациентов с мульти-системными синдромальными фенотипами (в том числе с нарушением развития нервной системы), а нонсенс-мутации, по мнению авторов, являются эмбриолетальными [9, 36, 37].

В 2021 г. в исследовании K. Najafi et al. было проведено полногеномное секвенирование на 20 эмбрионах (у которых методом аCGH не было выявлено анеуплоидии и/или патогенных CNV), однако в 65% случаев были обнаружены релевантные изменения в 11 генах (*PIEZO1*, *BBS12*, *FUCA1*, *FRAS1*, *GBE1*, *COL1A1*, *POMT1*, *STIL*, *COG6*, *SCN5A*, *DIS3L2*), а в большинстве случаев определялись гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации [21]. Особенность этой работы в том, что объектом исследования были кровнородственные пары с привычным невынашиванием беременности. Аналогичные данные, подтверждающие выводы авторов, получены и в других исследованиях. Например, в работе M.H. Al-Named также описаны кровнородственные браки с множественными потерями беременности в различные сроки у гетерозиготных носителей мутаций *FRAS1* [38]. L. Dainese описывает случай самопроизвольного выкидыша на 8-й нед беременности, при котором в процессе гистологического исследования ворсин хориона были выявлены многочисленные светло-желтые внутрицитоплазматические включения в цитотрофобластических клетках, а при последующем исследовании возникло подозрение на наличие у эмбриона болезни накопления гликогена IV типа, ассоциированной с мутациями в гене *GBE1*. При генетическом обследовании родителей выяснилось, что они оба были гетерозиготными носителями мутаций *GBE1*, и можно предположить, что у эмбриона возникли компаунд-гетерозиготные мутации, приведшие к аномальному накоплению гликогена, повреждению трофобласта и потере беременности [39]. E. Cristofoli et al. (2017) описали семью с привычным невынашиванием беременности в анамнезе, где оба супруга и двое их детей оказались гетерозиготными носителями мутаций *STIL* [40]. Много исследований посвящено ассоциации невынашивания беременности с геном *COL1A1*, однако большинство этих работ описывают потери беременности во втором триместре, связанные с истмико-цервикальной недостаточностью.

Существует предположение, что носительство ряда SNP данного гена приводит к повреждению коллагена, в том числе и в структуре шейки матки [41, 42].

Среди генов, ответственных за дифференцировку и пролиферацию тканей эмбриона, описаны гены *FLT1*, *LIFR*, *UBN1* [6]. В двух работах было показано, что к невынашиванию беременности могут приводить компаунд-гетерозиготные мутации в генах *KIF14* и *DYNC2H1*, функциональный анализ на клеточных культурах показал важную роль этих генов в процессах деления клеток хориона [43, 44]. Гены *TRO* и *CHD11*, описанные в работе P. Quintero-Ronderos et al. (2020), как показали исследования, участвуют в клеточной адгезии [6, 18].

Некоторые авторы, например H.E. Shamseldin et al. (2013–2018), при проведении полного секвенирования экзона отметили ведущую роль в невынашивании беременности генов эмбриона, вовлеченных в процесс ангиогенеза [22]. Причем мутации, которые авторы выделили как значимые, во всех случаях (за исключением одного) были гомозиготными, преимущественно определялись миссенс-мутации [22]. Интересно, что другие авторы, используя панель из 286 генов, имеющих отношение к летальности эмбриона, напротив, в качестве каузативных в основном определяли гетерозиготные мутации, связанные с эмбриогенезом и клеточной пролиферацией [35, 43]. Существенным недостатком вышеупомянутого исследования является то, что далее не был определен статус носительства выявленных генетических вариантов у родителей, следовательно, не подтверждена их клиническая значимость [22].

В качестве генов, мутации в которых приводят к невынашиванию беременности, описан и ряд генов, связанных с иммунными и воспалительными процессами, например *ALOX15*, *CRI*, *FOXP3*, *TLR3* [6]. В то же время каждый из этих генов в аспекте невынашивания беременности представлен лишь в единичных работах. Например, компаунд-гетерозиготные мутации в гене *ALOX15* у абортуса с последующим подтверждением носительства гетерозиготных мутаций у родителей были продемонстрированы в работе Y. Qiao et al. (2016) [43, 45]. Значимость ряда генетических вариантов в гене *FOXP3*, расположенном в X-хромосоме и ассоциированном с аутоиммунными процессами, была показана W. Rae et al. (2015) в исследовании, проведенном при повторных потерях беременности на эмбрионах с нормальным мужским кариотипом [46]. Другим X-сцепленным геном, мутации в котором определялись у женщин с привычным выкидышем и их эмбрионов мужского пола при неразвивающейся беременности, оказался ген *ATRX* [43].

В ряде исследований была показана роль в неразвивающейся беременности мутаций в генах, ответственных за двигательную активность плода и фетальную акинегию, — *RYR1*, *GLE* и *MuSK* [43, 44].

В 2021 г. L. Kasak et al. было высказано предположение, что в патогенезе привычного невынашивания беременности могут играть роль гены, ассоциированные с синдромом удлиненного интервала QT [47]. Эта гипотеза возникла в результате обследования эстонской семьи, в которой была выявлена мутация в гене ионного канала *KCNQ1* как у матери, так и у двух эмбрионов при неразвивающейся беременности [47]. Ранее в научной литературе были сообщения об ассоциации носительства мутаций *KCNQ1* с антенатальной гибелью плода [48].

Одной из причин самопроизвольного аборта может быть наличие у эмбриона мутаций в гене *NLPH7*, регулирующем множество импринтированных локусов генома

[49–51]. Миссенс- и нонсенс-мутации в этом гене приводят к гипо- и гиперметилированию других участков генома. Описано, что гетерозиготное носительство мутаций *NLRP7* у обоих родителей и, как следствие, гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации у эмбриона могут приводить к неразвивающейся беременности [49].

Еще одним регулятором геномного импринтинга является ген *ZFP57*, кодирующий один из белков группы цинковых пальцев [52, 53]. LoF-мутации материнского происхождения приводят к нарушению метилирования и остановке эмбрионального развития [52]. Множественными эпимутациями (как в ходе эмбрионального развития, так и в постнатальном периоде) сопровождаются некоторые варианты генов *NLRP2*, *NLRP5*, *KHDC3L* и *PADI6* [6, 53–55].

Некоторые исследователи утверждают, что при нарушении эмбрионального развития и неразвивающейся беременности ряд SNP может иметь плейотропный эффект [11, 54]. Например, в 2019 г. в НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ было проведено исследование, в котором выявлено 22 гена, ассоциированных с эмбриогенезом [11]. Примечательно, что каждый из этих генов связан с той или иной генетической патологией и в постнатальном периоде [11]. Среди них, например, оказались гены *TGIF1*, ассоциированный с голопрозэнцефалией, и *LDHA*, мутации в котором могут приводить к болезни накопления гликогена [11, 32].

### **Использование вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием**

Само по себе привычное невынашивание беременности не является показанием для направления пары на ВРТ с использованием ПГТ. Было показано, что при idiopathic привычном выкидыше ПГТ не улучшает клинические исходы беременности и не увеличивает вероятность живорождения [5, 13]. Однако при наличии доказательств значимости определенных генетических вариантов у пар с невынашиванием беременности, выявлении носительства искомых вариантов возможно проведение ПГТ. Например, предложен способ профилактики привычного невынашивания беременности, заключающийся в том, чтобы при наличии множественных эпимутаций у зуплоидного абортуса провести у него секвенирование гена *NLRP7* с последующим анализом супругов на носительство выявленных в этом гене мутаций и, в случае подтверждения их носительства, направлением супружеской пары на ВРТ с ПГТ [56].

В научной литературе обсуждается вопрос: необходимо ли проведение ПГТ для исключения хромосомных анеуплоидий (ПГТ-А) в тех случаях, когда ВРТ проводится с целью ПГТ на моногенные нарушения (ПГТ-М), цель которого — поиск патогенных вариантов в конкретных генах. С одной стороны, очевидно желание репродуктологов максимально снизить риск наступления беременности с генетически неполноценным эмбрионом, а также снизить количество нерезультативных переносов эмбрионов (ПЭ) [57]. В то же время известно, что результаты анализа при ПГТ-А не всегда отражают истинный потенциал эмбриона и существует риск исключения зуплоидного эмбриона из переноса. Р. Scriven et al. в 2022 г. заявили, что, поскольку ПГТ-А значительно снижает риск самопроизвольного выкидыша у женщин в возрасте до 35 лет, при направлении таких пациенток на ВРТ предпочтительнее проведение ПГТ-М без ПГТ-А [57].

### **Обсуждение**

Исследования, направленные на поиск моногенных причин невынашивания беременности, имеют большую научную и практическую значимость, поскольку могут способствовать совершенствованию алгоритма обследования и преконцепционной подготовки супружеских пар, имеющих потери беременности в анамнезе. Учитывая, что стоимость полногеномного и полноэкзомного секвенирования постепенно снижается, данные исследования все шире внедряются в клиническую практику [6]. В перспективе возможны не только расширение диагностических возможностей, но и разработка новых методов коррекции, в том числе внедрение технологии редактирования генома эмбриона CRISPR [20, 58].

Результаты, полученные в эксперименте на животных, способствуют лучшему пониманию функции ряда генов, изучению их взаимосвязи с развитием эмбриона у человека и получению новых данных об этиопатогенезе невынашивания беременности [19].

В большинстве исследований описываются только отдельные пары с привычным невынашиванием беременности. Опубликовано лишь небольшое количество работ, где рассматриваются когорты пациентов [6]. Кроме того, в большей части публикаций при поиске генов-кандидатов при невынашивании беременности нет совпадений с предыдущими исследованиями: разные авторы выявляют различные генетические варианты, которые считают значимыми [16]. Эта ситуация затрудняет проведение качественного систематического обзора и/или метаанализа [6]. Исследователи, как правило, уделяют внимание лишь индивидам, страдающим привычным невынашиванием беременности. В то же время назрела необходимость в ряде случаев начинать обследование и при спорадическом невынашивании, особенно если определено, что произошла потеря беременности, несмотря на нормальный кариотип эмбриона [8, 59].

Необходимо понимать, что при анализе большого массива генов методом NGS требуется биоинформатическая «фильтрация», от методики и качества биоинформатической обработки могут зависеть итоговые результаты. Для ограничения количества идентифицированных вариантов ряд исследователей применял секвенирование генома (или экзома) и эмбриона, и обоих родителей («трио» пациентов), такой подход существенно увеличивает информативность, но и значительно удорожает проводимое исследование [6, 43].

Генотипы, ассоциированные с «летальными» фенотипами эмбриона, могут иметь разные типы наследования [34]. В случае если патогенные генетические варианты, приводящие к потере беременности, имеют аутосомно-доминантный тип наследования, можно предполагать, что данная мутация у эмбриона является приобретенной *de novo* и риск ее наличия при последующих беременностях низкий (за исключением случаев гонадного мозаицизма). В то же время при аутосомно-рецессивном или Х-сцепленном типах наследования имеется высокий риск «летального» фенотипа у эмбриона и в будущем. Благодаря идентификации конкретного патогенного генетического варианта возможно применение технологии ПГТ на моногенные мутации (ПГТ-М) [34]. Помимо этого, в данной ситуации могут быть использованы и донорские гаметы, особенно если у одного из супругов фертильность снижена (например, женщина находится в старшем репродуктивном возрасте либо у мужчины присутствуют выраженные нарушения сперматогенеза).

Анализируя данные научной литературы, мы пришли к выводу, что ряд генов, потенциально имеющих отношение к неразвивающейся беременности, может приводить и к различным заболеваниям в постнатальном периоде у детей [11, 19]. В этом аспекте поиск патогенных генетических вариантов в парах, имеющих идиопатическое привычное невынашивание беременности, представляется особенно важным, так как очередная беременность в этих случаях может завершиться не самопроизвольным прерыванием, а рождением ребенка с тяжелой инвалидизирующей патологией. Невынашивание беременности не всегда является маркером какого-либо нарушения состояния здоровья женщины, планирующей деторождение. Во многих случаях это защитный механизм, предотвращающий рождение потомства с генетическими аномалиями и увеличение генетического груза популяции.

Перед тем как рекомендовать внедрение каких-либо новых методов обследования пар с отягощенным акушерским анамнезом в клиническую практику, Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) рекомендует дать ответ на четыре важных вопроса:

- 1) действительно ли есть связь между результатами тестирования и риском выкидыша;
- 2) есть ли доказательства того, что именно выявленная в результате тестирования особенность и была причиной потери беременности;
- 3) имеет ли результат теста какое-то прогностическое значение для будущих беременностей;
- 4) есть ли доказательства, что предложенное лечение улучшит результаты [5].

В настоящее время касательно большинства упомянутых в данной статье генетических вариантов была выявлена определенная ассоциация между их наличием и риском потери беременности, однако доказательств причинно-следственной связи нет. Поэтому с уверенностью заявлять о прогностической ценности результатов генетического тестирования было бы некорректно. В данной ситуации в качестве терапии выступает единственный доступный метод медицинской помощи — ВРТ с ПГТ, эффективность которого при привычном невынашивании беременности в настоящее время тоже не доказана [13, 17].

Считается, что направление на ВРТ пациенток с идиопатическим привычным невынашиванием беременности нецелесообразно, но при выявлении аномалий кариотипа у одного или обоих супругов следует рекомендовать ЭКО с ПГТ [3, 13]. В то же время не ясно, стоит ли рассматривать вопрос об ЭКО с проведением ПГТ-М при выявлении гомозиготных эмбриолетальных мутаций у эмбриона и подтверждении наличия носительства этих генетических вариантов у супругов. Логично предположить, что если основной причиной невынашивания беременности в паре являются именно мутации с мен-

делевским наследованием, то исключение наличия этой мутации в гомозиготном состоянии у эмбриона повышает шансы на благоприятный исход беременности. С другой стороны, исследований, которые на самом деле доказывали бы, что это умозаключение верно, явно недостаточно. Данные исследования остаются крайне перспективными, поскольку расширение показаний для ПГТ и отбора наиболее генетически качественного эмбриона в будущем могло бы способствовать не только деторождению в семьях с репродуктивными нарушениями, но и снижению генетического груза в популяции. Улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных с врожденными и наследственными заболеваниями (в том числе благодаря внедрению расширенного неонатального скрининга) — позитивная тенденция современной медицины. Вместе с тем с эволюционной точки зрения такой подход будет способствовать постепенному росту количества носителей патогенных генетических вариантов, тогда как ПГТ может способствовать его снижению.

## Заключение

В перспективе для исчерпывающего понимания роли генов-кандидатов в самопроизвольном прерывании беременности требуются увеличение объема исследуемых когорт, создание баз данных, каталогизирующих мутации, которые обнаружены при невынашивании беременности на различных сроках, а также их функциональная оценка как в клетках эмбриона, так и в родительских репродуктивных тканях.

## Дополнительная информация

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

**Конфликт интересов.** Авторы данного обзора подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** Е.В. Кудрявцева — поиск и систематизация источников литературы, написание текста рукописи, окончательное редактирование и подготовка к публикации; О.П. Ковтун — написание текста рукописи, анализ критически важного содержания; В.В. Ковалев — написание текста рукописи, анализ критически важного содержания. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

**Выражение признательности.** Коллектив авторов выражает благодарность главному врачу ГАУЗ СО КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка» Е.Б. Николаевой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Feichtinger M, Wallner E, Hartmann B, et al. Transcervical embryoscopic and cytogenetic findings reveal distinctive differences in primary and secondary recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2017;107(1):144–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.037>
2. Peng L, Yang W, Deng X, et al. Research progress on ANXA5 in recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2022;153:103679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103679>
3. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulos A, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet*. 2021;397(10285):1675–1682. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00681-4)
4. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–1667. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)

5. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
6. Colley E, Hamilton S, Smith P, et al. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):452–472. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz015>
7. Zhang J, Wang S, Yang Y, et al. [Application of high-throughput whole genome sequencing and STR typing for the analysis of chorea villus tissue samples from spontaneous abortion]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2019;36(12):1171–1174. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.12.005>
8. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., и др. Роль хромосомных aberrаций эмбриона в генезе привычного и спорадического невынашивания беременности // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 34–39. [Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Baranov II, et al. The role of fetal chromosomal aberrations in the genesis of recurrent and sporadic miscarriage. *Vopr ginekolog akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):34–39. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-1-34-39>
9. Kline J, Vardarajan B, Abhyankar A, et al. Embryonic lethal genetic variants and chromosomally normal pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1351–1358. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.039>
10. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Потапов Н.Н., и др. Сравнительный анализ цитогенетического исследования и хромосомного микроматричного анализа биологического материала при невынашивании беременности // *Медицинская генетика*. — 2018. — Т. 17. — № 5. — С. 23–27. [Kudryavtseva EV, Kovalev VV, Potapov NN, et al. Comparative analysis of standard karyotyping and chromosomal microarray analysis of products of conception obtained with miscarriage. *Meditsinskaja Genetika*. 2018;17(5):23–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.05.23-27>
11. Кашеварова А.А., Скрябин Н.А., Никитина Т.В., и др. Онтогенетическая плейотропия генов, вовлеченных в CNV у спонтанных абортусов человека // *Генетика*. — 2019. — Т. 55. — № 10. — С. 1158–1171. [Kashevarova AA, Skryabin NA, Nikitina TV, et al. Ontogenetic pleiotropy of genes involved in CNVs in human spontaneous abortions. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(10):1158–1171. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819100060>
12. Kowalczyk K, Smyk M, Bartnik-Głaska M, et al. Application of array comparative genomic hybridization (aCGH) for identification of chromosomal aberrations in the recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(2):357–367. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02400-8>
13. *Привычный выкидыш: клинические рекомендации*. — М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2021. — С. 46. [Recurrent miscarriage: clinical guidelines. Moscow: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists; 2021. S. 46. (In Russ.)]
14. Robbins SM, Thimm MA, Valle D, et al. Genetic diagnosis in first or second trimester pregnancy loss using exome sequencing: a systematic review of human essential genes. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(8):1539–1548. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01499-6>
15. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *Lancet*. 2021;397(10285):1597. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00954-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00954-5)
16. Laisk T, Soares ALG, Ferreira T, et al. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage. *Nat Commun*. 2020;11(1):5980. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19742-5>
17. Carp HJA (ed.). *Recurrent Pregnancy Loss. Causes, Controversies, and Treatment*. 3rd ed. London: Taylor & F. CRC Press; 2020.
18. Quintero-Ronderos P, Laissue P. Genetic Variants Contributing to Early Recurrent Pregnancy Loss Etiology Identified by Sequencing Approaches. *Reprod Sci*. 2020;27(8):1541–1552. doi: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00187-6>
19. Костюнина О.В., Абдельманова А.С., Мартынова Е.У., и др. Поиск геномных областей, несущих летальные рецессивные варианты у свиней породы дюрок // *Сельскохозяйственная биология*. — 2020. — Т. 55. — № 2. — С. 275–284. [Kostyunina OV, Abdelmanova AS, Martynova EU, et al. Search for genomic regions carrying the lethal genetic variants in the duroc pigs. *Agricultural Biology*. 2020;55(2):275–284. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2020.2.275rus>
20. Баранов В.С., Коган И.Ю., Кузнецова Т.В. Прогресс генетики эмбрионального развития человека и вспомогательные репродуктивные технологии // *Генетика*. — 2019. — Т. 55. — № 10. — С. 1109–1121. [Baranov VS, Kogan IY, Kuznetsova TV. Advances in developmental genetics and achievements in assisted reproductive technology. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(10):1109–1121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S0016675819100023>
21. Najafi K, Mehrjoo Z, Ardalani F, et al. Identifying the causes of recurrent pregnancy loss in consanguineous couples using whole exome sequencing on the products of miscarriage with no chromosomal abnormalities. *Sci Rep*. 2021;11(1):6952. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86309-9>
22. Shamseldin HE, Swaid A, Alkurayy FS. Lifting the lid on unborn lethal Mendelian phenotypes through exome sequencing. *Genet Med*. 2013;15(4):307–309. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.130>
23. Cacheiro P, Westerberg CH, Mager J, et al. Mendelian gene identification through mouse embryo viability screening. *Genome Med*. 2022;14(1):119. doi: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01118-7>
24. Dawes R, Lek M, Cooper ST. Gene discovery informatics toolkit defines candidate genes for unexplained infertility and prenatal or infantile mortality. *NPJ Genom Med*. 2019;4:8. doi: <https://doi.org/10.1038/s41525-019-0081-z>
25. Berkay EG, Şoroğlu CV, Kalaycı T, et al. A new enrichment approach for candidate gene detection in unexplained recurrent pregnancy loss and implantation failure. *Mol Genet Genomics*. 2023;298(1):253–272. doi: <https://doi.org/10.1007/s00438-022-01972-5>
26. Wu P, Chen D, Wang K, et al. Whole-genome sequence association study identifies cyclin dependent kinase 8 as a key gene for the number of mummified piglets. *Anim Biosci*. 2023;36(1):29–42. doi: <https://doi.org/10.5713/ab.22.0115>
27. Reich P, Falker-Gieske C, Pook T, et al. Development and validation of a horse reference panel for genotype imputation. *Genet Sel Evol*. 2022;54(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s12711-022-00740-8>
28. Cheong A, Lingutla R, Mager J. Expression analysis of mammalian mitochondrial ribosomal protein genes. *Gene Expr Patterns*. 2020;38:119147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gep.2020.119147>
29. Cheng C, Cleak J, Weiss L, et al. Early embryonic lethality in complex I associated p.L104P Nubpl mutant mice. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):386. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02446-y>
30. Houston BJ, Oud MS, Aguirre DM, et al. Programmed Cell Death 2-Like (*Pcdcl2l*) Is Required for Mouse Embryonic Development. *G3 (Bethesda)*. 2020;10(12):4449–4457. doi: <https://doi.org/10.1534/g3.120.401714>
31. Chen X, Yin W, Chen S, et al. Loss of PIGK function causes severe infantile encephalopathy and extensive neuronal apoptosis. *Hum Genet*. 2021;140(5):791–803. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02243-2>
32. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Available from: <https://www.omim.org/> (accessed: 12.01.2024).
33. Uehara T, Abe K, Oginuma M, et al. Pathogenesis of CDK8-associated disorder: two patients with novel CDK8 variants and in vitro and in vivo functional analyses of the variants. *Sci Rep*. 2020;10(1):17575. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74642-4>
34. Глотов О.С., Чернов А.Н., Глотов А.С., и др. Перспективы применения экзомного секвенирования для решения проблем в репродукции человека (часть II) // *Акушерство и гинекология*. — 2022. — № 12. — С. 40–45. [Glotov OS, Chernov AN,

- Glotov AS, et al. Prospects for using exome sequencing to solve problems in human reproduction (part ii). *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2022;12:40–45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.220>
35. Fu M, Mu S, Wen C, et al. Whole exome sequencing analysis of products of conception identifies novel mutations associated with missed abortion. *Mol Med Rep*. 2018;18(2):2027–2032. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9201>
36. Weitensteiner V, Zhang R, Bungenberg J, et al. Exome sequencing in syndromic brain malformations identifies novel mutations in ACTB, and SLC9A6, and suggests BAZ1A as a new candidate gene. *Birth Defects Res*. 2018;110(7):587–597. doi: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1200>
37. Zaghlool A, Halvardson J, Zhao JJ, et al. A Role for the Chromatin-Remodeling Factor BAZ1A in Neurodevelopment. *Hum Mutat*. 2016;37(9):964–975. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23034>
38. Al-Hamed MH, Sayer JA, Alsahan N, et al. Novel loss of function variants in FRAS1 AND FREM2 underlie renal agenesis in consanguineous families. *Journal of Nephrology*. 2021;34(3):893–900. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00795-0>
39. Dainese L, Adam N, Boudjemaa S, et al. Glycogen Storage Disease Type IV and Early Implantation Defect: Early Trophoblastic Involvement Associated with a New GBE1 Mutation. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19(6):512–515. doi: <https://doi.org/10.2350/14-09-1557-CR.1>
40. Cristofoli F, De Keersmaecker B, De Catte L, et al. Novel *STIL* Compound Heterozygous Mutations Cause Severe Fetal Microcephaly and Centriolar Lengthening. *Mol Syndromol*. 2017;8(6):282–293. doi: <https://doi.org/10.1159/000479666>
41. Alves APVD, Freitas AB, Levi JE, et al. COL1A1, COL4A3, TIMP2 and TGFB1 polymorphisms in cervical insufficiency. *J Perinat Med*. 2021;49(5):553–558. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0320>
42. Alegina EV, Tetrushvili NK, Agadzhanova AA, et al. Role of Collagen Gene Polymorphisms in the Structure of Early Gestation Loss. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(3):360–363. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3171-2>
43. Rajcan-Separovic E. Next generation sequencing in recurrent pregnancy loss—approaches and outcomes. *Eur J Med Genet*. 2020;63(2):103644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.04.001>
44. Ellard S, Kivuva E, Turnpenny P, et al. An exome sequencing strategy to diagnose lethal autosomal recessive disorders. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(3):401–404. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.120>
45. Qiao Y, Wen J, Tang F, et al. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(5):364–372. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw008>
46. Rae W, Gao Y, Bunyan D, et al. A novel FOXP3 mutation causing fetal akinesia and recurrent male miscarriages. *Clin Immunol*. 2015;161(2):284–285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.09.006>
47. Kasak L, Rull K, Yang T, et al. Recurrent Pregnancy Loss and Concealed Long-QT Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e021236. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021236>
48. Cuneo BF, Kaizer AM, Clur SA, et al. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: findings from a multicenter international study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):263.e1–263.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.004>
49. Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Молекулярные механизмы нарушений импринтированных генов при патологии эмбрионального развития и привычном невынашивании беременности // *Медицинская генетика*. — 2020. — Т. 19. — №. 11. — С. 79–80. [Sazhenova EA, Lebedev IN. Molecular mechanisms of imprinted gene disturbance in the embryonic development pathology and recurrent pregnancy loss. *Medical Genetics*. 2020;19(11):79–80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.11.79-80>
50. Sazhenova EA, Nikitina TV, Vasilyev SA, et al. NLRP7 variants in spontaneous abortions with multilocus imprinting disturbances from women with recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(11):2893–2908. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02312-z>
51. Fallahi J, Razban V, Momtahan M, et al. A Novel Mutation in NLRP7 Related to Recurrent Hydatidiform Mole and Reproductive Failure. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(2):135–138. doi: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5657>
52. Takahashi N, Coluccio A, Thorball CW, et al. ZNF445 is a primary regulator of genomic imprinting. *Genes Dev*. 2019;33(1-2):49–54. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.320069.118>
53. Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Молекулярные механизмы нарушений импринтированных генов при патологии пре- и постнатального развития // *Медицинская генетика*. — 2018. — Т. 17. — № 11. — С. 3–6. [Sazhenova EA, Lebedev IN. Molecular mechanisms of disturbance of imprinted genes in pathology of pre- and postnatal development. *Medical Genetics*. 2018;17(11):3–6. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.11.3-6>
54. Eggermann T, Yapici E, Blik J, et al. Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences. *Clin Epigenetics*. 2022;14(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01259-x>
55. Andreasen L, Christiansen OB, Niemann I, et al. NLRP7 or KHDC3L genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(11):773–781. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gat056>
56. Саженова Е.А., Никитина Т.В., Лебедев И.Н. Способ профилактики привычного невынашивания беременности. Патент РФ на изобретение № RU2659152C1. 28.06.2018. [Sazhenova EA, Nikitina TV, Lebedev IN. Prevention of recurrent miscarriage. Patent RUS No. RU2659152C1. 2018.06.28. (In Russ.)]
57. Scriven PN. Combining PGT-A with PGT-M risks trying to do too much. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(9):2015–2018. doi: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02519-8>
58. Ребриков Д.В. Редактирование генома человека // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2016. — № 3. — С. 4–15. [Rebrikov DV. Human genome editing. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2016;3:4–15. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2016-03-01>
59. Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, et al. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021;397(10285):1668–1674. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00683-8)

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Кудрявцева Елена Владимировна**, д.м.н., доцент [Elena V. Kudryavtseva, MD, PhD, Assistant Professor];  
адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Ekaterinburg, Russia];  
e-mail: elenavladpova@yandex.ru, SPIN-код: 7232-3743, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

**Ковтун Ольга Петровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: usma@usma.ru, SPIN-код: 9919-9048, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

**Ковалев Владислав Викторович**, д.м.н., профессор [Vladislav V. Kovalev, MD, PhD, Professor];  
e-mail: vvkovalev55@gmail.com, SPIN-код: 2061-0704, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8640-8418>

М.П. Костинов<sup>1, 2</sup>, В.Б. Полищук<sup>1</sup>, А.А. Рыжов<sup>1</sup>,  
К.В. Машилов<sup>1</sup>, Н.А. Карчевская<sup>3</sup>, А.Е. Власенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова,  
Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского,  
Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

## Состояние поствакцинального иммунитета к коклюшу у кандидатов на трансплантацию легких

**Обоснование.** С учетом высокой распространенности *Bordetella pertussis* пациенты с патологией органов дыхания имеют риск инфицирования и заболевания коклюшем, в связи с чем их следует рассматривать как целевую группу для вакцинации против коклюша. **Цель исследования** — оценка поствакцинального иммунитета к коклюшу у кандидатов на трансплантацию легких. **Методы.** 24 пациента с тяжелыми бронхолегочными заболеваниями в возрасте 18–60 лет были вакцинированы против коклюша трехкомпонентной вакциной для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточной). У 5 больных была выполнена трансплантация легких в течение года после вакцинации. Уровень IgG-антител (АТ) исследовали при помощи тест-системы RIDASCREEN® *Bordetella IgG*. **Результаты.** В поствакцинальном периоде только у 8,3% развилась местная реакция в виде болезненности и уплотнения места инъекции. Доля серопозитивных к коклюшу пациентов составила до, через 1 мес и через 1 год после вакцинации 71, 100 и 100% соответственно ( $p = 0,02$ ). Выявлено значимое повышение IgG АТ против коклюша через 1 мес после однократного введения препарата, которое сохранялось и через 12 мес. В группе с двукратным введением вакцины уровни IgG АТ через 1 мес после первого и второго введения статистически не отличались. Интенсивный прирост IgG АТ к *B. pertussis* был отмечен в группе изначально серонегативных пациентов по сравнению с серопозитивными ( $p = 0,03$ ). Через 1 год после вакцинации между пациентами, которым была проведена трансплантация легких, и пациентами без трансплантации статистически значимых различий по уровню IgG АТ не выявлено. **Заключение.** Большинство (71%) больных с тяжелой бронхолегочной патологией являются серопозитивными к *B. pertussis*. Однократная вакцинация против коклюша безопасна и приводит к синтезу и приросту специфических АТ у всех пациентов. Назначенная терапия после трансплантации легких не оказывает существенного влияния на уровень поствакцинальных АТ.

**Ключевые слова:** коклюшная вакцина, трансплантация легких, муковисцидоз, обструктивные заболевания легких, рестриктивные заболевания легких

**Для цитирования:** Костинов М.П., Полищук В.Б., Рыжов А.А., Машилов К.В., Карчевская Н.А., Власенко А.Е. Состояние поствакцинального иммунитета к коклюшу у кандидатов на трансплантацию легких. Вестник РАМН. 2024;79(2):131–142. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8377>

### Обоснование

Коклюш остается серьезной проблемой для всего мира, несмотря на проводимую вакцинопрофилактику. Несомненно, группой высокого риска остаются дети 1-го года жизни, однако все больше внимания уделяется коклюшу у подростков и взрослых [1–5]. В настоящее время отмечается сдвиг заболеваемости коклюшем на более старшие возрастные группы населения, который обусловлен ослаблением поствакцинального иммунитета через 5–9 лет после последней вакцинации [6–9], что делает детей вновь восприимчивыми к инфекции и вовлекает их в эпидемический процесс. Иммунитет после перенесенного коклюша также со временем угасает, но более медленно [7, 9, 10], что может вести к росту заболеваемости коклюшем у взрослых вследствие угасания постинфекционного или поствакцинального иммунитета. По данным одних авторов, среди заболевших коклюшем школьников и подростков в возрасте от 7 до 17 лет 88% имели в анамнезе заверченный первичный курс вакцинации против коклюша [11], а по результатам других исследователей среди детей этой возрастной группы, госпи-

тализированных с коклюшем, ранее вакцинированные составляли 72,7–84,5% [12]. По данным А. Nunes et al., среди всех выявленных случаев коклюша доля пациентов в возрасте 10 лет и старше колебалась от 2,1 до 66,7% в зависимости от страны и характеристик выборки [13]. У подростков и взрослых заболевание может протекать в атипичной или стертой форме, что затрудняет диагностику, и, по мнению некоторых исследователей, реальная заболеваемость коклюшем значительно выше [3, 4, 14]. Это способствует созданию условий для циркуляции возбудителя, так как формируется неиммунная прослойка, состоящая как из невакцинированных, так и ранее вакцинированных и переболевших, но утративших иммунитет, и эти группы становятся основным источником передачи заболевания восприимчивому населению, состоящему из детей в возрасте до 1 года, для которых риск осложнений и смерти выше.

В течение длительного времени вакцинация против коклюша проводилась только в детском возрасте препаратами, которые содержат цельноклеточный коклюшный компонент. С появлением ацеллюлярных коклюшных вакцин стала возможна вакцинация против данной ин-

фекции подростков и взрослых. Во многих странах проводится ревакцинация против коклюша детей и подростков, а также взрослых [15, 16].

Пациенты с бронхолегочной патологией также являются группой риска по развитию тяжелого течения коклюша вследствие воздействия токсинов возбудителя на дыхательную, сердечно-сосудистую и нервную системы [17]. Риск заболевания коклюшем примерно в 2 раза выше у детей с бронхиальной астмой по сравнению с детьми без астмы [18]. При этом поражение органов дыхания, являющееся основным в симптомокомплексе коклюша, может вызывать различные изменения, такие как пневмококк, бронхит, пневмония и ателектаз [19]. Одновременно с этим токсины возбудителя оказывают действие на клетки врожденной и адаптивной иммунной системы организма [20] и могут снижать или угнетать противоинфекционный иммунный ответ, что способствует развитию вторичных осложнений бактериальной и вирусной природы с наиболее частой локализацией в дыхательных путях [4]. Пациенты с тяжелой бронхолегочной патологией из листа ожидания трансплантации легких относятся к группе, наиболее уязвимой для коклюшной инфекции, из-за значительного снижения функции мукозального иммунитета, который опосредован морфологическими и функциональными изменениями респираторного тракта. Вакцинация против коклюша данного контингента может явиться приоритетным мероприятием в профилактике инфекции, однако данные литературы скудны, особенно относительно формирования поствакцинального иммунитета.

**Цель исследования** — изучить поствакцинальный иммунитет к коклюшу у кандидатов на трансплантацию легких.

## Методы

### Дизайн исследования

Многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование.

**Критерии включения.** В исследование включены пациенты с тяжелой бронхолегочной патологией, которые по результатам обследования были поставлены в лист ожидания трансплантации легких и подписали добровольное согласие на проведение вакцинации.

**Критерии не включения.** Отказ пациента от участия в исследовании.

### Условия проведения

Исследование проведено в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Россия) и в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия).

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось с апреля 2020 по декабрь 2021 г.

### Описание медицинского вмешательства

В рандомизированное клиническое исследование поствакцинального иммунитета к коклюшу было включено 24 пациента с различными бронхолегочными заболеваниями, состоящие в листе ожидания трансплантации легких. Для вакцинации против коклюша была использована трехкомпонентная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная). Методом простой рандомизации пациенты были распределены на две

M.P. Kostinov<sup>1, 2</sup>, V.B. Polishchuk<sup>1</sup>, A.A. Ryzhov<sup>1</sup>, K.V. Mashilov<sup>1</sup>,  
N.A. Karchevskaya<sup>3</sup>, A.E. Vlasenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

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

<sup>3</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

## Vaccine-Induced Immunity Against Pertussis in Lung Transplant Candidates

**Background.** Given the high prevalence of *Bordetella pertussis*, patients with respiratory disorders are at risk of getting infected with this pathogen and developing pertussis. Therefore, they should be considered a target group for vaccination against this infection. **Aims** — the objective of the study was to assess vaccine-induced immunity against pertussis in lung transplant candidates. **Methods.** Twenty-four patients with severe bronchopulmonary diseases, aged 18 to 60, were vaccinated against pertussis with Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine. Five patients underwent lung transplantation. Immunoglobulin G (IgG) antibodies (Abs) were measured using the RIDASCREEN® *Bordetella* IgG test system. **Results.** In the post-vaccination period, only 8.3% of the patients developed such local reactions as tenderness and induration at the injection site. The proportions of patients who were seropositive for pertussis before vaccination, one month and one year after vaccination were 71, 100 and 100%, respectively ( $p = 0.02$ ). A significant increase in anti-pertussis IgG Ab levels was identified one month after a single vaccine dose, and was still observed after 12 months. In the group of two-dose vaccination, there was no statistical difference between the levels of IgG Abs one month after the first dose and one month after the second dose. A significant increase in anti-*Bordetella pertussis* IgG Ab levels was observed in the group of initially seronegative patients compared to seropositive patients ( $p = 0.03$ ). A year after vaccination, there was no statistically significant difference in IgG Ab levels between the patients with and without a history of lung transplantation. **Conclusions.** The majority (71%) of patients with severe bronchopulmonary disease was seropositive for *B. pertussis*. Single-dose vaccination against pertussis was safe; it induced the production of additional specific Abs and an increase in their levels in all patients. Therapy administered after lung transplantation did not significantly affect the levels of vaccine-induced Abs.

**Keywords:** pertussis vaccine, lung transplantation, cystic fibrosis, obstructive pulmonary disease, restrictive pulmonary disease

**For citation:** Kostinov MP, Polishchuk VB, Ryzhov AA, Mashilov KV, Karchevskaya NA, Vlasenko AE. Vaccine-Induced Immunity Against Pertussis in Lung Transplant Candidates. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):131–142. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8377>

группы: пациенты группы 1 вакцинированы однократно, пациенты группы 2 — дважды с интервалом между введением вакцины в 1 мес. Из группы 1 в начальном периоде исследования (до забора крови через 1 мес от начала вакцинации) были 4 участника. В итоге группу 1 составили 9 (37%) пациентов, группу 2 — 15 (63%). Вакцинация против коклюша проводилась при отсутствии у пациентов признаков респираторной инфекции и обострений основного заболевания.

Забор крови с целью последующего определения уровня антител (АТ) к *Bordetella pertussis* производился перед введением вакцины, а также через 1 и 12 мес после проведения вакцинации.

Уровень АТ класса IgG к *B. pertussis* в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы RIDASCREEN® *Bordetella* IgG (R-Biopharm, Германия). Согласно инструкции к тест-системе, результат анализа считали положительным, если концентрация IgG АТ к *B. pertussis* в исследуемом образце превышала 18 Ед/мл, при значениях 14–18 Ед/мл результат расценивался как сомнительный, а ниже 14 Ед/мл — как отрицательный. Лабораторная часть исследования выполнена с использованием сертифицированного оборудования центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Для вакцинации использовалась трехкомпонентная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная). Вакцина содержит в качестве действующих веществ не менее 30 МЕ анатоксина дифтерийного, 40 МЕ анатоксина столбнячного, 25 мкг анатоксина коклюшного, 25 мкг гемагглютинаина филаментозного и 8 мкг пертактина (белка наружной мембраны).

Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Конечной точкой исследования являлось определение уровня АТ к *B. pertussis* через 1 год после начала проведения вакцинации.

**Анализ в подгруппах.** Всего было рассмотрено три признака: схема вакцинации, исходный уровень АТ (участники исследования с концентрацией IgG АТ к *B. pertussis* > 18 Ед/мл составили группу серопозитивных пациентов, с результатами ≤ 18 Ед/мл — группу серонегативных пациентов), факт трансплантации легких. Также рассматривался такой признак, как терапия кортикостероидами: были выделены группы пациентов, получавших терапию на всем периоде исследования, не получавших кортикостероиды, а также начавших получать кортикостероиды как составную часть иммуносупрессивной терапии только после трансплантации легких. Описание и результаты проверки сопоставимости групп исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика групп исследования

| Группа                                                                                 | N  | Возраст <sup>1</sup> ,<br>годы | Пол <sup>2</sup> , % | Схема <sup>3</sup> , % | Исходно<br>антител <sup>4</sup> , % | Трансплантация <sup>5</sup> ,<br>% | Терапия кортикостероидами <sup>6</sup> , % |          |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|----------|----------|
|                                                                                        |    |                                |                      |                        |                                     |                                    | Группа 1                                   | Группа 2 | Группа 3 |
| 1. Схема вакцинации (группа 1 — привиты однократно; группа 2 — привиты двукратно)*     |    |                                |                      |                        |                                     |                                    |                                            |          |          |
| 1                                                                                      | 9  | 34 ± 8                         | 33                   | —                      | 77                                  | 22                                 | 44                                         | 44       | 12       |
| 2                                                                                      | 15 | 31 ± 9                         | 33                   | —                      | 67                                  | 20                                 | 47                                         | 40       | 13       |
| Сравнение                                                                              |    | p = 0,36                       | p = 1,00             | —                      | p = 0,67                            | p = 1,00                           | p = 1,00                                   |          |          |
| 2. Исходный уровень АТ (группа 1 — серонегативные; группа 2 — серопозитивные)          |    |                                |                      |                        |                                     |                                    |                                            |          |          |
| 1                                                                                      | 7  | 29 ± 7                         | 29                   | 71                     | —                                   | 14                                 | 57                                         | 43       | 0        |
| 2                                                                                      | 17 | 34 ± 10                        | 41                   | 59                     | —                                   | 23                                 | 41                                         | 41       | 18       |
| Сравнение                                                                              |    | p = 0,31                       | p = 0,35             | p = 0,67               | —                                   | p = 1,00                           | p = 1,00                                   |          |          |
| 3. Трансплантация легких (группа 1 — не проводилась; группа 2 — проводилась)           |    |                                |                      |                        |                                     |                                    |                                            |          |          |
| 1                                                                                      | 19 | 32 ± 10                        | 37                   | 79                     | 68                                  | —                                  | 58                                         | 42       | 0        |
| 2                                                                                      | 5  | 32 ± 6                         | 20                   | 60                     | 80                                  | —                                  | 0                                          | 40       | 60       |
| Сравнение                                                                              |    | p = 0,99                       | p = 0,63             | p = 0,57               | p = 1,00                            | —                                  | p = 0,004                                  |          |          |
| 4. Стероидная терапия (группа 1 — нет; группа 2 — да; группа 3 — после трансплантации) |    |                                |                      |                        |                                     |                                    |                                            |          |          |
| 1                                                                                      | 11 | 28 ± 8                         | 36                   | 64                     | 64                                  | 0                                  | —                                          | —        | —        |
| 2                                                                                      | 10 | 36 ± 10                        | 30                   | 60                     | 70                                  | 20                                 | —                                          | —        | —        |
| 3                                                                                      | 3  | 33 ± 9                         | 33                   | 67                     | 100                                 | 100                                | —                                          | —        | —        |
| Сравнение                                                                              |    | p = 0,17                       | p = 1,00             | p = 1,00               | p = 0,70                            | p = 0,001                          |                                            |          |          |

<sup>1</sup> Приведены среднее и стандартное отклонение, анализ различий в двух группах исследования проводился с помощью критерия Стьюдента, в трех группах — с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

<sup>2</sup> Доля мужчин.

<sup>3</sup> Доля пациентов, получивших двукратную вакцинацию.

<sup>4</sup> Доля изначально серопозитивных пациентов.

<sup>5</sup> Доля пациентов, которым была проведена трансплантация легких.

<sup>6</sup> Доля пациентов с указанной схемой проведения терапии кортикостероидами: группа 1 — не проводилась; группа 2 — проводилась на всем периоде исследования; группа 3 — проводилась только после трансплантации как составная часть иммуносупрессивной терапии.

\*Здесь и далее для анализа частот применялся точный критерий Фишера.

## Методы регистрации исходов

Оценка уровня АТ класса IgG к *B. pertussis* в сыворотке крови осуществлялась методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы RIDASCREEN® Bordetella IgG (R-Biopharm, Германия). Согласно инструкции к тест-системе, результат анализа считали положительным, если концентрация IgG к *B. pertussis* в исследуемом образце превышала 18 Ед/мл, при значениях 14–18 Ед/мл результат расценивался как сомнительный, а ниже 14 Ед/мл — как отрицательный. Участники исследования с положительными результатами составили группу серопозитивных пациентов, с сомнительными и отрицательными результатами — группу серонегативных пациентов.

## Этическая экспертиза

Протокол исследования был утвержден локальным советом по этике ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (протокол № 1 от 21 апреля 2020 г.).

## Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** В ходе анализа из исходной выборки были сформированы группы исследования по факту наличия/отсутствия анализируемого признака. Для этого был проведен расчет объема выборки на основе ожидаемой величины эффекта. Концентрация IgG АТ к *B. pertussis*, по данным литературы, через 1 мес после вакцинации достигает в среднем  $150 \pm 76$  Ед/мл [21]. Ожидаемый прирост IgG АТ составляет 117 Ед/мл, что соответствует величине эффекта  $h = 1,6$ . Рассчитанное минимальное необходимое число пациентов для указанной величины эффекта составляет 5 человек в каждой группе исследования.

**Методы статистического анализа данных.** Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Описательная статистика переменных, соответствующих нормальному закону распределения, представлена средним и стандартным отклонением —  $M \pm s$ . Если распределение переменной отличалось от нормального закона, для описания применялись медиана и интерквартильный размах —  $Me (Q_1; Q_3)$ . Описательная статистика концентрации IgG АТ представлена средним геометрическим и 95%-м доверительным интервалом — GMC (95% CI). Для анализа изменения уровня IgG АТ в зависимости от периода и группы исследования применялась модель смешанных эффектов, расчеты проводились на прологарифмированных данных. Предпосылки применения модели смешанных эффектов проверялись тестом Ливиня (гомоскедастичности остатков) и тестом Шапиро–Уилкса (нормальности распределения стандартизированных остатков). Апостериорные тесты проводились с помощью критерия Тьюки. Сравнение двух независимых выборок, распределение которых соответствует нормальному закону, проводилось с помощью критерия Стьюдента; сравнение двух независимых выборок, распределение которых отлично от нормального, — с помощью критерия Манна–Уитни; сравнение по качественному признаку двух связанных выборок — с помощью критерия Мак-Немара; сравнение независимых — с помощью критерия Фишера. Все расчеты проводились в свободно распространяемой статистической среде R (v. 3.6, лицензия GNU GPL2), применялись пакеты stats (v. 3.6.2), lme4 (v. 1.1-21), lmerTest (v. 3.1-1).

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Уровень противокклюшных АТ в динамике до и после введения ацеллюлярной коклюшной вакцины был изучен у 24 пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями, включенных в лист ожидания трансплантации легких. Средний возраст пациентов составил  $33 \pm 9$  лет, из них 33% ( $n = 8$ ) мужчин, 67% ( $n = 16$ ) женщин. У 42% ( $n = 10$ ) пациентов были диагностированы обструктивные заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, лимфангиолейомиоматоз); у 33% ( $n = 8$ ) — рестриктивные (идеопатический легочный фиброз, фиброз в результате экзогенного аллергического альвеолита); у 25% ( $n = 6$ ) — муковисцидоз. У всех участников исследования отсутствовали данные о предшествующей вакцинации против коклюша, и никто из них не подтвердил перенесенную болезнь в анамнезе.

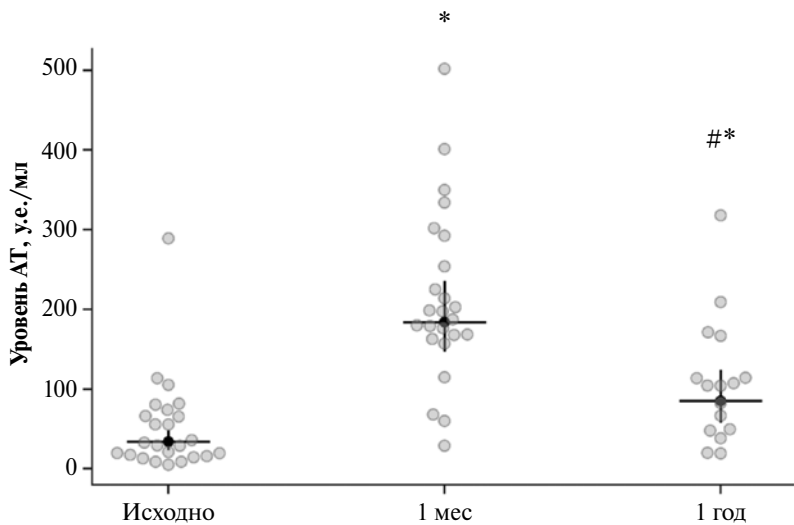
Пациенты с обструктивными заболеваниями легких и муковисцидозом получали терапию бронхолитиками, муколитиками (дорназа альфа, 7% натрия хлорид и 0,1% натрия гиалуронат, амброксола гидрохлорид и др.). Больные с муковисцидозом получали также антибактериальную терапию в зависимости от высеваемой микрофлоры (цефепим, меропенем, имипенем/циластатин, линезолид, дорипенем, ципрофлоксацин, полимиксин и т.д.). Пациенты с идиопатическим легочным фиброзом находились на антифибротической терапии (пирфенидон или нинтеданиб), а больные с фиброзом в результате экзогенного аллергического альвеолита получали небольшие дозы системных кортикостероидов (10 мг/сут). На момент вакцинации терапию стероидами получали 42% ( $n = 10$ ) пациентов.

У 21% ( $n = 5$ ) пациентов в течение года (в среднем  $184 \pm 56$  дней) после вакцинации была проведена трансплантация легких, после которой они стали получать иммуносупрессивную терапию, которая включала прием ингибитора кальциневрина (такролимус), мофетила микофенолата и системных кортикостероидов. Доза такролимуса у наших пациентов составляла от 1 до 6 мг/сут (в зависимости от концентрации препарата в крови целевая концентрация в первый год после трансплантации — 10–12 нг/мл). Доза стероидов на момент третьего забора крови (через 1 год от начала вакцинации) составляла 10–15 мг/сут, доза мофетила микофенолата — 500 мг 2 раза/день.

### Основные результаты исследования

Исходно доля серопозитивных к *B. pertussis* пациентов составляла 71% ( $n = 17$ ), остальные пациенты были изначально серонегативными либо имели сомнительный уровень IgG АТ. Через 1 мес после вакцинации доля серопозитивных пациентов выросла до 100% ( $n = 24$ ), изменение статистически значимо ( $p = 0,02$  по Мак-Немару). Через 1 год после первой вакцинации 100% ( $n = 24$ ) пациентов оставались серопозитивными. Динамика концентрации IgG АТ к *B. pertussis* приведена на рис. 1.

Анализ динамики АТ проводился с помощью построения линейной модели смешанных эффектов (период — фиксированный фактор, отдельные пациенты — случайный). В результате было выявлено, что время после вакцинации оказывает на концентрацию IgG АТ к *B. pertussis* статистически значимое влияние ( $F = 48,1$ ;  $p < 0,001$ ). Через 1 мес после вакцинации отмечается статистически значимый рост концентрации АТ с  $33,9$  Ед/мл



**Рис. 1.** Концентрация IgG АТ к *Bordetella pertussis* в каждой контрольной точке, приведены индивидуальные значения, средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал

*Примечание.* \* — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с исходной концентрацией антител; # — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с концентрацией антител в предыдущей контрольной точке.

(23,0–48,4) до 184,2 Ед/мл (147,3–236,3) ( $p < 0,001$ ). Через 1 год после вакцинации отмечается статистически значимое снижение концентрации АТ относительно месячного уровня до 84,7 Ед/мл (58,4–123,7) ( $p < 0,001$ ). Но стоит отметить, что, несмотря на снижение, концентрация IgG АТ к *B. pertussis* через 1 год после вакцинации остается статистически значимо выше исходного уровня ( $p < 0,001$ ).

**1. Концентрация IgG АТ к *B. pertussis* в группах пациентов с тяжелыми заболеваниями легких с одно- и двукратным введением вакцины.** Описание групп исследования представлено в табл. 1. В табл. 2 приведена концентрация АТ в группах пациентов с одно- и двукратной схемами вакцинации против коклюша в контрольных точках исследования.

В результате проведенного анализа было выявлено, что средняя концентрация IgG АТ к *B. pertussis* зависит от времени (периода) после вакцинации ( $F = 48,2$ ;  $p < 0,001$ ) и не зависит от схемы вакцинации ( $F = 0,21$ ;  $p = 0,65$ ). Изменение концентрации АТ в динамике

между группами статистически значимо не различается ( $F = 0,32$ ;  $p = 0,73$ ). Через 1 мес после первой вакцинации отмечается значительный прирост концентрации АТ в обеих группах исследования: с 36,9 Ед/мл (17,1–63,1) до 215,5 Ед/мл (182,5–251) в группе однократной вакцинации ( $p < 0,001$ ) и с 32,3 Ед/мл (18,8–54) до 167,6 Ед/мл (120,2–246,3) в группе двукратной вакцинации ( $p < 0,001$ ). Интенсивность прироста АТ относительно исходного уровня в группе однократной вакцинации через 1 мес составила 416% (215; 758), в группе двукратной — 597% (123; 995); различий между группами по интенсивности прироста не выявлено ( $p = 0,78$ ). В группе двукратной вакцинации через 1 мес после второй иммунизации концентрация IgG АТ к *B. pertussis* статистически значимо не изменилась относительно месячного уровня после первой иммунизации — соответственно 173,1 Ед/мл (116,1–256,8) и 167,6 Ед/мл (120,2–246,3) ( $p = 0,29$ ).

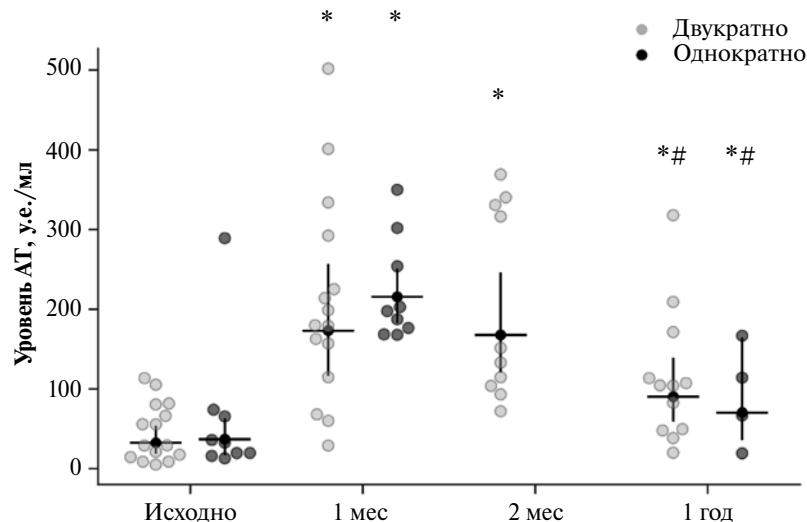
Через 1 год после первой вакцинации отмечается спад концентрации АТ относительно месячного уровня при обеих схемах вакцинации: при однократной —

**Таблица 2.** Концентрация IgG АТ (Ед/мл) к *Bordetella pertussis* в группах исследования (схема вакцинации) в каждой контрольной точке

| Контрольная точка<br>(период исследования) | Группа исследования (схема вакцинации) <sup>1</sup>         |                                                               | Сравнение между группами <sup>2</sup>                                                                             |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Однократно                                                  | Двукратно                                                     |                                                                                                                   |
| Исходно                                    | 36,9 (17,1–63,1)                                            | 32,3 (18,8–54,0)                                              | $p = 0,71$                                                                                                        |
| Через 1 мес после первой вакцинации        | 215,5 (182,5–251)                                           | 167,6 (120,2–246,3)                                           | $p = 0,49$                                                                                                        |
| Через 1 год после первой вакцинации        | 70,2 (35,7–164,7)                                           | 90,2 (58,7–139,1)                                             | $p = 0,83$                                                                                                        |
| Сравнение между контрольными точками       | $p^{0-1} < 0,001$<br>$p^{1-12} = 0,01$<br>$p^{0-12} = 0,05$ | $p^{0-1} < 0,001$<br>$p^{1-12} = 0,001$<br>$p^{0-12} = 0,005$ | Период: $F = 48,2$ ; $p < 0,001$ .<br>Группа: $F = 0,21$ ; $p = 0,65$ .<br>Период/группа: $F = 0,32$ ; $p = 0,73$ |

<sup>1</sup>Приведены средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал.

<sup>2</sup>Применялась линейная модель смешанных эффектов, где период и группа — фиксированные факторы, отдельные пациенты — случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью критерия Тьюки, где  $p^{0-1}$  — сравнение исходной концентрации антител и через 1 мес после вакцинации;  $p^{1-12}$  — сравнение концентрации антител через 1 мес и через 1 год после вакцинации;  $p^{0-12}$  — сравнение исходной концентрации антител и через 1 год после вакцинации.



**Рис. 2.** Концентрация IgG антител к *Bordetella pertussis* в зависимости от схемы вакцинации в каждой контрольной точке, приведены индивидуальные значения, средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал  
*Примечание.* \* — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с исходной концентрацией антител; # — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с концентрацией антител в предыдущей контрольной точке.

136 до 70,2 Ед/мл (35,7–164,7) ( $p = 0,01$ ); при двукратной — до 90,2 Ед/мл (58,7–139,1) ( $p = 0,001$ ). Стоит отметить, что, несмотря на спад, через 1 год после вакцинации концентрация IgG АТ к *B. pertussis* остается статистически значимо выше исходного уровня в обеих группах исследования ( $p = 0,05$  при однократной вакцинации и  $p = 0,005$  при двукратной). Интенсивность прироста концентрации АТ через 1 год после вакцинации относительно исходного уровня составила в группе однократной вакцинации 125% (53; 365); в группе двукратной — 202% (47; 475); различий между группами по интенсивности прироста не выявлено ( $p = 0,68$ ). Непосредственно концентрация АТ остается сопоставимой между группами с разными схемами вакцинации на всем периоде исследования ( $p = 0,71$  исходно,  $p = 0,49$  — через 1 мес после первой вакцинации и  $p = 0,83$  — через 1 год) (рис. 2).

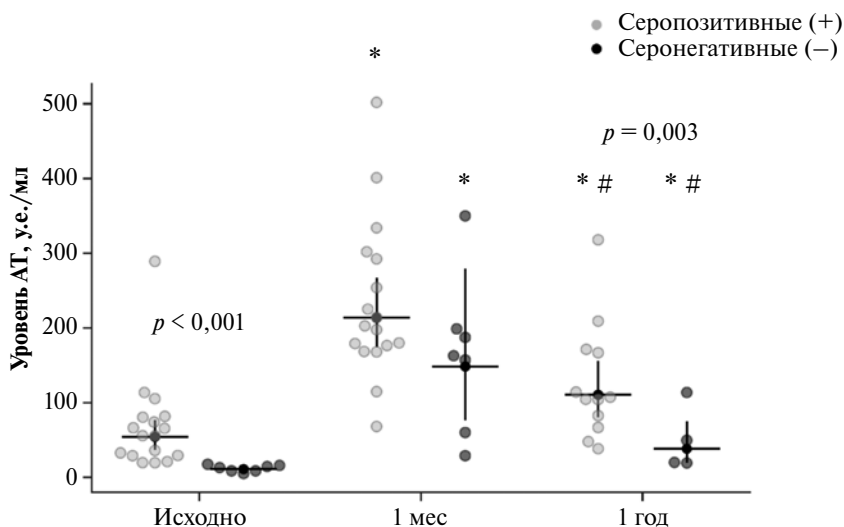
**2. Динамика концентрации IgG АТ к *B. pertussis* в группах пациентов с тяжелыми заболеваниями легких в зависимости от исходного уровня АТ.** Описание групп исследования представлено в табл. 1. В результате проведенного

анализа выявлена статистически значимая зависимость средней концентрации АТ от времени после вакцинации ( $F = 62,3$ ;  $p < 0,001$ ) и изначального уровня АТ ( $F = 22,6$ ;  $p < 0,001$ ) (табл. 3).  
Исходно по концентрации IgG АТ к *B. pertussis* группы серонегативных и серопозитивных пациентов различались статистически значимо — соответственно 10,9 Ед/мл (8,3–15,2) и 54,1 Ед/мл (37–76,8) ( $p = 0,001$ ). Но в результате более интенсивного прироста концентрации АТ в группе изначально серонегативных через 1 мес после вакцинации различия между группами нивелировались и уровни АТ составили в группе изначально серонегативных пациентов 148,4 Ед/мл (76,4–279,4); в группе изначально серопозитивных — 213,7 Ед/мл (174,3–267,1) ( $p = 0,12$ ) (рис. 3).  
Также выявлено, что динамика АТ различается в зависимости от изначального уровня ( $F = 5,1$ ;  $p = 0,01$ ): прирост IgG АТ к *B. pertussis* относительно исходного уровня через 1 мес после вакцинации был более интенсивным в группе изначально серонегативных по сравнению

**Таблица 3.** Концентрация IgG АТ (Ед/мл) к *Bordetella pertussis* в группах исследования (изначальный уровень антител) в каждой контрольной точке

| Контрольная точка                    | Группа исследования (изначальный уровень антител) <sup>1</sup> |                                                               | Сравнение между группами <sup>2</sup>                                                                             |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Серонегативные                                                 | Серопозитивные                                                |                                                                                                                   |
| Исходно                              | 10,9 (8,3–15,2)                                                | 54,1 (37–76,8)                                                | $p < 0,001$                                                                                                       |
| Через 1 мес после первой вакцинации  | 148,4 (76,4–279,4)                                             | 213,7 (174,3–267,1)                                           | $p = 0,12$                                                                                                        |
| Через 1 год после первой вакцинации  | 38,2 (19,5–75)                                                 | 110,4 (80,2–155,9)                                            | $p = 0,003$                                                                                                       |
| Сравнение между контрольными точками | $p^{0-1} < 0,001$<br>$p^{1-12} < 0,001$<br>$p^{0-12} = 0,002$  | $p^{0-1} < 0,001$<br>$p^{1-12} = 0,004$<br>$p^{0-12} = 0,001$ | Период: $F = 62,3$ ; $p < 0,001$ .<br>Группа: $F = 22,6$ ; $p < 0,001$ .<br>Период/группа: $F = 5,1$ ; $p = 0,01$ |

<sup>1</sup>Приведены средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал.  
<sup>2</sup>Применялась линейная модель смешанных эффектов, где период и группа — фиксированные факторы, отдельные пациенты — случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью критерия Тьюки, где  $p^{0-1}$  — сравнение исходной концентрации антител и через 1 мес после вакцинации;  $p^{1-12}$  — сравнение концентрации антител через 1 мес и 1 год после вакцинации;  $p^{0-12}$  — сравнение исходной концентрации антител и через 1 год после вакцинации.



**Рис. 3.** Концентрация IgG антител к *Bordetella pertussis* в зависимости от изначального уровня антител, приведены индивидуальные значения, средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал

*Примечание.* \* — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с исходной концентрацией антител; # — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с концентрацией антител в предыдущей контрольной точке;  $p$  — различия между группами, применялся критерий Тьюки в рамках построенной линейной модели смешанных эффектов.

с серопозитивными — 995% (482; 1349) против 404% (123; 679); различия статистически значимы ( $p = 0,03$ ) (рис. 4).

Через 1 год после вакцинации концентрация АТ в обеих группах исследования снизилась относительно месячного уровня статистически значимо: в группе изначально серонегативных — на –65% (–76; –31) ( $p < 0,001$ ); в группе изначально серопозитивных — на –47% (–66; –35) ( $p = 0,004$ ); различия интенсивности снижения статистически незначимы ( $p = 0,13$ ). Несмотря на снижение, через 1 год после вакцинации концентрация АТ остается статистически значимо выше исходного уровня в обеих группах исследования: в группе изначально серопозитивных — 110,4 Ед/мл (80,2–155,9) против 54,1 Ед/мл (37–76,8) ( $p = 0,001$ ); в группе изначально серонегативных — 38,2 Ед/мл (19,5–75) против 10,9 Ед/мл (8,3–15,2) ( $p = 0,002$ ). Между группами исследования через 1 год после вакцинации концентрация АТ различается статистически значимо ( $p = 0,003$ ); интенсивность прироста

концентрации АТ через 1 год после вакцинации относительно исходного уровня составила в группе изначально серонегативных 235% (88; 351); в группе серопозитивных — 125% (47; 289); различия статистически незначимы ( $p = 0,41$ ).

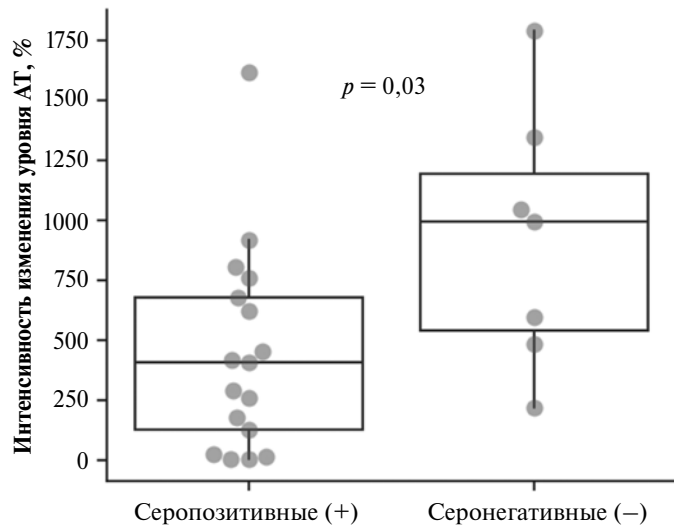
**3. Концентрация IgG АТ к *B. pertussis* в группах пациентов с учетом проведенной трансплантации легких.** Описание групп исследования представлено в табл. 1. Проведение трансплантации легких не влияет ни на уровень АТ ( $p = 0,51$ ), ни на динамику после вакцинации ( $p = 0,48$ ). До трансплантации группы исследования были сопоставимы и по исходному уровню АТ ( $p = 0,32$ ), и по уровню АТ через 1 мес после вакцинации ( $p = 0,40$ ). После трансплантации легких (через 1 год после вакцинации) между пациентами, которым была проведена трансплантация и которым трансплантация не проводилась, статистически значимых различий по уровню IgG АТ к *B. pertussis* выявлено не было ( $p = 0,84$ ) (табл. 4, рис. 5).

**Таблица 4.** Концентрация IgG антител к *Bordetella pertussis* (Ед/мл) в группах исследования (проведение трансплантации легких) в каждой контрольной точке

| Контрольная точка                    | Группа исследования (проведение трансплантации) <sup>1</sup>  |                                                             | Сравнение между группами <sup>2</sup>                                                                             |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Нет ( $n = 19$ )                                              | Да ( $n = 5$ )                                              |                                                                                                                   |
| Исходно                              | 31 (20–48)                                                    | 47 (20–102)                                                 | $p = 0,32$                                                                                                        |
| Через 1 мес после первой вакцинации  | 171 (130–235)                                                 | 215 (147–282)                                               | $p = 0,40$                                                                                                        |
| Через 1 год после первой вакцинации  | 88 (57–138)                                                   | 78 (42–165)                                                 | $p = 0,84$                                                                                                        |
| Сравнение между контрольными точками | $p^{0-1} < 0,001$<br>$p^{1-12} = 0,006$<br>$p^{0-12} < 0,001$ | $p^{0-1} < 0,001$<br>$p^{1-12} = 0,04$<br>$p^{0-12} = 0,05$ | Период: $F = 30,7$ ; $p < 0,001$ .<br>Группа: $F = 0,48$ ; $p = 0,51$ .<br>Период/группа: $F = 0,76$ ; $p = 0,48$ |

<sup>1</sup>Приведены средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал.

<sup>2</sup>Применялась линейная модель смешанных эффектов, где период и группа — фиксированные факторы, отдельные пациенты — случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью критерия Тьюки, где  $p^{0-1}$  — сравнение исходной концентрации антител и через 1 мес после вакцинации;  $p^{1-12}$  — сравнение концентрации антител через 1 мес и через 1 год после вакцинации;  $p^{0-12}$  — сравнение исходной концентрации антител и через 1 год после вакцинации.



**Рис. 4.** Интенсивность изменения уровня IgG антител к *Bordetella pertussis* в зависимости от исходного уровня через 1 мес после вакцинации относительно исходного уровня, приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимальное и максимальное значения

Концентрация АТ зависит только от времени после вакцинации ( $p < 0,001$ ): наблюдается прирост через 1 мес после иммунизации с последующим спадом через 1 год.

Интенсивность изменений IgG АТ к *B. pertussis* сопоставима в группах пациентов без трансплантации и пациентов, которым трансплантация была проведена, на всем периоде исследования: соответственно 332% (258; 995) и 256% (123; 622) — через 1 мес относительно исходного уровня; –48% (–66; –31) и –47% (–61; –35) — через 1 год относительно месячного уровня; 141% (58; 365) и 109% (20; 241) — через 1 год после вакцинации относительно исходного уровня.

**4. Влияние кортикостероидной терапии на уровень поствакцинальных IgG АТ к *B. pertussis*.** Для оценки влияния терапии кортикостероидами на формирование поствакцинального иммунитета к коклюшу были выделены группы пациентов, получавших терапию на всем периоде

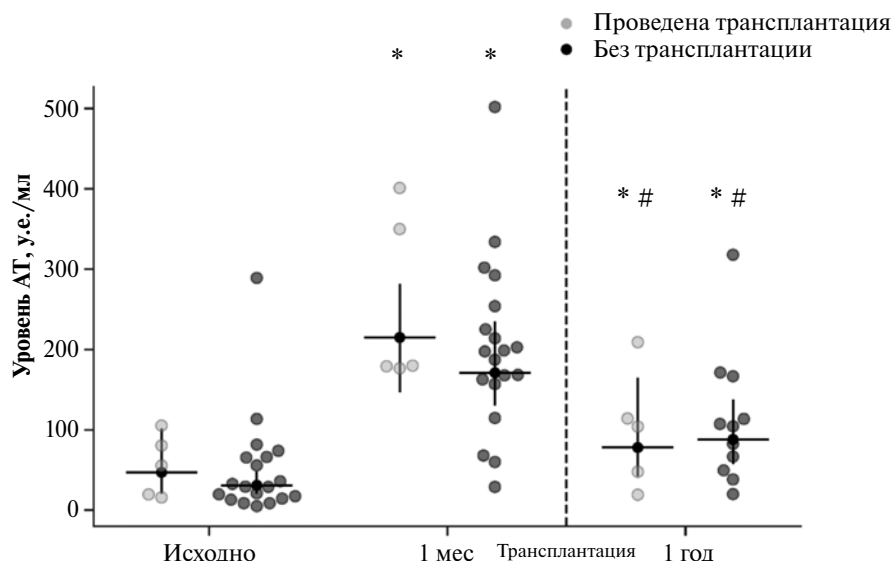
исследования, не получавших кортикостероиды, а также начавших получать кортикостероиды как составную часть иммуносупрессивной терапии только после трансплантации легких. Описание групп исследования представлено в табл. 1.

Ни в одной контрольной точке концентрация АТ не различается в группах исследования ( $F = 1,64$ ;  $p = 0,22$ ), динамика уровня АТ также не различается в зависимости от наличия/отсутствия стероидной терапии ( $F = 0,23$ ;  $p = 0,92$ ). Уровень АТ зависит только от времени после вакцинации: статистически значимый прирост через 1 мес после вакцинации во всех группах исследования с последующим снижением через 1 год. Темп прироста также не различается между группами:  $p = 0,98$  — через 1 мес относительно исходного уровня;  $p = 0,12$  — через 12 мес относительно месячного уровня;  $p = 0,25$  — через 12 мес относительно исходной концентрации АТ) (табл. 5).

**Таблица 5.** Концентрация IgG антител (Ед/мл) к *Bordetella pertussis* в группах исследования (проведение кортикостероидной терапии) в каждой контрольной точке

| Контрольная точка                    | Группа исследования (кортикостероидная терапия) <sup>1</sup> |                                                              |                                                             | Сравнение между группами <sup>2</sup>                                                                             |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | Отсутствует                                                  | На всем периоде                                              | Только после трансплантации                                 |                                                                                                                   |
| Исходно                              | 28 (14–51)                                                   | 36 (22–59)                                                   | 48 (19–169)                                                 | $p^{1-2} = 0,46$<br>$p^{1-3} = 0,30$<br>$p^{2-3} = 0,59$                                                          |
| Через 1 мес после первой вакцинации  | 145 (98–227)                                                 | 222 (143–260)                                                | 233 (135–308)                                               | $p^{1-2} = 0,24$<br>$p^{1-3} = 0,37$<br>$p^{2-3} = 0,92$                                                          |
| Через 1 год после первой вакцинации  | 62 (35–148)                                                  | 100 (24–185)                                                 | 125 (54–175)                                                | $p^{1-2} = 0,19$<br>$p^{1-3} = 0,11$<br>$p^{2-3} = 0,53$                                                          |
| Сравнение между контрольными точками | $p^{0-1} < 0,001$<br>$p^{1-12} = 0,005$<br>$p^{0-12} = 0,05$ | $p^{0-1} < 0,001$<br>$p^{1-12} = 0,01$<br>$p^{0-12} = 0,004$ | $p^{0-1} = 0,008$<br>$p^{1-12} = 0,05$<br>$p^{0-12} = 0,04$ | Период: $F = 32,2$ ; $p < 0,001$ .<br>Группа: $F = 1,64$ ; $p = 0,22$ .<br>Период/группа: $F = 0,23$ ; $p = 0,92$ |

<sup>1</sup>Приведены средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал.  
<sup>2</sup>Применялась линейная модель смешанных эффектов, где период и группа — фиксированные факторы, отдельные пациенты — случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью критерия Тьюки, где  $p^{0-1}$  — сравнение исходной концентрации антител и через 1 мес после вакцинации;  $p^{1-12}$  — сравнение концентрации антител через 1 мес и через 1 год после вакцинации;  $p^{0-12}$  — сравнение исходной концентрации антител и через 1 год после вакцинации.



**Рис. 5.** Концентрация IgG антител к *Bordetella pertussis* в зависимости от проведения трансплантации легких, приведены индивидуальные значения, средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал

*Примечание.* \* — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с исходной концентрацией антител; # — статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с концентрацией антител в предыдущей контрольной точке.

139

### Нежелательные явления

В процессе проведения исследования системных побочных проявлений после иммунизации зарегистрировано не было, проявления местного характера были отмечены у 2 (8,3%) пациенток в виде болезненности и покраснения места инъекции, при этом у одной из них отмечалось уплотнение в месте инъекции размером менее 5 см. Обе участницы исследования исходно были серопозитивными, местные проявления были более выражены у пациентки с более низким уровнем АТ.

### Обсуждение

Введение вакцинации цельноклеточной вакциной позволило значительно снизить смертность от коклюша детей 1-го года жизни. Однако затем некоторые страны отказались от вакцинации цельноклеточной вакциной из-за большого числа поствакцинальных осложнений, и это явилось толчком для развертывания работ по созданию ацеллюлярной коклюшной вакцины, которая обладает более безопасным профилем и которую можно было использовать также у детей более старшего возраста и взрослых. Со временем сравнительные исследования двух типов вакцин против коклюша выявили, что поствакцинальный иммунитет быстрее снижается после использования ацеллюлярных вакцин [22], что привело к пересмотру программ вакцинации против коклюша и введению ревакцинаций подростков и взрослых. В то же время имеются исследования, показывающие, что ацеллюлярные вакцины имеют повышенный индекс avidности АТ по сравнению с цельноклеточными [23]. Однако до настоящего времени не определены четкие иммунологические корреляты поствакцинальной защиты. Считается, что IgG АТ к токсину коклюша являются важным коррелятом протекции и «что, хотя они не всегда обеспечивают полную защиту, чем их больше, тем лучше» [24]. Другими важными защитными факторами являются IgG АТ к пертактину и фимбриальным гемаг-

глютинам. Уровни специфических АТ против коклюша различаются в зависимости от вакцинного антигена, что затрудняет интерпретацию данных. Также дальнейшего изучения требуют механизмы, защищающие от колонизации слизистых, которые зависят от стимуляции Th1- и Th17-ответов [1, 24].

Очевидно, что коклюш, ведущим проявлением которого является респираторная симптоматика, будет также тяжело протекать у людей с сопутствующими заболеваниями, особенно с патологией бронхолегочной системы. Появление бескеточной коклюшной вакцины позволяет контролировать коклюш среди взрослых групп населения.

Проведенное нами исследование у пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией показало, что после вакцинации ацеллюлярной коклюшной вакциной не было отмечено общих реакций. Местные реакции в виде болезненности и покраснения места инъекции отмечены у 2 (8,3%) пациенток, при этом у одной из них отмечалось уплотнение в месте инъекции размером менее 5 см. Исследования, проведенные W.A. Keitel et al., также показали безопасность применения ацеллюлярных коклюшных вакцин с аналогичным содержанием коклюшного анатоксина у здоровых взрослых: при сравнении пяти ацеллюлярных вакцин против коклюша, содержащих различное количество коклюшного анатоксина (при этом высокая доза соответствовала таковой вводимой детям младшего возраста), не было выявлено значительных различий в частоте системных и местных реакций по сравнению с группой плацебо [25].

Анализ уровня IgG АТ выявил, что исходно более половины (71%) взрослых пациентов с тяжелой хронической легочной патологией, включенных в исследование, имели АТ против коклюша выше порогового (условно защитного) уровня. Вероятно, большинство из них в детстве переболели коклюшем. Среди иммунокомпromетированных больных, как показало исследование L. Voeu et al., доля серопозитивных пациентов

составляет от 31,2 до 55,8%, в том числе среди больных с ХОБЛ и реципиентов солидных органов — 47,1 и 46,1% соответственно [26]. В то же время исследование, проведенное Т.М.А. Wilkinson et al., выявило, что среди пациентов с ХОБЛ в возрасте 40 лет и старше уровни АТ к коклюшному токсину, превышающие пороговые, имели 86,2–89,8% [27].

Через 1 мес после проведенной вакцинации доля пациентов с уровнем IgG АТ к *B. pertussis*, превышающим пороговый, составила 100%, при этом выявлено статистически значимое нарастание среднего геометрического уровня IgG АТ к *B. pertussis* по сравнению с исходными показателями. Одновременно более интенсивный прирост отмечен в группе изначально серонегативных пациентов по сравнению с исходно серопозитивными ( $p = 0,03$ ). Аналогичные результаты имели место при вакцинации пациентов против гриппа, и не исключено, что наличие высоких значений специфических АТ может нейтрализовать вакцинный антиген или замедлить синтез поствакцинальных АТ [28].

Через 1 год после вакцинации отмечалось снижение концентрации противокклюшных АТ вне зависимости от их предвакцинальных значений, однако их уровень оставался значительно выше исходного ( $p < 0,001$ ). Аналогичная динамика уровня АТ к различным антигенам *B. pertussis* наблюдалась в исследованиях с участием здоровых детей, подростков и взрослых различных возрастных групп [29].

В своем исследовании J. Taranger et al. показали, что среди вакцинированных детей, впоследствии заболевших коклюшем, наблюдалась значимая отрицательная корреляция между уровнем IgG к коклюшному токсину и тяжестью заболевания. При этом дети, не заболевшие коклюшем, имели уровни IgG АТ в 2,5 раза выше по сравнению с заболевшими [21]. Вероятно, введение дополнительной (бустер) дозы вакцины может вызывать повышение уровня АТ и, соответственно, снижать вероятность возникновения тяжелых форм коклюша при контакте с возбудителем. В проведенном нами исследовании введение второй дозы вакцины с месячным интервалом не вызвало статистически значимого изменения уровня АТ ( $p = 0,29$ ). Также не было выявлено различий в группах одно- и двукратной вакцинации через 1 год ( $p = 0,83$ ), однако остается неизученной длительность сохранения поствакцинальных IgG АТ к *B. pertussis* в отдаленные сроки.

В процессе проведения исследования 5 пациентам, вакцинированным против коклюша (3 больных — с obstructивными заболеваниями, 1 — с муковисцидозом и 1 — с рестриктивным заболеванием легких), была выполнена трансплантация легких (в период наблюдения месяц–год) и начато проведение иммуносупрессивной терапии, которая включала прием ингибитора кальциневрина (такролимус), системных кортикостероидов и мофетила микофенолата. Ингибиторы кальциневрина ингибируют IL-2 зависимую Т-клеточную пролиферацию и, блокируя продукцию Т-клетками IL-4 и IL-5, оказывают ингибирующий эффект на В-клетки и продукцию АТ. Кортикостероиды являются мощными ингибиторами цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, TNF,  $\gamma$ -IFN) и блокируют антиген-индуцированную пролиферацию Т-клеток. Микофенолата мофетил нарушает синтез пуринов, блокируя пролиферацию Т- и В-клеток [30]. Известно, что у реципиентов солидных органов отмечается сниженный иммунный ответ на введение

различных вакцин [31, 32]. Нами не было выявлено различий в уровне АТ через 1 год после вакцинации между группой пациентов, которым была проведена трансплантация легких, и группой больных, которым операция не проводилась ( $p = 0,84$ ). Однако в нашем исследовании трансплантация легких проводилась в среднем через 6 мес после вакцинации на фоне уже сформировавшегося опосредованного АТ гуморального иммунитета. Мы не нашли публикаций о сравнении поствакцинального иммунитета у реципиентов солидных органов и пациентов, которые были привиты до трансплантации, и оценке долгосрочного ответа на вакцинацию в посттрансплантационном периоде, наши же данные ограничены малым числом наблюдений.

Исследование влияния кортикостероидной терапии на уровень противокклюшных АТ также не выявило различий между группами пациентов, не принимавших стероиды, принимавших их на всем протяжении исследования, и группой, в которой до трансплантации не проводилась терапия стероидами, а после операции была начата иммуносупрессивная терапия: исходное значимое повышение уровня АТ к месячной точке в дальнейшем сопровождалось снижением уровня АТ к году после вакцинации, однако их уровень оставался значимо выше исходного.

## Заключение

Проведенное исследование показало безопасность применения ацеллюлярной коклюшной вакцины у взрослых пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией.

Изучение формирования гуморального иммунитета выявило, что введение одной дозы ацеллюлярной вакцины против коклюша вызвало значимое повышение уровня IgG АТ через 1 мес после вакцинации, которое сохранялось и через 12 мес, причем более интенсивный прирост уровня АТ был отмечен в группе исходно серонегативных пациентов. Не выявлено статистически значимых различий по уровню IgG АТ через 1 год после вакцинации между пациентами, получавшими иммуносупрессивную терапию после трансплантации легких и без ее проведения.

## Дополнительная информация

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

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

**Участие авторов.** М.П. Костинов — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; В.Б. Полищук — сбор материала, анализ собственных результатов, написание статьи; А.А. Рыжов — сбор материала, анализ собственных результатов, написание статьи; К.В. Машилов — обзор литературы, написание текста статьи; Н.А. Карчевская — сбор материала, написание текста статьи; А.Е. Власенко — статистическая обработка данных, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## ЛИТЕРАТУРА

- WHO position paper: pertussis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:433–460. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9035>
- Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis.* 2019;69(2):218–226. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy889>
- Masseria C, Krishnarajah G. The estimated incidence of pertussis in people aged 50 years old in the United States, 2006–2010. *BMC Infect Dis.* 2015;15:534. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1269-1>
- Jõgi P, Oona M, Toompere K, et al. Estimated and reported incidence of pertussis in Estonian adults: A sero-epidemiological study. *Vaccine.* 2015;33(38):4756–4761. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.007>
- Chlibek R, Smetana J, Sosovickova R, et al. Seroepidemiology of whooping cough in the Czech Republic: estimates of incidence of infection in adults. *Public Health.* 2017;150:77–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.05.012>
- Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г. Коклюш: эпидемиология, биологические свойства *Bordetella pertussis*, принципы лабораторной диагностики и специфической профилактики // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2014. — Т. 19. — № 4. — С. 50–59. [Tyukavkina SU, Kharseeva GG. Whooping cough: epidemiology, biological features of *Bordetella Pertussis*, laboratory diagnostics and specific prophylaxis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2014;19(4):50–59. (In Russ.)]
- Миндлина А.Я., Полибин Р.В. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша // *Пульмонология.* — 2016. — Т. 26. — № 5. — С. 560–569. [Mindlina AY, Polibin RV. About the need to improve immunization against the whooping cough. *Pul'monologiya.* 2016;26(5):560–569. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-560-569>
- Галицкая М.Г., Намазова Л.С., Федосеенко М.В., и др. Реактогенность ацеллюлярной коклюшной вакцины и возможность ее использования у детей старшего возраста // *Педиатрическая фармакология.* — 2008. — Т. 5. — № 1. — С. 14–19. [Galitskaya MG, Namazova LS, Fedoseenko MV, et al. Reactogenicity of acellular pertussis vaccine and the possibility of its use in elder children. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2008;5(1):14–19. (In Russ.)]
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):S58–61. doi: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000160914.59160.41>
- Wearing HJ, Rohani P. Estimating the duration of pertussis immunity using epidemiological signatures. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000647. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000647>
- Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2020. — Т. 99. — № 6. — С. 98–104. [Babachenko IV, Nesterova YV, Skripchenko NV. Clinical and laboratory peculiarities of whooping cough in children of different age groups. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky.* 2020;99(6):98–104. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104>
- Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Скирда Т.А., и др. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2019. — Т. 64. — № 4. — С. 70–75. [Popova OP, Mazankova LN, Skirda TA, et al. Clinical and diagnostic features of pertussis in older children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2019;64(4):70–75. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-4-70-75>
- Nunes A, Abreu A, Furtado B, et al. Epidemiology of pertussis among adolescents, adults, and older adults in selected countries of Latin American: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(6):1733–1746. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1827613>
- Chen CC, Balderston McGuiness C, Krishnarajah G, et al. Estimated incidence of pertussis in people aged < 50 years in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(10):2536–2545. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1186313>
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1>
- Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(2):1–44. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6702a1>
- Jenkins VA, Savic M, Kandeil W. Pertussis in high-risk groups: an overview of the past quarter-century. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(11):2609–2617. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1738168>
- Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):957–963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.020>
- Грачева Н.М., Девяткин А.В., Петрова М.С., и др. Коклюш (клиника, диагностика, лечение) // *Поликлиника.* — 2016. — № 2-1. — С. 13–25. [Gracheva NM, Devjatkin AV, Petrova MS, et al. Kokljush (klinika, diagnostika, lechenie). *Poliklinika* 2016;(2-1):13–25. (In Russ.)]
- Scanlon K, Skerry C, Carbonetti N. Association of Pertussis Toxin with Severe Pertussis Disease. *Toxins (Basel).* 2019;11(7):373. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins11070373>
- Taranger J, Trollfors B, Lagergård T, et al. Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis. *J Infect Dis.* 2000;181(3):1010–1013. doi: <https://doi.org/10.1086/315318>
- Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, et al. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(9):1081–1106. doi: <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.944167>
- Prelog M, Almanzar G, Rieber N, et al. Differences of IgG antibody avidity after an acellular pertussis (aP) booster in adolescents after a whole cell (wcP) or aP primary vaccination. *Vaccine.* 2013;31(2):387–393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.105>
- Plotkin SA. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. *Vaccine.* 2020;38(9):2250–2257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.046>
- Keitel WA, Muenz LR, Decker MD, et al. A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. *J Infect Dis.* 1999;180(2):397–403. doi: <https://doi.org/10.1086/314869>
- Boey L, Bosmans E, Ferreira LB, et al. Seroprevalence of Antibodies against Diphtheria, Tetanus and Pertussis in Adult At-Risk Patients. *Vaccines.* 2021;9(1):18. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9010018>
- Wilkinson TMA, Van den Steen P, Cheuvart B, et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in England: Analysis of the AERIS Cohort. *COPD.* 2021;18(3):341–348. doi: <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1920904>
- Kostinov MP, Latysheva EA, Kostinova AM, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Adjuvant Subunit Influenza Vaccine in Seropositive and Seronegative Healthy People and Patients

- with Common Variable Immunodeficiency. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):640. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines8040640>
29. Versteegen P, Valente Pinto M, Barkoff AM, et al. Responses to an acellular pertussis booster vaccination in children, adolescents, and young and older adults: A collaborative study in Finland, the Netherlands, and the United Kingdom. *EBioMedicine*. 2021;65:103247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103247>
  30. Duchini A, Goss JA, Karpen S, et al. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):357–364. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.357-364>
  31. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2020–2030. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03753.x>
  32. Manothummetha K, Chuleerarux N, Sanguankeo A, et al. Immunogenicity and Risk Factors Associated with Poor Humoral Immune Response of SARS-CoV-2 Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e226822. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.6822>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Костинов Михаил Петрович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Mikhail P. Kostinov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а [**address:** 5a Malyy Kazenny Lane, 105064, Moscow, Russia]; **e-mail:** [monolit.96@mail.ru](mailto:monolit.96@mail.ru), **SPIN-код:** 5081-0740, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

**Полищук Валентина Борисовна**, к.м.н. [*Valentina B. Polishchuk*, MD, PhD]; **e-mail:** [polishchuk@mail.ru](mailto:polishchuk@mail.ru), **SPIN-код:** 6294-9253, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>

**Рыжов Алексей Анатольевич**, к.м.н. [*Alexey A. Ryzhov*, MD, PhD]; **e-mail:** [5231201@mail.ru](mailto:5231201@mail.ru), **SPIN-код:** 7238-8285, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7759-2003>

**Машилов Кирилл Вадимович**, к.м.н., доцент [*Kirill V. Mashilov*, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** [k.v.mashilov@gmail.com](mailto:k.v.mashilov@gmail.com), **SPIN-код:** 5806-4450, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1076-1930>

**Карчевская Наталья Анатольевна**, научный сотрудник [*Natalia A. Karchevskaia*, Researcher]; **e-mail:** [karchevskaia@mail.ru](mailto:karchevskaia@mail.ru), **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>

**Власенко Анна Егоровна**, к.т.н. [*Anna E. Vlasenko*, PhD in Engineering]; **e-mail:** [vlasenkoanna@inbox.ru](mailto:vlasenkoanna@inbox.ru), **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>

М.Д. Уцумева<sup>1</sup>, Н.Ю. Миронов<sup>1, 2</sup>,  
С.П. Голицын<sup>1</sup>, Ю.А. Долгушева<sup>1, 2</sup>,  
В.В. Береговых<sup>3</sup>, Н.Л. Шимановский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

# Фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: общность звеньев патогенеза, принципы лечения, перспективы использования искусственного интеллекта

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (СН) широко распространены в клинической практике и представляют серьезную проблему для практического здравоохранения. Общность этиологических факторов и звеньев патогенетических процессов определяет достаточно частое неблагоприятное сочетание двух заболеваний у одного больного. При этом лечение больных с сочетанием двух заболеваний всегда представляет трудности, поскольку они не только осложняют клиническое течение друг друга и определяют плохой прогноз, но и в существенной степени ограничивают возможности эффективной фармакотерапии, а также снижают эффективность интервенционных вмешательств. В данном обзоре выделены базовые патофизиологические механизмы, лежащие в основе сосуществования ФП и СН, обсуждены ключевые концепции ведения, а также рассмотрены перспективы использования методов искусственного интеллекта в лечении этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, лечение, искусственный интеллект

**Для цитирования:** Уцумева М.Д., Миронов Н.Ю., Голицын С.П., Долгушева Ю.А., Береговых В.В., Шимановский Н.Л. Фибрилляция предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью: общность звеньев патогенеза, принципы лечения, перспективы использования искусственного интеллекта. Вестник РАМН. 2024;79(2):143–152. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16009>

143

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) остается наиболее распространенным нарушением ритма сердца, которым страдают более 33 млн человек во всем мире [1]. По мере старения населения распространенность ФП продолжает

расти [2]. Распространенность сердечной недостаточности (СН) также продолжает увеличиваться и в настоящее время превышает 37 млн взрослых во всем мире [2]. Примечательно, что эти два патологических состояния имеют много общих факторов риска развития, что обусловлено общностью ряда патофизиологических процессов. ФП

M.D. Utsumeva<sup>1</sup>, N.Yu. Mironov<sup>1, 2</sup>, S.P. Golitsyn<sup>1</sup>, Yu.A. Dolgusheva<sup>1, 2</sup>,  
V.V. Beregovykh<sup>3</sup>, N.L. Schimanowsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>E.I. Chazov National Medical Research Center in Cardiology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

## Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure: Common Pathogenetic Pathways, Approaches to Treatment, Potential for Application of Artificial Intelligence

Atrial fibrillation (AFib) and chronic heart failure (CHF) are frequently encountered cardiovascular conditions that share common causes and tend to coexist in some patients. Such coexistence represents a major issue due to augmentation of symptoms severity, rapid deterioration, and poor prognosis. Management of patients with AFib and CHF is challenging due to limitations in pharmacotherapy and decreased efficacy of cardiac interventions. In this review we focus on crucial pathogenetic components of AFib and CHF coexistence, key treatment approaches and discuss potential for implementation of artificial intelligence.

**Keywords:** atrial fibrillation, heart failure, cardiomyopathy, treatment, artificial intelligence

**For citation:** Utsumeva MD, Mironov NYu, Golitsyn SP, Dolgusheva YuA, Beregovykh VV, Schimanowsky NL. Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure: Common Pathogenetic Pathways, Approaches to Treatment, Potential for Application of Artificial Intelligence. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(2):143–152. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16009>

встречается более чем у половины всех пациентов с СН, а СН — более чем у трети всех больных ФП [3, 4].

Известно, что наличие ФП у пациентов с СН предвещает неблагоприятный прогноз. Оба заболевания не только взаимно утяжеляют клинические проявления у больного, но и существенно ограничивают возможности эффективной фармакотерапии, а также повышают риски осложнений при интервенционном лечении. Таким образом, лечение больных с ФП и СН является актуальной проблемой практического здравоохранения. В данном обзоре выделены базовые патофизиологические механизмы, лежащие в основе сосуществования ФП и СН, и обсуждены ключевые концепции ведения этой категории пациентов.

### Эпидемиология фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. Влияние на прогноз

Эпидемиологические исследования показывают, что ФП является наиболее часто встречающимся нарушением ритма сердца при СН. Результаты эпидемиологического исследования ЭПОХА, проведенного в восьми регионах европейской части России и включившего 11 453 человека, показали, что распространенность ФП во всей включенной в наблюдение популяции составила 2,04%, а в когорте больных старше 80 лет достигала 9,6% [5].

ФП выявляется у 24–44% пациентов с острой СН, у трети пациентов с хронической СН (ХСН) [6] и более чем у половины (57%) пациентов с впервые диагностированной СН [4].

У пациентов с ХСН распространенность ФП увеличивается с 4 до 50% по мере увеличения функционального класса СН с I до IV согласно Нью-Йоркской ассоциации сердца [7].

В российском регистре РИФ-ХСН, в который были включены пациенты с ФП и СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВЛЖ), умеренно сни-

женной (СНусФВЛЖ), а также с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВЛЖ), риск смерти был достоверно выше в группе СНнФВЛЖ (15,5 против 5,4% в двух других группах пациентов,  $p < 0,001$ ) [8].

### Влияние фибрилляции предсердий на патогенетические механизмы развития сердечной дисфункции

ФП может способствовать возникновению дисфункции сердца через целый ряд механизмов, которые вызывают или усугубляют СН. Так, снижение сердечного выброса может происходить вследствие тахи- или брадисистолии желудочков, неадекватного нарастания частоты сердечных сокращений на фоне физической активности, а также нерегулярного ритма сокращений желудочков. Потеря систолы фибриллирующих предсердий препятствует оптимальному наполнению желудочков. Этот фактор наиболее значим у пациентов с диастолической СН, у которых особенно выражены симптомы ФП, поскольку наполнение левого желудочка в большей степени зависит от сокращения предсердий. Дилатация левого предсердия, происходящая у больных ФП, может способствовать нарушению функции митрального и трикуспидального клапанов, что также усугубляет течение СН [9, 10].

Для возникновения и устойчивого поддержания ФП необходимым условием является наличие ряда структурных и функциональных изменений предсердного миокарда. В течение последних нескольких лет термины «кардиомиопатия левого предсердия» или «заболевание левого предсердия» использовались для описания структурных, функциональных и электрических аномалий предсердий, которые предшествуют развитию ФП и могут в дальнейшем связывать ФП с СН [11]. Считается, что это патологическое состояние может быть вызвано общими для ФП и СН факторами риска (рис. 1).

Кардиомиопатия левого предсердия характеризуется как электрическим ремоделированием предсердий с из-



Рис. 1. Общность этиологических факторов и патогенетических механизмов при фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности (адапт. перевод из: Carlisle M.A. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2019;7(6):447–456)

менениями метаболизма кальция и неоднородным укорочением рефрактерных периодов предсердного миокарда, так и структурными изменениями миокарда предсердий с интерстициальным фиброзом, замещением фиброзно-жировой тканью, воспалительной инфильтрацией и гипертрофией кардиомиоцитов. При прицельном эхокардиографическом исследовании описаны нарушения сократимости миокарда и деформации предсердий. Также следует отметить, что при этом состоянии отмечается и системная нейрогормональная и воспалительная гиперактивация [12].

Эти изменения предшествуют развитию ФП и также могут возникать на ранних стадиях развития СН, поскольку, по всей видимости, связаны с параллельно протекающими аналогичными изменениями в миокарде желудочков [13]. С практической точки зрения своевременное выявление данных изменений может предоставлять возможность раннего вмешательства в патофизиологический процесс с целью профилактики развития ФП и, возможно, СН. Однако верификация этого состояния даже с помощью современных методов диагностики, таких как оценка деформации предсердий на основе ультразвуковых технологий, магнитно-резонансная томография и определение предсердно-специфичных биомаркеров, представляет большие сложности.

СН, в свою очередь, также создает условия для возникновения ФП. Существующие нейрогормональный дисбаланс и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к процессам ремоделирования миокарда как желудочков, так и предсердий. При этом особую роль играет ангиотензин II, стимулирующий развитие интерстициального фиброза, который способствует не только развитию ФП, но и повышению устойчивости ее течения.

### **Основные подходы к лечению больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью**

ФП может быть причиной развития острой СН или декомпенсации ХСН. В этом случае эффективное лечение ФП будет играть ключевую роль в купировании явлений СН и стабилизации состояния пациента. В свою очередь, декомпенсация ХСН может вызвать увеличение частоты желудочковых сокращений у больных постоянной формой ФП или спровоцировать развитие ФП у пациентов с синусовым ритмом. Адекватное лечение ХСН будет сопровождаться снижением частоты желудочковых сокращений на фоне ФП по мере достижения компенсации состояния пациента. Все больные должны получать оптимальную медикаментозную терапию ХСН, тактика которой подробно представлена в актуальных клинических рекомендациях. В данном обзоре рассмотрены подходы к лечению ФП у больных СН.

#### ***Лечение декомпенсации сердечной недостаточности у больных с фибрилляцией предсердий***

Лечение острой декомпенсации СН при ФП включает устранение симптомов СН, антикоагулянтную терапию, контроль частоты желудочковых сокращений до уровня, не превышающего 110 уд./мин, коррекцию обратимых причин декомпенсации и (только в редких случаях) кардиоверсию. Для лечения декомпенсированной ХСН и тем более острой СН с неконтролируемой частотой желудоч-

ковых сокращений на фоне ФП, как правило, требуется госпитализация.

**Устранение симптомов сердечной недостаточности.** Для купирования тяжелых симптомов СН требуются активная диуретическая терапия, которая может производиться перорально или парентерально (в зависимости от тяжести клинических проявлений), контроль частоты сердечных сокращений (см. далее), а в случаях тяжелой декомпенсации ХСН — применение инотропных препаратов. ФП, протекающая с клиническими проявлениями гемодинамической нестабильности, требует экстренной электрической кардиоверсии.

**Антикоагулянтная терапия.** Принимая во внимание высокий риск кардиоэмболических осложнений ФП у пациентов с декомпенсацией СН, а также возможную потребность проведения кардиоверсии, необходимо безотлагательное назначение антикоагулянтной терапии независимо ни от ФВ левого желудочка, ни от перспективы долгосрочного выбора стратегии контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) или контроля ритма, даже если у пациента показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc равен единице. Единственное исключение — наличие абсолютных противопоказаний к назначению антикоагулянтов.

**Контроль частоты сердечных сокращений.** Лечение острой декомпенсации СН у пациентов с ФП невозможно без соответствующего контроля ЧСС.

Первоначальной целью контроля ЧСС является достижение ЧСС, не превышающей 110 уд./мин. Более «жесткий» контроль частоты сердечных сокращений до стабилизации СН не рекомендован, поскольку пациентам может потребоваться более высокая ЧСС для поддержания сердечного выброса, а резкое снижение частоты сердечного ритма может привести к усугублению нарушений гемодинамики.

Интенсивная терапия осуществляется преимущественно с помощью внутривенных форм препаратов. Для пациентов с СНнФВЛЖ для контролируемого снижения ЧСС допустимо использование дигоксина и внутривенно вводимого амиодарона. Необходимо тщательно отслеживать дозу препаратов, чтобы достичь целевой ЧСС.

Амиодарон обычно быстрее, чем дигоксин, обеспечивает снижение ЧСС. Основным ограничением внутривенного использования амиодарона является гипотония вследствие его слабой отрицательной инотропной активности. Также необходимо учитывать возможное отсроченное восстановление синусового ритма.

Выраженный отрицательный инотропный эффект бета-блокаторов, как правило, ограничивает их использование при лечении пациентов с ФП и ОСН или декомпенсированной СНнФВЛЖ. Отрицательные инотропные свойства этих препаратов могут критически нарушить гемодинамику и ухудшить клиническое состояние пациентов. В связи с резко выраженным отрицательным инотропным действием применение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов у больных СНнФВЛЖ противопоказано.

У пациентов с СНсФВЛЖ с застойными явлениями сначала можно попытаться контролировать ЧСС с помощью внутривенного введения бета-блокаторов или недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. Эти препараты одинаково эффективны для контроля ЧСС при ФП у данной категории больных. При применении обеих групп препаратов потенциальным побочным эффектом является артериальная гипотензия, что требует тщательного контроля гемодинамики и титрации дозы препаратов.

**Коррекция обратимых причин декомпенсации сердечной недостаточности и развития фибрилляции предсердий.** У части пациентов могут быть выявлены потенциально обратимые причины возникновения ФП или прогрессирования СН, например тиреотоксикоз, алкогольная интоксикация, острое инфекционное заболевание, устранение которых будет, несомненно, способствовать стабилизации состояния.

Одна из возможных причин острой декомпенсации СН у больных ФП — кардиомиопатия, вызванная аритмией, протекающей с избыточно высокой ЧСС. Это так называемая тахикардиомиопатия, которая также является потенциально обратимым состоянием. (Более подробно см. далее.)

**Роль кардиоверсии.** Кардиоверсия редко рассматривается в качестве плановой первоначальной стратегии лечения больных с ФП и декомпенсированной СН в связи с высокими рисками раннего рецидива ФП при купировании аритмии до стабилизации состояния больного.

Экстренная кардиоверсия проводится по жизненным показаниям, если ФП протекает с признаками острой гемодинамической нестабильности. Также экстренная кардиоверсия необходима больным со стойкими признаками ишемии миокарда на фоне выраженной тахисистолии желудочков (этот сценарий предполагает, что пациенту не требуются срочная реперфузия миокарда или другие методы лечения острого коронарного синдрома). Неэффективность первоначальных попыток уменьшить застойные явления в легких с помощью диуретиков и иных препаратов для лечения СН, наряду с попытками медикаментозного контроля ЧСС, — еще одна причина проведения экстренной кардиоверсии.

Кардиоверсия может иметь решающее значение, если первопричиной острой декомпенсации СН является ФП. Обычно это указывает на недавнее начало ФП, предшествующее декомпенсации СН. У таких пациентов даже при контролируемой ЧСС восстановление ритма с высокой долей вероятности может способствовать устранению СН.

Пациентам, которым требуется кардиоверсия (включая экстренные случаи), следует рассмотреть возможность проведения чреспищеводной эхокардиографии для исключения тромбоза полостей сердца, ушек предсердий.

Эффективность кардиоверсии невысока у пациентов с длительно персистирующей формой ФП, особенно с ранними рецидивами ФП после кардиоверсии в анамнезе. У этой группы пациентов лечение должно быть направлено на компенсацию явлений СН и адекватный контроль ЧСС.

## Долгосрочное ведение пациентов с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью

### Антикоагулянтная терапия

Как уже было указано, из-за высокого риска тромбэмболических осложнений при сочетании ФП и СН антикоагулянтная терапия показана во всех случаях независимо от ФВ левого желудочка и избранной стратегии лечения ФП (контроль ЧСС или контроль ритма), даже если у пациента показатель CHA2DS2-VASc равен единице. Лишь наличие прямых противопоказаний к использованию антикоагулянтов может служить основанием к неназначению этих препаратов [14].

В настоящее время предпочтение отдается прямым пероральным антикоагулянтам (при отсутствии показаний к терапии антагонистами витамина К). Следует отметить, что риск кровотечения при одновременном назначении антикоагулянтов с рядом антиаритмических препаратов может возрастать, прежде всего это относится к амиодарону [15].

### Выбор стратегии контроля ритма или контроля частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью

Для лечения пациентов с ФП рекомендованы две альтернативные терапевтические стратегии:

1) восстановление (при необходимости) и как можно более длительное удержание синусового ритма средствами лекарственного противоаритмического лечения и методами интервенционного лечения — так называемый контроль ритма;

2) снижение частоты сокращений желудочков на фоне сохраняющейся ФП — так называемый контроль ЧСС, предполагающий применение лекарственных средств для уменьшения ЧСС, в крайних случаях — абляция атриовентрикулярного соединения и воздержание от собственного противоаритмического лечения [16].

Согласно последним данным, стратегия раннего контроля ритма (т.е. начало противоаритмического лечения в течение года с момента постановки диагноза ФП) способствует улучшению пятилетних сердечно-сосудистых исходов у пациентов как с СНнФВЛЖ, так и с СНсФВЛЖ. Обобщая результаты проведенных исследований, можно заключить, что стратегия контроля ритма более предпочтительна у пациентов с недавним анамнезом ФП с явно обратимой причиной ее возникновения при наличии очевидных, потенциально устранимых провоцирующих факторов, а также в тех случаях, когда сохраняется симптоматика СН, несмотря на достигнутый оптимальный контроль ЧСС и проводимое лечение СН [17].

Стратегия контроля ЧСС может быть предпочтительной у пациентов с длительно персистирующей или постоянной формами ФП при выраженном увеличении полости левого предсердия. В этих случаях вероятность успешной кардиоверсии и длительного удержания синусового ритма минимальна. Это же относится и к пациентам с тяжелой клапанной патологией. Стратегия контроля ЧСС также может быть более предпочтительной у пожилых пациентов, особенно при удовлетворительной переносимости ФП. Такие пациенты часто не хотят принимать антиаритмические препараты или проходить инвазивные процедуры.

### Контроль ритма у больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью

Мероприятия по контролю ритма включают в себя электрическую кардиоверсию, медикаментозную кардиоверсию, антиаритмическую медикаментозную терапию, интервенционное и хирургическое лечение ФП. Принципы антиаритмического и интервенционного лечения ФП при ХСН отражены на рис. 2.

**Антиаритмические препараты.** Практически у всех пациентов с ФП и СНнФВЛЖ приходится использовать антиаритмические препараты для поддержания синусового ритма после кардиоверсии, а также для повышения ее эффективности.

Резерв антиаритмической терапии у пациентов с СНнФВЛЖ существенно ограничен. Препараты I клас-

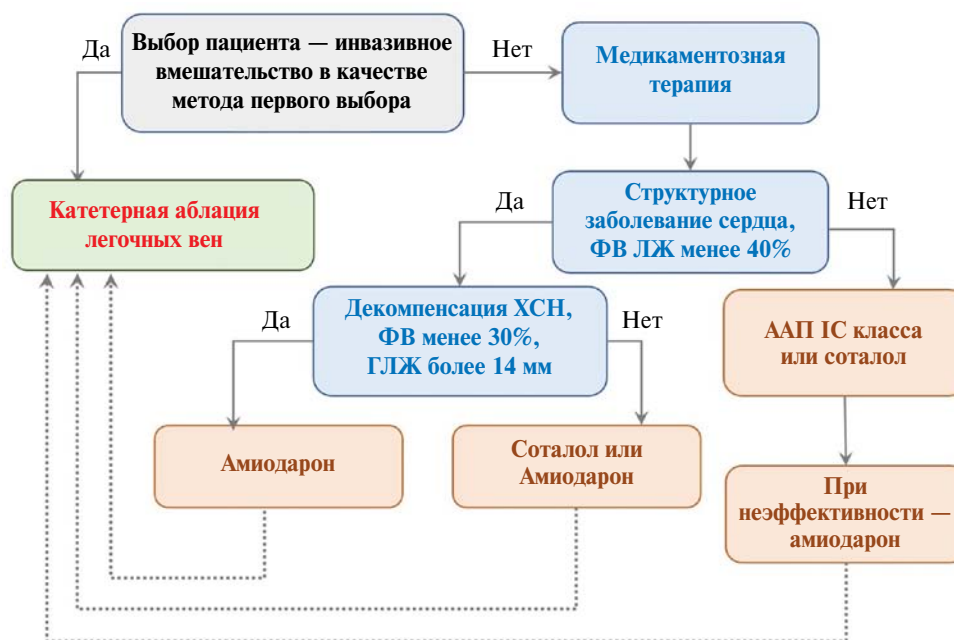


Рис. 2. Основные принципы антиаритмического и интервенционного лечения фибрилляции предсердий при хронической сердечной недостаточности

Примечание. ААП — антиаритмический препарат; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек; ФВ — фракция выброса; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

147

са, характеризующиеся повышенным риском развития желудочковых проаритмических эффектов при наличии структурной патологии сердца, абсолютно противопоказаны у пациентов с ФП и СНнФВЛЖ.

Соталол, антиаритмический препарат III класса с сопутствующей неселективной бета-блокирующей активностью, допустим к применению у больных СНсФВЛЖ и СНуФВЛЖ, но не должен применяться у больных СНнФВЛЖ. Отрицательное инотропное действие, реализующееся через бета-блокирующую активность, может способствовать усугублению дисфункции левого желудочка. Удлиняя интервал QT, этот препарат способен спровоцировать развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes*, риск возникновения которой наиболее высок на фоне гипокалиемии и гипомagneмии, которые, в свою очередь, могут быть следствием применения диуретических препаратов у больных с СНнФВЛЖ [18].

Амиодарон — единственный антиаритмический препарат, допустимый к применению у пациентов ФП и СНнФВЛЖ. При его пероральном приеме отрицательный инотропный эффект практически отсутствует, а риск аритмогенных эффектов существенно ниже всех остальных препаратов. Кроме того, дополнительный положительным эффектом препарата является снижение ЧСС во время пароксизмов ФП в случае рецидивирования аритмии на фоне его приема. Побочные эффекты амиодарона широко известны и определяют необходимость их тщательного контроля на фоне продолжительного лечения. Следует также отметить, что амиодарон усиливает действие оральных антикоагулянтов, что требует дополнительного контроля безопасности лечения [19].

Длительная терапия бета-адреноблокаторами может снизить вероятность развития ФП у пациентов с СНнФВЛЖ. У пациентов с документированными ранее пароксизмами ФП бета-адреноблокаторы потенциально могут снизить частоту рецидивирования аритмии, обе-

спечивая при этом достижение двойной цели, поскольку эта группа препаратов является также и важным компонентом оптимальной медикаментозной терапии СН. Следует отметить, что эффективность бета-блокаторов как средства профилактики рецидивов ФП невысока.

### Катетерная абляция легочных вен

У пациентов с симптомной ФП, у которых, несмотря на компенсацию явлений СН, проводимая антиаритмическая медикаментозная терапия неэффективна или наблюдаются побочные эффекты антиаритмических препаратов, требующие их отмены, рекомендовано рассмотреть возможности проведения катетерной абляции легочных вен. Резкое ограничение резерва антиаритмических препаратов из-за противопоказаний к их применению при СН и предпочтения пациентов часто позволяют избрать катетерную абляцию в качестве первоначальной линии терапии.

В рамках небольших исследований сравнение результатов катетерной абляции с медикаментозным контролем ЧСС у пациентов с ФП и СН показало, что абляция способствует улучшению функционального класса СН, повышению ФВ левого желудочка, пикового потребления кислорода и улучшению качества жизни [20].

По результатам большинства основных исследований, которые были посвящены сравнению катетерной абляции легочных вен с медикаментозной антиаритмической терапией, было обнаружено, что частота случаев смерти от любых причин или частота госпитализаций по причине СН были меньше в группе катетерной абляции в сравнении с группой медикаментозной терапии [21, 22].

В настоящее время выявлен ряд факторов, которые позволяют выделить пациентов, страдающих ФП и ХСН, с потенциально успешными результатами катетерной абляции. Они включают в себя неишемическую этиологию ХСН, ФВ левого желудочка 35% или выше и долю фиброза левого предсердия 10% или менее по данным МРТ сердца [21].

В качестве дополнительных факторов, которые потенциально способны положительно влиять на успех аблации легочных вен, выделяют молодой возраст, отсутствие значительной дилатации левого предсердия или фиброза левого желудочка и отсутствие сопутствующих заболеваний [23]. Однако эти позиции не имеют убедительной доказательной базы.

При решении вопроса о проведении катетерной аблации легочных вен следует учитывать наличие клинических состояний, которые, напротив, ограничивают эффективность данного метода лечения или делают его необоснованным. При отсутствии ожидаемого клинического эффекта катетерной аблации (например, у больных с длительно персистирующей ФП, выраженной атриомегалией, пациентов старческого возраста, больных с бессимптомной ФП) наиболее целесообразной считается стратегия контроля ЧСС.

### Контроль частоты сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью

Стратегия контроля ЧСС показана пациентам, у которых стратегия контроля ритма оказалась безуспешна, по тем или иным причинам невыполнима или способы ее реализации субъективно плохо переносятся. Стратегия контроля ЧСС иногда является предпочтительной начальной стратегией лечения для определенных групп пациентов, у которых стратегия контроля ритма представляется заведомо малоэффективной (см. ранее).

У пациентов с СН адекватный контроль ЧСС позволяет улучшить клиническое состояние, облегчить симптоматику ФП. Снижение ЧСС само по себе зачастую приводит к умеренному или даже заметному улучшению функции левого желудочка и положительным изменениям гемодинамики.

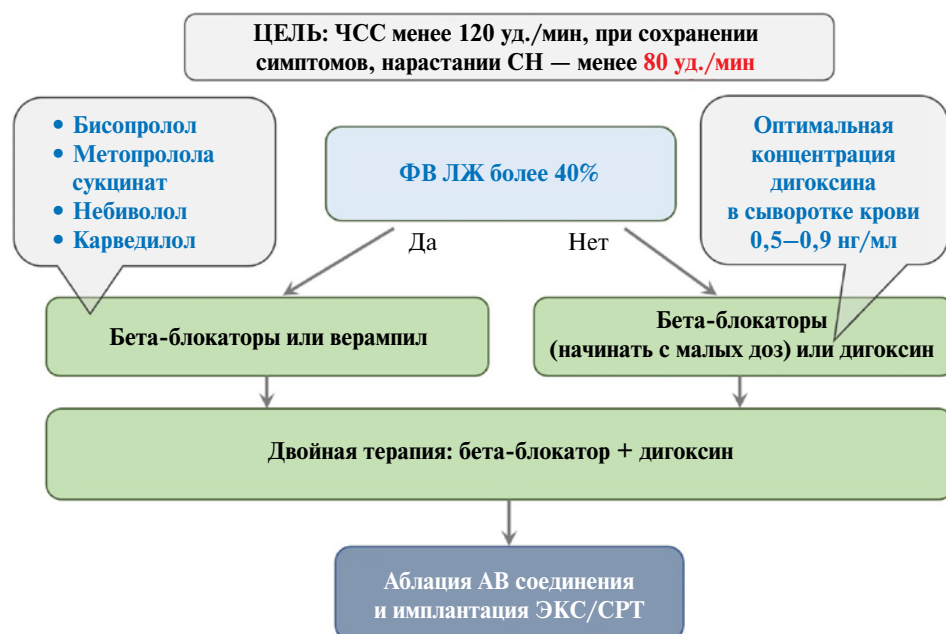
**Медикаментозная терапия для длительного контроля частоты сердечных сокращений.** Общие принципы контроля ЧСС у пациентов с ФП и ХСН представлены на рис. 3.

Для достижения целевой ЧСС при ФП стартовая терапия, как правило, ограничивается назначением одного препарата, однако в резистентных случаях может потребоваться комбинация препаратов из разных групп.

Бета-блокаторы чаще всего используются в качестве первой линии терапии из-за благоприятного профиля безопасности как при ФП, так и при СН. Ограничениями к назначению бета-блокаторов являются декомпенсированная СН, ОСН, выраженная артериальная гипотензия. Большинство пациентов с уже существующей СН находятся на терапии бета-блокаторами, и при возникновении ФП допустимо продолжение лечения с осторожной коррекцией дозы в сторону увеличения. Клиническими рекомендациями одобрены четыре бета-блокатора для применения у больных с СН — карведилол, метопролол сукцинат, бисопролол, небиволол.

У пациентов с избранной стратегией контроля ЧСС, наличии противопоказаний к приему бета-блокаторов или неэффективности их применения в максимально переносимой дозе может быть рассмотрен вариант применения дигоксина. Данный препарат обычно применяют у больных постоянной формой ФП. При необходимости назначения комбинированной терапии сочетание дигоксина и бета-блокаторов наиболее целесообразно. Риск передозировки дигоксина может быть сопряжен с опасными клиническими последствиями. В связи с этим доза должна определяться оптимальной концентрацией препарата в сыворотке крови (0,5–0,9 нг/мл), обеспечивающей наилучшее соотношение эффективности и безопасности [24].

В случаях невозможности достижения целевых значений ЧСС с помощью бета-адреноблокаторов и/или дигоксина допустимо применение амиодарона. Амиодарон, как правило, не используется в качестве препарата для длительного контроля ЧСС, но в острых ситуациях он может быть применен в этих целях как временное средство у пациентов, которым другие препараты по тем или иным причинам не могут быть назначены [25].



**Рис. 3.** Принципы медикаментозного и немедикаментозного лечения для контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью

*Примечание.* АВ — атриовентрикулярный; ЛЖ — левый желудочек; СН — сердечная недостаточность; СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ — фракция выброса; ЭКС — электрокардиостимулятор.

При ФП и СНнФВЛЖ противопоказано применение верапамила и дилтиазема для контроля ЧСС в связи с резко выраженным отрицательным инотропным действием. У пациентов с СНсФВЛЖ допустимо использование этих препаратов при непереносимости, противопоказаниях к назначению или неэффективности бета-блокаторов.

### **Абляция (модификация) атриовентрикулярного соединения и установка постоянного электрокардиостимулятора**

Этот метод лечения может рассматриваться у пациентов, у которых оказались неэффективны, противопоказаны или невозможны ни стратегия контроля ритма с помощью антиаритмических препаратов или катетерной абляции, ни стратегия контроля ЧСС с помощью лекарственных препаратов.

В случае если ФВ левого желудочка составляет 45% или менее и ожидается, что на электрокардиостимуляцию желудочков будет приходиться более 25% общего количества желудочковых комплексов, следует рассмотреть возможность применения бивентрикулярной системы кардиостимуляции или стимуляции пучка Гиса вместо стандартной системы электрокардиостимуляции со стимуляцией правого желудочка.

Кроме того, у некоторых пациентов с СН и ФП, направленных на имплантацию бивентрикулярного электрокардиостимулятора с целью проведения сердечной ресинхронизирующей терапии, может возникнуть необходимость в абляции атриовентрикулярного соединения. Это бывает обусловлено тем, что тахисистолия желудочков на фоне ФП препятствует достижению оптимального процента бивентрикулярной стимуляции, необходимого для обеспечения эффективности ресинхронизирующей терапии [26].

Электростимуляция пучка Гиса как метод физиологичной электрокардиостимуляции также стала постепенно входить в клиническую практику, хотя рандомизированные клинические исследования еще не продемонстрировали преимущество этой методики перед традиционным подходом сердечной ресинхронизирующей терапии.

### **Тахикардиомиопатия у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Тахикардиомиопатия является, что принципиально важно, распространенной обратимой причиной СН, которая нередко не распознается вовремя в современной клинической практике. Для этого состояния характерно возникновение СН на фоне частых затяжных пароксизмов или персистирования ФП у пациентов, не имевших проявлений дисфункции сердца до возникновения аритмии. Помимо ФП, у больных тахикардиомиопатией могут выявляться и другие формы аритмий как причины развития дилатации полостей сердца и снижения ФВ левого желудочка: частая экстрасистолия, предсердная тахикардия либо трепетание предсердий [27].

Клиническая корреляция между началом или усугублением тяжести течения ФП и прогрессированием симптомов СН с дилатацией полостей сердца и снижением ФВ левого желудочка является убедительным доказательством диагноза тахикардиомиопатии.

С течением времени тахикардия и нерегулярность желудочкового ритма при ФП могут привести к прогрессирующему ремоделированию желудочков. В итоге ремоделирование желудочков, связанное с ФП, приводит

к систолической и диастолической дисфункции, фиброзу миокарда, расширению камер и вторичной дисфункции клапанов сердца [28]. После кардиоверсии постепенное восстановление ФВ левого желудочка может наблюдаться у пациентов в течение 1–3 мес [29].

Наиболее важной диагностической информацией для верификации тахикардиомиопатии является анамнез заболевания (развитие СН или резкая декомпенсация ранее стабильной СН отчетливо сопряжены по времени с возникновением ФП; обнаружение ФП неизвестной давности у пациента, госпитализированного по поводу СН, не имеющей иных очевидных причин) и положительная динамика ФВ левого желудочка при восстановлении ритма либо достижении адекватного контроля ЧСС.

Поскольку при тахикардиомиопатии возможно необратимое структурное ремоделирование сердца, что в значительной степени определяется длительностью периода избыточно высокой ЧСС, своевременная диагностика и лечение имеют решающее значение для оптимизации клинических исходов [30].

### **Перспективы использования искусственного интеллекта в лечении больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью**

Лечение больных ФП и СН — сложная задача, решение которой требует персонифицированного применения комплекса фармакологических и немедикаментозных вмешательств. В целях оптимизации лечебного процесса и повышения качества оказания медицинской помощи перспективны разработка и внедрение систем поддержки принятия врачебных решений, методов, основанных на применении искусственного интеллекта, в том числе машинного обучения [31].

Оптимальная медикаментозная терапия является основой эффективного лечения больных ФП и СН. При этом подавляющее большинство этих пациентов нуждается в одномоментном назначении большого количества лекарственных препаратов. Более 50% больных СН и ФП при госпитализации в стационар одномоментно получают пять и более лекарственных препаратов, что существенно увеличивает риск нежелательных эффектов, обусловленных как фармакодинамическими эффектами, так и комплексными взаимодействиями назначенных препаратов. Этот риск может быть снижен посредством создания специализированной системы поддержки принятия врачебных решений, которая облегчит выбор эффективных лекарственных средств с учетом минимизации вероятности нежелательных взаимодействий [32].

Определение правильной тактики лечения ФП у больных СН имеет определяющее значение. Несмотря на то что все больше клинических исследований подтверждает преимущества раннего выбора стратегии «контроля ритма», эффективность доступных на сегодняшний день медикаментозных антиаритмических препаратов и методов интервенционного лечения далека от 100%. Алгоритмы на основе искусственного интеллекта могут способствовать лучшему выявлению пациентов, у которых тактика контроля ритма окажется более результативной, и больных, у которых данная стратегия не даст результата. Своевременный переход к стратегии «контроля ЧСС» потенциально может способствовать сокращению количества госпитализаций по причине ФП и СН и сроков временной нетрудоспособности пациентов [33]. Своевременная регистрация ФП имеет принципиальное

значение как для качественного оказания медицинской помощи, так и для мониторинга эффективности проведенного лечения. Вместе с тем во многих случаях клинические проявления ФП выражены незначительно или вовсе отсутствуют, что выступает причиной поздней постановки диагноза на этапе необратимого структурного ремоделирования предсердий и развития таких грозных осложнений аритмии, как ХСН и ишемический инсульт. Применение методов искусственного интеллекта может способствовать своевременной постановке диагноза ФП. Предложены способы выявления пациентов, имеющих недиагностированную ранее ФП, на основе анализа изменений волны Р на ЭКГ при синусовом ритме [34].

Поскольку ФП и СН являются многофакторными заболеваниями, методы искусственного интеллекта могут использоваться в оценке вероятности развития данных заболеваний под действием ряда факторов, в том числе генетической предрасположенности [35]. Разработана методика применения аппарата искусственных нейронных сетей в прогнозировании развития ФП у больных ИБС с учетом данных о клиническом течении заболевания и результатов клинико-инструментального обследования [36].

Алгоритмы на основе искусственного интеллекта используются в программном обеспечении индивидуальных устройств, таких как смарт-часы и фитнес-браслеты. Большинство подобных устройств работает на основе фотоплетизмографии, зарегистрированные с их помощью эпизоды аритмии не являются диагностически значимыми и указывают на целесообразность углубленного инструментального обследования для электрокардиографического подтверждения диагноза. Следует, однако, отметить, что такое углубленное обследование в большинстве случаев подтверждает диагноз ФП [37].

Еще одним важным направлением использования методов искусственного интеллекта в лечении больных ФП и СН является повышение точности стратификации риска осложнений, прежде всего кардиоэмболических инсультов [38].

Таким образом, применение алгоритмов на основе искусственного интеллекта в лечении больных ФП и ХСН имеет широкие перспективы, однако для их внедрения необходимы крупномасштабные популяционные исследования, целью которых будет подтверждение точности и валидности предлагаемых методик. Существенными препятствиями на этом пути могут оказаться межоператорские различия в субъективной оценке параметров, вносимых в базу данных, а также высокая стоимость методов, на основании которых производится сбор первичной информации [33].

## Заключение

Сочетание ФП и СН существенно ограничивает возможности лечения. Ведение этой тяжелой группы пациентов — трудная задача. В связи с этим продолжают исследования, направленные на совершенствование методов и способов контроля ритма, контроля ЧСС и профилактики кардиоэмболических событий у этой сложной категории больных. Требуют своего изучения возможности генетических исследований в персонализации терапевтического подхода.

Необходимо продолжение проспективных клинических исследований для уточнения оптимальных целевых показателей контроля ЧСС и обоснованного выбора

лекарственных препаратов для достижения этих целей у пациентов с СН и ФП. Хотя абляция представляет собой многообещающую альтернативу антиаритмической медикаментозной терапии, пока еще сохраняется дефицит информации, которая позволяла бы объективно судить о балансе между эффективностью и риском, осложнениями этого инвазивного метода лечения, а также о его отдаленных результатах. Неблагоприятный прогноз пациентов с СН и ФП придает особое значение мерам первичной профилактики возникновения ФП. Клинические исследования, нацеленные на предотвращение или сдерживание процессов структурного и электрического ремоделирования предсердий, могут сыграть важную роль в этом отношении.

Исследователям еще предстоит получить ответы на многие важные вопросы. Неизвестно, почему у некоторых пациентов с ФП развивается тахикардиомиопатия, в то время как у других этого не происходит. Своевременное выявление пациентов с тахикардиомиопатией — критически важная, но по-прежнему сложная задача. Проведение генетических исследований у пациентов с ФП и СН, возможно, предоставит важную информацию о рисках развития тахикардиомиопатии у пациентов с ФП. Кроме того, на сегодняшний день нет четкого представления о процессах формирования необратимых фиброзных изменений при тахикардиомиопатии.

Несмотря на большое количество выполненных рандомизированных исследований, с практической точки зрения выбор между стратегиями контроля ритма и контроля ЧСС во многих конкретных случаях оказывается весьма трудным. Требуют дальнейшей систематизации принципы отбора пациентов, которым с высокой долей вероятности принесут пользу интервенционные методы лечения. Оптимальное клиническое ведение пациентов с ФП и СН может быть обеспечено совместными усилиями кардиологов, специалистов по СН и врачей-электрофизиологов. Учитывая необходимость применения множества методов инструментальной диагностики, лекарственных препаратов и интервенционных методов, перспективны разработка и внедрение систем поддержки принятия врачебных решений и алгоритмов на основе искусственного интеллекта.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-30012 (<https://rscf.ru/project/23-75-30012/>).

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

**Участие авторов.** М.Д. Уцумева — составление плана литературного обзора, поисково-аналитическая работа, систематизация перечня литературных источников, написание текста статьи, оформление и рубрикация статьи в соответствии с требованиями журнала; Н.Ю. Мионов — создание научной концепции литературного обзора, анализ данных литературных источников, написание и структурирование текста литературного обзора; С.П. Голицын — научное консультирование, критические замечания и научное редактирование текста статьи, внесение дополнений и уточнений; Ю.А. Долгушева — предоставление данных по эпидемиологии фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности,

участие в написании текста; В.В. Береговых — редактирование текста, одобрение направления рукописи на публикацию; Н.Л. Шимановский — научное консультирование и предоставление данных по использованию методов искусственного интеллекта в лечении фибрилляции пред-

сердий и хронической сердечной недостаточности, участие в написании текста соответствующего раздела. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart*. 2019;105(24):1860–1867. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-3>
2. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–337. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>
3. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мареев Ю.В., и др. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2021. — Т. 17. — № 6. — С. 816–824. [Loukianov MM, Martsevich SYu, Mareev YuV, et al. Patients with a Combination of Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure in Clinical Practice: Comorbidities, Drug Treatment and Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):816–824. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-05>
4. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484–492. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614>
5. Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке европейской части Российской Федерации // *Кардиология*. — 2022. — Т. 62. — № 4. — С. 12–19. [Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2022;62(4):12–19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1997>
6. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. QUALIFY Investigators (2016) Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):514–522. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.510>
7. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, et al. Managing Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(6):HAЕ0000000000000078. doi: <https://doi.org/10.1161/HAЕ0000000000000078>
8. Жиров И.В., Сафронова Н.В., Осмоловская Ю.Ф. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 1. — С. 44–57. [Zhirov IV, Safronova NV, Osmolovskaya Yu F. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):44–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4200>
9. Гяглоева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению // *Кардиологический вестник*. — 2021. — Т. 16. — № 2. — С. 5–14. [Gagloeva DA, Mironov NYu, Laiovich LYu, et al. Atrial fibrillation and chronic heart failure: interrelationship and approaches to treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):5–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2021160215>
10. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, et al. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(8):790–795. doi: <https://doi.org/10.4065/75.8.790>
11. Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):756–765. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.033>
12. Schotten U, Dobrev D, Platonov PG, et al. Current controversies in determining the main mechanisms of atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2016;279(5):428–438. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12492>
13. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, et al. Left atrial function in preclinical diastolic dysfunction: two-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived results from the BEFRI trial. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(8):750–758. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.03.013>
14. Sobue Y, Watanabe E, Lip GYH, et al. Thromboembolisms in atrial fibrillation and heart failure patients with a preserved ejection fraction (HFpEF) compared to those with a reduced ejection fraction (HFrEF). *Heart Vessels*. 2018;33(4):403–412. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-017-1073-5>
15. Hill K, Sucha E, Rhodes E, et al. Amiodarone, Verapamil, or Diltiazem Use with Direct Oral Anticoagulants and the Risk of Hemorrhage in Older Adults. *CJC Open*. 2022;4(3):315–323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.11.002>
16. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Atrial fibrillation and congestive heart failure investigators Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667–2677. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708789>
17. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*. 2021;144(11):845–858. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323>
18. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation*. 1996;94(10):2535–2541. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.10.2535>
19. Weinfeld MS, Drazner MH, Stevenson WG, et al. Early outcome of initiating amiodarone for atrial fibrillation in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(7):638–643. doi: [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(00\)00123-6](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(00)00123-6)
20. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. (2017) Catheter ablation versus medical rate control in atrial fibrillation and systolic dysfunction: the CAMERA-MRI study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1949–1961. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.041>
21. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417–427. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707855>
22. Turagam MK, Garg J, Whang W, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):41–50. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-0992>
23. Richter S, Di Biase L, Hindricks G. Atrial fibrillation ablation in heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(8):663–671. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy778>
24. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of Serum Digoxin Concentration and Outcomes in Patients with Heart Failure. *JAMA*. 2003;289(7):871–878. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871>

25. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2574–2579. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.23.2574>
26. Gasparini M, Regoli F, Galimberti P, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11(Suppl 5):v82–86. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eup273>
27. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart*. 2017;103(19):1543–1552. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310391>
28. Атабегашвили М.Р., Шекокихин Д.Ю., Громыко Г.А., и др. Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией. Клиническое наблюдение // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — № 4. — С. 465–469. [Atabegashvili MR, Shchekochikhin DY, Gromyko GA, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(4):465–469. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.04.200803>
29. Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(19):1791–1797. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.014>
30. Ling LH, Kalman JM, Ellims AH, et al. Diffuse ventricular fibrosis is a late outcome of tachycardia-mediated cardiomyopathy after successful ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(4):697–704. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000681>
31. Isaksen JL, Baumert M, Hermans ANL, et al. Artificial intelligence for the detection, prediction, and management of atrial fibrillation. *Herzschr Elektrophys*. 2022;33(1):34–41. doi: <https://doi.org/10.1007/s00399-022-00839-x>
32. Caturano, Alfredo MD; Spiezia, Serenella MD; Brunelli, Vincenzo MD; Galiero, Raffaele MD; Sasso, Ferdinando Carlo MD, PhD. Polypharmacy and Major Adverse Events in Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(6):781–782. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001363>
33. Sánchez de la Nava AM, Atienza F, Bermejo J, et al. Artificial intelligence for a personalized diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(4):H1337–H1347. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00764.2020>
34. Christopoulos G, Graff-Radford J, Lopez CL, et al. Artificial intelligence-electrocardiography to predict incident atrial fibrillation: a population-based study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(12):e009355. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.009355>
35. Рытова А.И., Хлебус Э.Ю., Шевцов А.Е., и др. Современные вероятностно-статистические подходы к поиску вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с комплексными заболеваниями // *Генетика*. — 2017. — Т. 53. — № 10. — С. 1153–1169. [Rytova AI, Khlebus EYu, Shevtsov AE, et al. Modern Probabilistic and Statistical Approaches to Search for Nucleotide Sequence Options Associated with Integrated Diseases. *Genetics*. 2017;53(10):1153–1169. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0016675817100083>
36. Ярославская Е.И., Дьячков С.М., Горбатенко Е.А. Применение аппарата искусственных нейронных сетей в прогнозировании фибрилляции предсердий у мужчин с ишемической болезнью сердца // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2020. — Т. 35. — № 4. — С. 119–127. [Yaroslavskaya EI, Dyachkov SM, Gorbatenko EA. Artificial neural networks in prediction of atrial fibrillation in men with coronary artery disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):119–127. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-119-127>
37. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381(20):1909–1917. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901183>
38. Harmon DM, Sehwat O, Maanja M, et al. Artificial Intelligence for the Detection and Treatment of Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2023;12:e12. doi: <https://doi.org/10.15420/aer.2022.31>

152

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Утумуева Мадина Джаватовна**, к.м.н. [Madina D. Utsumueva, MD, PhD]; адрес: 121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а [address: 15a Academician Chazov str., 121552, Moscow, Russia]; e-mail: utsumueva@gmail.com, SPIN-код: 2443-5240, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0746-8012>

**Миронов Николай Юрьевич**, к.м.н. [Nikolay Yu. Mironov, MD, PhD]; e-mail: nikmir.7ko@gmail.com, SPIN-код: 3542-5572, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6086-6784>

**Голицын Сергей Павлович**, д.м.н., профессор [Sergey P. Golitsyn, MD, PhD, Professor]; e-mail: golitsyn@umail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9913-9974>

**Долгушева Юлия Александровна**, к.м.н. [Yulia A. Dolgusheva, MD, PhD]; e-mail: dol.85@mail.ru, SPIN-код: 9349-4400, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9326-2071>

**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>

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

И.М. Широких<sup>1</sup>, Ш.Г. Хакимова<sup>1,2</sup>,  
А.Д. Зикийраходжаев<sup>1</sup>, Г.Г. Хакимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Ташкентский педиатрический медицинский университет, Ташкент, Республика Узбекистан

# Влияние лучевой терапии на реконструкцию молочной железы у больных раком молочной железы

**Обоснование.** Хирургический этап остается базовым в комбинированном и комплексном лечении рака молочной железы. Радикальная мастэктомия и реконструктивно-пластическая хирургия являются основными вариантами хирургического лечения подавляющего большинства пациенток. Лучевая терапия может привести к развитию осложнений после реконструкции молочной железы, и, наоборот, реконструированная молочная железа может вызвать у врача-рентгенолога технические трудности с правильным планированием перед лучевой терапией. **Цель** — выбрать оптимальный метод реконструкции молочной железы с использованием различных имплантов для минимизации постлучевых осложнений и сохранения высокого уровня качества жизни пациенток после лечения рака молочной железы. **Методы.** Ретроспективное исследование проведено на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена, где с июня 2013 по ноябрь 2017 г. выполнено 132 операции — подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом. Распределение по стадиям: I — 57, IIA — 39, IIB — 17, IIIA — 13, IIIC — 4; 2 случая саркомы молочной железы. Профилактическая мастэктомия контралатеральной железы выполнена 22 пациенткам, мастопексия — 8, аугментация — 20. Полиуретановые имплантаты были установлены прелепторально в 82 (62%) случаях, остальным пациенткам установлены текстурированные эндопротезы субмускулярно. Лучевая терапия проведена 47 пациенткам в суммарной дозе 45 Гр. Двусторонняя реконструкция выполнена 22 пациенткам. **Результаты.** Средний период наблюдения составил  $28,44 \pm 14,66$  мес (от 6 до 48 мес). Наиболее частым осложнением в послеоперационном периоде было развитие капсулярной контрактуры: серомы — 20 больных, гематомы — 2, краевого некроза — 6, протрузии — 6, инфекции — 2 больных. Наиболее часто встречалась капсулярная контрактура по Бейкеру III степени ( $n = 18$ ). Средний срок развития капсулярной контрактуры составил  $7,6 \pm 11,65$  мес. **Заключение.** Несмотря на большее количество осложнений при одномоментной реконструкции, при выборе метода лечения рака молочной железы имплантаты сохраняют преимущество как у пациентки, так и у хирурга.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, одномоментная реконструкция молочной железы, ацеллюлярный дермальный матрикс, АДМ, сетчатый имплантат, мастэктомия, лучевая терапия, капсулярная контрактура, полиуретановый имплантат

**Для цитирования:** Широких И.М., Хакимова Ш.Г., Зикийраходжаев А.Д., Хакимова Г.Г. Влияние лучевой терапии на реконструкцию молочной железы у больных раком молочной железы. Вестник РАМН. 2024;79(2):153–157. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7186>

153

## Background

The surgical stage remains the main one in the combined and complex treatment of breast cancer, and radical mastectomy is still the main option for surgical treatment.

Modern methods of one-stage breast reconstruction in breast cancer can be divided into three groups: reconstruction using synthetic materials (expanders and implants), own tissues and their combinations. The issue of preventing the development of complications after surgical treatment remains unresolved.

**Aim** — improving the quality of life of patients with breast cancer while maintaining a high level of effectiveness of antitumor treatment by reducing the number of post-radiation complications.

## Methods

### Research design

The study included 132 patients with breast cancer receiving complex treatment. In 25 cases, due to the prevalence of the tumor process/unfavorable prognostic factors, neoadjuvant chemotherapy was performed. Further, all patients underwent surgical treatment according to the scheme below. In 47 cases,

radiation therapy was performed in accordance with the recommendations of the council, based on the data of postoperative histological material.

### Conformity criteria

Women with breast cancer after complex treatment with subcutaneous — skin-sparing mastectomy.

### Research facilities

132 operations were performed: 111 subcutaneous mastectomy with one-stage reconstruction with an endoprosthesis and 21 mastectomy with a one-stage reconstruction with an endoprosthesis. To strengthen the lower slope of the reconstructed gland (in 65 patients — mesh implant (22 with conservation of large pectoralis muscle (LPM); in 18 patients — acellular dermal matrix (ADM) of which 12 — perforated ADM; latissimus dorsi flap (LD) — 15, thoracic dorsi flap (TDL) — 8, without shelter — 26).

### Research duration

The research was conducted from June 2013 to November 2017 in the Department of oncology and reconstructive plastic surgery of the breast and skin of the Moscow Research Institute of Oncology named by P.A. Herzen.

### Medical procedure description

Patients with breast cancer were distributed in the stages as follows: I — 57, IIA — 39, IIB — 17, IIIA — 13, IIIC 4; 2 cases of breast sarcoma. According to the results of immunohistochemical study, the luminal type A — 40 patients, 25 — luminal type B, Her2/neu negative, 15 — luminal type B, Her2/neu positive, 21 — triple negative type and 10 Her2/neu — positive type. Neoadjuvant chemotherapy was performed in 25 patients, of which in 5 cases a complete response was achieved in the form of complete regression of the tumor node (CR) and in 20 cases partial regression of the tumor node (PR). Histology of grade differentiation: G1 — 4; G2 — 76; G3 — 50. Lympho-vascular invasion was detected in 34 cases, intravenous at 21. Implants of various firms were used: 38 Silimed, 49 Polytech, 5 Allergan, 38 Mentor, 1 Eurosilicon, 1 Natrelle. Polyurethane implants were applied in 82 (62%) cases. In 21 patients, a germinally significant mutation of the BRCA1 gene was detected, in 1 case the mutation of the BRCA2 gene and in 3 cases mutation of the CHEK2 gene. Prophylactic mastectomy of the contralateral gland was performed in 22 patients, mastopexy in 8, augmentation in 20.

## Results

### Research findings

**The main research outcome.** The average age of the patients was  $43.72 \pm 8.59$  years. The mean follow-up period was  $28.44 \pm 14.66$  months (from 6 to 48 months). As an adjuvant treatment, 43 patients underwent chemotherapy, 64 had hormone therapy, 11 had targeted therapy, 22 had ovarian failure, and 47 had radiation therapy. Radiation therapy for the reconstructed mammary gland was performed by SOD 45 Gr. Bilateral reconstruction was performed in 22 cases and did not

pose any problems for planning the performance of radiation therapy (Fig. 1).

The most frequent complication in the postoperative period was the development of capsular contracture. There were following complications: seroma — 20; hematoma — 2; edge necrosis — 6; protrusion — 6; infection — 2. The degree of capsular contracture by Baker has not developed in 45 patients and was found in 46 patients (I stage — 16; II — 12; III — 18). The average period of development of capsular contracture was  $7.6 \pm 11.65$  months.

**Additional research outcomes.** Also, it was assessed an analysis of the patient quality of life depend on covering the endoprosthesis with additional shelter (ADM, TDL, mesh implant, de-localized flap) or without using the international questionnaire Breast-Q (module reconstruction) (Table 1).

Thus, with the additional shelter of the lower slope of the reconstructed gland by any of the methods under consideration, the patient's quality of life is higher than in the group without additional shelter of the endoprosthesis.

### Methods for registration of outcomes

All patients were examined by the operating surgeon 1, 3, 6, 12 months after the operation. Additionally, the quality of life was assessed using the Breast-Q international questionnaire (reconstruction module).

### Ethical review

This study took place in a research institute where the proposed therapies are used as standards for the treatment of patients with breast cancer.

### Statistical analysis

Statistical processing of the material and calculations of indicators were carried out using the statistical software

I.M. Shirokikh<sup>1</sup>, Sh.G. Khakimova<sup>1, 2</sup>, A.D. Zikiryahodzhaev<sup>1</sup>, G.G. Khakimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Tashkent Pediatric Medical University, Tashkent, Republic Uzbekistan

## Effect of Radiation Therapy on Breast Reconstruction in Breast Cancer Patients

**Background.** The surgical stage remains the main one in the combined and complex treatment of breast cancer. Radical mastectomy and reconstructive plastic surgery are the main option for surgical treatment of vast majority patients. Radiation therapy can lead to the development of complications after breast reconstruction, and vice versa, the reconstructed mammary gland can cause technical difficulties for the radiologist to properly adjust the required dose of irradiation. **Aim** — to choose the optimal method of breast reconstruction using various implants, as well as endoprostheses to minimize post-radiation complications and maintain a high level of quality of life for patients after breast cancer treatment. **Methods.** The retrospective study was conducted in the department of oncology and reconstructive plastic surgery of the breast and skin in the P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute from June 2013 to November 2017. There were performed 132 operations: 111 subcutaneous mastectomy with one-stage reconstruction with an endoprosthesis and 21 mastectomy with a one-stage reconstruction with an endoprosthesis. The distribution by stages: I — 57, IIA — 39, IIB — 17, IIIA — 13, IIIC 4; 2 cases of breast sarcoma. Prophylactic mastectomy of the contralateral gland was performed in 22 patients, mastopexy in 8, augmentation in 20. Polyurethane implants were applied in 82 cases (62%). Radiation therapy was performed in 47 patients with total dose 45 Gy. Bilateral reconstruction was performed in 22 patients. **Results.** The mean follow-up period was  $28.44 \pm 14.66$  months (from 6 to 48 months). The most frequent complication in the postoperative period was the development of capsular contracture: seroma — 20 patients, hematoma — 2, edge necrosis — 6, protrusion — 6, infection — 2 patients. The most common capsular contracture by Baker was III degree,  $n = 18$ . The average period of development of capsular contracture was  $7.6 \pm 11.65$  months. **Conclusion.** Despite the greater number of complications during the one-stage reconstruction, the implants remain in advantage in choosing a method of treating breast cancer by both the patient and the surgeon.

**Keywords:** breast cancer, one-stage breast reconstruction, acellular dermal matrix, ADM, mesh implant, mastectomy, radiation therapy, capsular contracture, polyurethane implant

**For citation:** Shirokikh IM, Khakimova ShG, Zikiryahodzhaev AD, Khakimova GG. Effect of Radiation Therapy on Breast Reconstruction in Breast Cancer Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):153–157. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn7186>

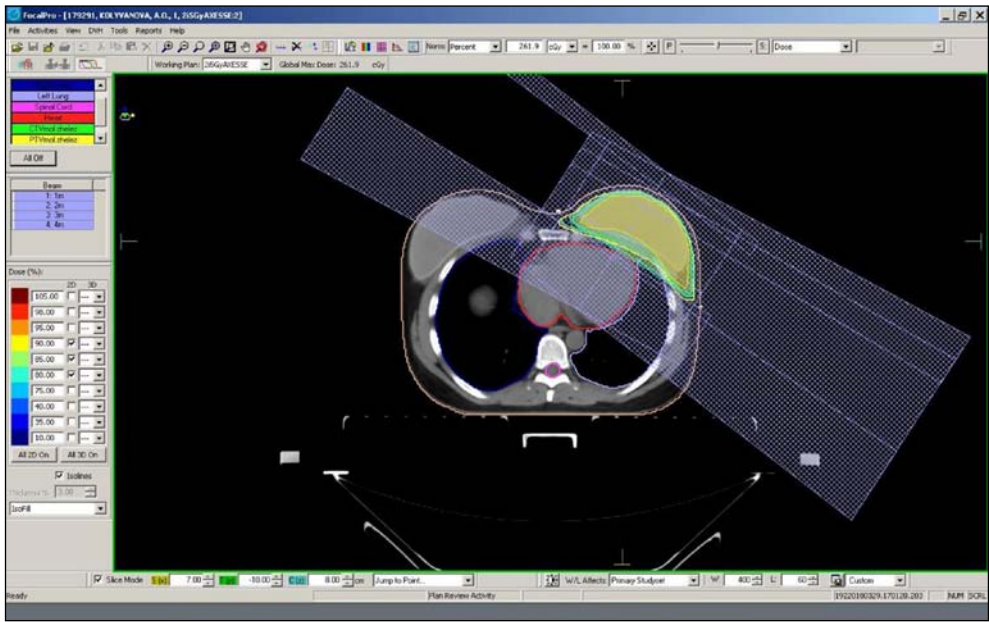


Fig. 1. Planning of radiation therapy for left breast cancer after bilateral reconstruction.

package Statistica for Windows v. 10 and SPSS v. 21. The degree of relationship between the parameters was assessed using the Spearman correlation analysis. Differences were considered significant at  $p < 0.05$  (acceptable level of  $\alpha$ -error 5%).

Discussion

Nowadays, preference is given to a one-stage reconstruction of the breast, because it can significantly improve the quality of life of a woman by improving the physical condition and overall psychological well-being. In addition, according to numerous studies conducted by meta-analyzes [1–3], there was no difference in the incidence of local and loco-regional recurrence in the mastectomy group and in the group of one-stage breast reconstruction.

According to numerous randomized trials, patients receiving adjuvant radiation therapy have a lower risk of developing a loco-regional recurrence and a significant improvement in overall survival [4, 5]. However, despite the reduction in loco-regional relapses and the increase in relapse-free survival, radiation therapy after mastectomy can adversely affect the outcome of reconstruction.

Complications after radiation therapy (RT) can be early, from several days to several weeks, and late, arising from several months to several years after the completion of RT. Early complications are usually inflammatory processes that can lead to tissue necrosis and protrusion of the endoprosthesis.

Late are atrophy and fibrosis lead to the emergence of capsular contracture.

In a M. Barry study [5], it was found that patients who received RT after breast reconstruction using autologous tissues had fewer complications in comparison with reconstruction using endoprotheses. Another systematic review [6] showed that the use of an endoprosthesis increases the risk of re-operation compared to the use of autologous grafts. A large analysis conducted in the clinics of MSKCC [7] showed, that 20–30% of all patients after reconstruction using an endoprosthesis required a second operation. In the prospective cohort multicenter study MROC for the period from 2012 to 2015 years [8] complications after breast reconstruction group without carrying out radiation therapy ( $n = 1625$ ) and carrying out radiation therapy ( $n = 622$ ) were compared. The advantage of using autologous flaps (37.9 vs 25.0%;  $p < 0.001$ ) was given in the group with planning of carrying out RT in the postoperative period. Also, in a group with radiation therapy, a one-stage reconstruction was less common (83.0 vs 95.7%;  $p < 0.001$ ). At least one complication occurred after two years in 38.9% of irradiated patients with implant reconstruction, 25.6% with autologous grafts reconstruction, in 21.8% of unirradiated patients with implant reconstruction and 28.3% of unirradiated patients with autologous reconstruction. Among the irradiated patients, autologous reconstruction was associated with a lower risk of complications than implant reconstruction ([OR]  $\frac{1}{4}$  0.47; 95% confidence interval [CI] 0.27 to 0.82;  $P\%$  0.007). There was no difference between patients without radiation therapy. The

Table 1. Assessment of the quality of life using the questionnaire Breast-Q

| Breast reconstruction types         | Satisfaction with mammary gland | Satisfaction with the result | Psycho-social well-being | Sexual well-being | Physical well-being |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|
| ADM                                 | 71.75 ± 19.02                   | 91.66                        | 64.17                    | 59.18             | 78.92               |
| TDL                                 | 57.44                           | 69.44                        | 67.66                    | 61.17             | 75.11               |
| Mesh implant                        | 52.7                            | 80                           | 67.4                     | 57.4              | 72.02               |
| De-localized flap                   | 65.9                            | 74.6                         | 59.5                     | 60.11             | 75                  |
| Without covering the endoprosthesis | 49.4                            | 68.4                         | 54.9                     | 36.5              | 61                  |

recent prospective study [9] showed the effect of radiotherapy in two different groups — a two-stage expander / implant reconstruction and one-stage reconstruction (Table 2). All patients were monitored for at least 2 years after the operation.

In a total proportion of 10.7% cases, there were unsuccessful breast reconstructions, without a significant difference between the two groups. Among all patients, more than a quarter of all patients (28.7%) had complications (Table 3). The most common complication was infection (22 patients, 14.7%).

The optimal plan for the implementation of RT includes target areas (reconstruction site, chest wall and regional lymph nodes) with the established dose of radiation, while minimizing

the dose of irradiation of the heart and lungs. There is a large number of studies on this topic, for example, a well-known study by MSKCC [10], comparing the carrying out of RT for the mammary gland with reconstruction and without it. According to the results, the biggest problem for radiologists is the planning of irradiation for internal mammary lymph nodes (internal mammary lymph nodes), which significantly increases the dose for the heart and lungs.

Radiation therapy significantly ( $p = 0.00001$ ) increased the risk of developing capsular contracture (Fig. 2). It was also found that the incidence of capsular contracture with polyurethane endoprotheses is lower than in the group using

Table 2. Patient characteristics, n (%)

| Patients characteristics    | n = 150    | Tissue expander, 104 (69.3) | Implant, 46 (30.7) |
|-----------------------------|------------|-----------------------------|--------------------|
| One side                    | 48 (32.0)  | 32 (30.8)                   | 16 (34.8)          |
| ADM                         | 73 (48.7)  | 58 (55.8)                   | 15 (32.6)          |
| Chemotherapy:               |            |                             |                    |
| During/after reconstruction | 98 (65.3)  | 58 (55.8)                   | 40 (87.0)          |
| Before reconstruction       | 52 (34.7)  | 46 (44.2)                   | 6 (13.0)           |
| Local RT to mammary gland   | 31 (20.7)  | 28 (26.9)                   | 3 (6.5)            |
| RT to regional zone         | 119 (79.3) | 76 (73.1)                   | 43 (93.5)          |
| Subcutaneous mastectomy     | 12 (8)     | 8 (7.7)                     | 4 (8.7)            |
| Skin protective mastectomy  | 137 (91.3) | 1 (1.0)                     | 42 (91.3)          |

Table 3. Various complications after carrying out RT, n (%)

| Complications                        | %         | Tissue expander, 104 (69.3) | Implant, 46 (30.7) | p-value |
|--------------------------------------|-----------|-----------------------------|--------------------|---------|
| Seroma                               | 10 (6.7)  | 8 (7.7)                     | 2 (4.4)            | 0.456   |
| Gematoma                             | 5 (3.3)   | 4 (3.9)                     | 1 (2.2)            | 0.632   |
| Infection:                           | 22 (14.7) |                             |                    |         |
| Antibiotic therapy                   | 10 (6.7)  | 7 (6.7)                     | 3 (6.5)            | 0.962   |
| Antibiotic therapy + implant removal | 12 (8.0)  | 7 (6.7)                     | 5 (10.9)           | 0.395   |
| Seam divergence                      | 5 (3.3)   | 5 (4.8)                     | 0                  | 0.324   |
| Capsular contracture                 | 4 (2.7)   | 3 (2.9)                     | 1 (2.2)            | 0.804   |
| Implant removal                      | 3 (2.0)   | 3 (2.9)                     | 0                  | 0.553   |
| Other complications                  | 43 (28.7) | 32 (30.8)                   | 11 (23.9)          | 0.395   |
| Unsuccessful reconstruction          | 16 (10.7) |                             |                    |         |

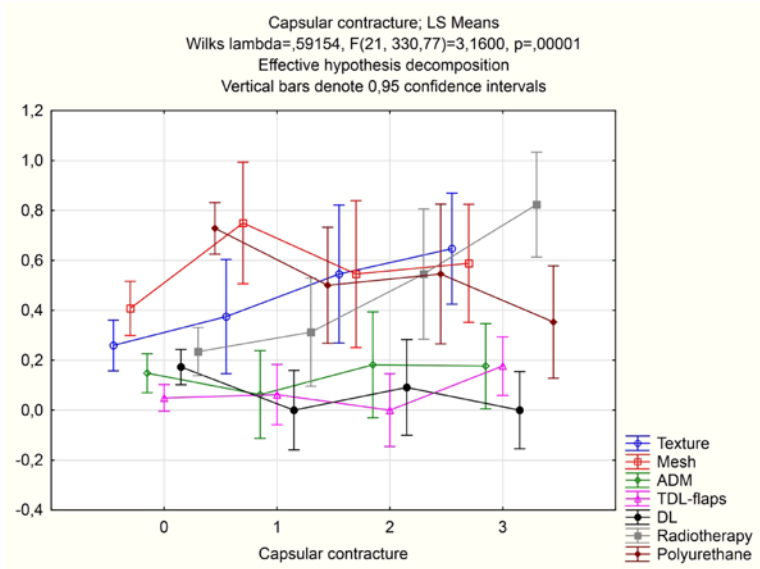


Fig. 2. The degree of development of capsular contracture in different observation groups

textured endoprotheses. When using textured endoprotheses, capsular contracture III, IV degree according to Baker developed more often. The use of an additional shelter for the lower slope of the reconstructed mammary gland (ADM, reticular implant, DL, TDL flap) does not have a significant effect on the development of capsular contracture.

## Conclusion

The use of additional implants to cover the lower slope of the reconstructed mammary gland can be used by oncologists as a prevention of the development of complications, especially after exposure to radiation therapy.

## Discussion of the primary research results

A typical approach to integrating radiotherapy with breast reconstruction raises a strong controversy in the treatment of breast cancer among radiologists. Despite the greater number of complications during the one-stage reconstruction, the implants remain in advantage in choosing a method of treating breast cancer by both the patient and the surgeon. Also, in many studies, it has been revealed that there is no advantage between RT, carried out on the expander and RT, conducted on the implant. Minimization of complications and maximum satisfaction of women receiving RT after mastectomy are our unifying common goal.

## Additional information

**Source of funding.** Research and publication of the article were covered by employer.

**Conflict of interest.** The authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest.

**Author contributions.** I.M. Shirokikh — data processing article writing; Sh.G. Khakimova — data processing article writing; A.D. Zikiryahodzhaev — data processing article writing; G.G. Khakimova — statistical analysis, collecting data, translation.

## REFERENCES

1. Gieni M, Avram R, Dickson L, et al. Local breast cancer recurrence after mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive cancer: a meta-analysis. *Breast*. 2012;21(3):230–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.12.013>
2. Park SH, Han W, Yoo TK, et al. Oncologic Safety of Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer Patients: A Matched Case Control Study. *J Breast Cancer*. 2016;19(1):68–75. doi: <https://doi.org/10.4048/jbc.2016.19.1.68>
3. Meretoja TJ, Smitten KA, Leidenius MH, et al. Local recurrence of stage 1 and 2 breast cancer after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in a 15-year series. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(10):1142–1145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.03.022>
4. Truong PT, Woodward WA, Buchholz TA. Optimizing locoregional control and survival for women with breast cancer: a review of current developments in postmastectomy radiotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2006;6(2):205–216. doi: <https://doi.org/10.1586/14737140.6.2.205>
5. Barry M, Kell MR. Radiotherapy and breast reconstruction: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(1):15–22. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1401-x>
6. Tsoi B, Ziolkowski N, Thoma A, et al. Safety of Tissue Expander/Implant versus Autologous abdominal Tissue Breast Reconstruction in Postmastectomy Breast Cancer Patients. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(2):234–249. doi: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000436847.94408.11>
7. Shah C, Kundu N, Arthur D, et al. Radiation Therapy Following Postmastectomy Reconstruction: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1313–1322. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2689-4>
8. Jagi R, Momoh A, Qi J, et al. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes after Breast Reconstruction. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2):157–165. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx148>
9. Santosa KB, Chen X, Qi J, et al. Postmastectomy Radiation Therapy and Two-Stage Implant-Based Breast Reconstruction: Is There a Better Time to Irradiate? *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(4):761–769. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002534>
10. Ohri N, Cordeiro P, Keam J, et al. Quantifying the impact of immediate reconstruction in postmastectomy radiation: a large, dose-volume histogram-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):e153–e159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.03.026>

## CONTACT INFORMATION

**Gulnoz G. Khakimova**, MD, PhD, Associate Professor [*Хакимова Гулноз Голибовна*, к.м.н., доцент]; address: 223 Bogishamol str., 100140, Tashkent, Uzbekistan [адрес: Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223]; e-mail: [hgg\\_doc@mail.ru](mailto:hgg_doc@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>

**Irina M. Shirokikh**, MD, PhD [*Широких Ирина Михайловна*, к.м.н.]; e-mail: [shirokikh-irina1@yandex.ru](mailto:shirokikh-irina1@yandex.ru), SPIN-код: 2577-4539, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1742-3205>

**Shakhnoz G. Khakimova**, MD, PhD, Associate Professor [*Хакимова Шахноз Голибовна*, к.м.н., доцент]; e-mail: [shahnoz\\_hakimova@mail.ru](mailto:shahnoz_hakimova@mail.ru), SPIN-код: 6619-6957, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9491-0413>

**Aziz D. Zikiryahodzhaev**, MD, PhD, Professor [*Зикиряходжаев Азиз Дильшодович*, д.м.н., профессор]; e-mail: [aziz@mail.ru](mailto:aziz@mail.ru), SPIN-код: 8421-0364, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7141-2502>

Н.И. Брико<sup>1</sup>, П.Д. Лопухов<sup>1</sup>,  
Н.В. Зароченцева<sup>2</sup>, И.И. Баранов<sup>3</sup>, О.В. Качалина<sup>4</sup>,  
О.Р. Зиганшин<sup>5</sup>, А.А. Шульдяков<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет,  
Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>5</sup>Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер,  
Челябинск, Российская Федерация

<sup>6</sup>Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,  
Саратов, Российская Федерация

# Ретроспективное одномоментное эпидемиологическое исследование предраковых состояний, связанных с вирусом папилломы человека, и аногенитальных бородавок у пациентов, посещающих специализированные клиники в Российской Федерации

158

**Обоснование.** Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее значимых инфекционных агентов с доказанной ролью в возникновении рака. При этом распространенность и частота встречаемости среди населения России предраковых заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, и аногенитальных бородавок на сегодняшний день остаются не до конца изучены. **Цель исследования** — определение доли пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми поражениями и аногенитальными бородавками среди всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью в специализированные медицинские организации на различных территориях Российской Федерации. **Методы.** Проведено многоцентровое поперечное ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование, в котором использовалась информация из медицинских карт пациентов, полученных в 28 медицинских учреждениях из 21 субъекта РФ в шести федеральных округах. Включены пациенты, посетившие отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматологии, дерматовенерологии или урологии в период с 1 января 2000 по 31 декабря 2019 г. Были собраны данные о диагнозах пациентов, наличии или отсутствии интраэпителиальной неоплазии (цервикальной (CIN), вульварной (VIN), вагинальной (VaIN), анальной (AIN), полового члена (PIN)) и/или аногенитальных (венерических) бородавок (АБ), возрастных и других демографических характеристиках, методе диагностики ВПЧ-инфекции и степени неоплазии. **Результаты.** На основании проведенного анализа медицинских карт 11 520 пациентов была собрана информация о 1248 случаях ВПЧ-ассоциированных заболеваний, что составило 10,8% всех рассмотренных медицинских карт. В исследовании была зарегистрирована высокая частота случаев CIN и АБ. С 2000 г. доля случаев CIN выросла с 3,2 до 11,1%, эта тенденция наблюдалась среди пациентов как амбулаторных, так и стационарных гинекологических отделений. В то же время доля случаев АБ снизилась с 2010 г. Количество выявленных случаев VIN, VaIN, AIN и PIN было небольшим, поэтому невозможно оценить частоту обнаружения этих заболеваний и ее изменение в течение исследуемого периода. Отмечено увеличение частоты обнаружения онкогенных штаммов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 за рассматриваемый 20-летний период с 0,6 до 4,8% и 0,2 до 1,9% соответственно. **Заключение.** Выявлен высокий уровень частоты обнаружения CIN и АБ в повседневной клинической практике, а также заметное увеличение частоты выявления CIN за последние 20 лет. Для снижения нагрузки на систему здравоохранения России, обусловленной связанными с ВПЧ заболеваниями, важную роль играет внедрение современных методов ранней диагностики в широкую практику, а также эффективных методов профилактики.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, предраковые состояния, аногенитальные бородавки, Россия

**Для цитирования:** Брико Н.И., Лопухов П.Д., Зароченцева Н.В., Баранов И.И., Качалина О.В., Зиганшин О.Р., Шульдяков А.А. Ретроспективное одномоментное эпидемиологическое исследование предраковых состояний, связанных с вирусом папилломы человека, и аногенитальных бородавок у пациентов, посещающих специализированные клиники в Российской Федерации. Вестник РАМН. 2024;79(2):158–167. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15266>

## Обоснование

Одним из наиболее значимых инфекционных агентов с доказанной ролью в возникновении рака является вирус папилломы человека (ВПЧ). По оценкам, в мире каждый 20-й случай рака связан с ВПЧ, при этом большинство ВПЧ-ассоциированных поражений затрагивает репродуктивную систему как женского, так и мужского населения [1, 2]. На сегодняшний день выявлено более 200 различных типов ВПЧ, около 40 из них поражают область гениталий. ВПЧ-инфекция как с клиническими проявлениями, так и без них часто встречается в аногенитальной области у женщин и мужчин [3]. Доказана роль ВПЧ-инфекции в развитии гинекологического рака (шейки матки, влагалища и вульвы), аногенитального рака (анального и пениса) и некоторых других видов рака, включая рак головы и шеи [4–6]. Число ВПЧ-ассоциированных случаев рака может превышать 700 тыс. среди мужского и женского населения ежегодно [7].

Характерной чертой ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований являются стадийность развития и наличие предраковых форм заболеваний, таких как цервикальная (CIN), вульварная (VIN), вагинальная (VaIN), анальная (AIN) интраэпителиальная неоплазия, а также интраэпителиальная неоплазия полового члена (PIN) [8]. Помимо предраковых поражений, к наиболее

часто встречающимся проявлениям папилломавирусной инфекции относятся и аногенитальные (венерические) бородавки (АБ), которые также являются одним из наиболее распространенных в мире заболеваний, передаваемых половым путем [9].

Тем не менее эпидемиологические данные о ВПЧ-ассоциированных предраковых состояниях и АБ в России ограничены. Во многом это обусловлено характером проявлений этой инфекции, которая связана с большим количеством латентных и бессимптомных форм. Государственному статистическому учету, помимо злокачественных новообразований, подлежат только АБ, но существенные организационные и методологические недостатки могут приводить к недооценке этих заболеваний. Большая часть имеющейся информации о ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваниях в популяции основана на отдельных выборочных исследованиях с различными методами и разными конечными точками [10].

Выявление предраковых состояний также несет в себе ряд трудностей. В Российской Федерации имеются рекомендации по скринингу на CIN, но не существует установленной программы скрининга на CIN для всей популяции женщин. Выявление предракового состояния и рака шейки матки проводится во время профилактического медицинского осмотра, который стал обязательным

159

N.I. Briko<sup>1</sup>, P.D. Lopukhov<sup>1</sup>, N.V. Zarochentseva<sup>2</sup>, I.I. Baranov<sup>3</sup>,  
O.V. Kachalina<sup>4</sup>, O.R. Ziganshin<sup>5</sup>, A.A. Shuldyakov<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>5</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>6</sup>Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

## Retrospective Cross-Sectional Epidemiological Study of Human Papillomavirus-Associated Precancers and Anogenital Warts in Patients Attending Specialized Clinics in Russian Federation

**Background.** In Russia, there are no country level registries on HPV-associated pre-cancers (cervical intraepithelial neoplasia, CIN; vulvar intraepithelial neoplasia, VIN; vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN; anal intraepithelial neoplasia, AIN; penile intraepithelial neoplasia PIN) and anogenital warts (AWs) and no national-level cervical cancer screening program. **Aims** — the aim of this study was to assess the proportion of patients with CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN and AWs diagnosis in the clinical settings in Russia. **Methods.** This study was a non-interventional retrospective multi-center chart-review study in 28 investigational sites representing 21 Federal subjects of 6 Federal Districts of Russia. Medical charts of adult men and women visited gynecology, sexual health, dermatovenerology or urology services between 1 Jan 2000 — 31 Dec 2019 were reviewed. Data were abstracted, using a standardized approach, on patient demographic characteristics, presence or absence of pre-cancers and AWs diagnoses, method of diagnosing pre-cancer and HPV infection, and grade of neoplasia. **Results.** A total of 11 520 patients (1732 male and 9788 female) were included in the analysis. The overall proportion of patients with HPV-associated precancers and AWs was 10.8%. By service type, cases of HPV-associated conditions were revealed most often in dermatological departments (14.5%) and gynecological hospitals (13.8%). CIN detection rate in Russian clinical settings increased over the 20-years from 3.2 to 11.1% and was higher in gynecological in-patient departments compared to out-patient departments (12.5 and 5.2% respectively). The number of non-cervical precancers (VIN, VaIN, AIN, PIN) cases were very low (the detection rate was less than 1%). The frequency of HPV type 16 and 18 detection increased from 0.6 to 4.8%, and from 0.2 to 1.9%, respectively, for the 20-years period. **Conclusions.** Our study suggested high level of HPV-related pre-cancer and AW disease burden as well as presence of high-risk HPV types. Preventive strategy through effective national HPV immunization program would be beneficial to reduce HPV-related disease burden in Russia.

**Keywords:** human papillomavirus, precancerous conditions, genital warts, Russia

**For citation:** Briko NI, Lopukhov PD, Zarochentseva NV, Baranov II, Kachalina OV, Ziganshin OR, Shuldyakov AA. Retrospective Cross-Sectional Epidemiological Study of Human Papillomavirus-Associated Precancers and Anogenital Warts in Patients Attending Specialized Clinics in Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):158–167. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15266>

с 2013 г. В настоящее время охват населения России профилактическими обследованиями довольно низок — примерно 30% [11].

Одной из сложностей обобщения и сбора полных данных о ВПЧ-ассоциированных заболеваниях является междисциплинарный характер данной проблемы: если диагностикой и лечением заболеваний, передаваемых половым путем (включая ВПЧ-инфекцию), в основном занимаются дерматовенерологи, гинекологи и урологи, то в работу с полным спектром проявлений ВПЧ-инфекции оказываются вовлечены различные медицинские специалисты — онкологи, гинекологи, дерматовенерологи, урологи, проктологи, хирурги, врачи общей практики. Отсутствуют национальные регистры, в которых было бы возможно обобщить все имеющиеся данные о различных проявлениях ВПЧ-инфекции.

Таким образом, распространенность и частота встречаемости среди населения России АБ и предраковых заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, которые приводят к развитию угрожающих жизни тяжелых форм рака, остаются не до конца изучены.

**Цель исследования** — определение доли пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми поражениями и АБ среди всех пациентов, обратившихся за медицинской помощью в специализированные медицинские организации на различных территориях Российской Федерации.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено многоцентровое, поперечное, ретроспективное, описательное эпидемиологическое исследование, в котором использовалась информация из медицинских карт пациентов, полученных в обычных медицинских учреждениях в Российской Федерации.

### Критерии соответствия

При включении в исследование все пациенты должны были соответствовать следующим критериям: посещение отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматологии, дерматовенерологии или урологии в период с 1 января 2000 по 31 декабря 2019 г.; доступность соответствующей медицинской документации. Для участия в исследовании были приглашены центры из различных российских регионов, ответственные за диагностику и лечение пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и АБ. Были собраны данные о диагнозах пациентов, наличии или отсутствии CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN и АБ, возрастных и других демографических характеристиках, методе диагностики ВПЧ-инфекции и степени неоплазии.

### Условия проведения

Рассмотрены медицинские карты пациентов, посещавших отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматовенерологии или урологии. В этом исследовании участвовало 28 исследовательских центров — крупные государственные гинекологические/многопрофильные центры и частные клиники, расположенные в 21 субъекте РФ (Волгоградская, Иркутская, Кемеровская, Московская, Нижегородская, Новосибирская, Омская, Ростовская, Самарская, Саратовская, Смоленская, Тульская, Челябинская области; Краснодарский, Приморский, Ставропольский, Хабаровский края; города Москва

и Санкт-Петербург; Республика Башкортостан; Ханты-Мансийский автономный округ — Югра) в шести федеральных округах России (Центральный, Северо-Западный, Сибирский, Южный, Уральский и Приволжский). В каждом центре было проанализировано 200–800 карт пациентов в зависимости от масштаба деятельности учреждения. Задача исследования — целенаправленный набор учреждений, ответственных за диагностику и лечение пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и АБ, которые представляют широкий географический регион и специфическое распределение пациентов в рамках текущей клинической практики.

Центры отобраны таким образом, чтобы быть репрезентативными с точки зрения амбулаторного и неотложного лечения в регионах большинства федеральных округов Российской Федерации.

### Продолжительность исследования

Были проанализированы медицинские записи пациентов, посещавших включенные в исследование клиники с 1 января 2000 по 31 декабря 2019 г. Фактические сроки проведения исследования были следующими: данные первой медицинской карты получены 5 марта 2021 г., данные последней медицинской карты — 19 августа 2021 г.

Распределение отобранных карт по анализируемому временному отрезку имело технический характер из-за особенностей сбора и получения информации из архивов медицинских центров, включенных в исследование, поэтому количество отобранных карт за более ранние периоды (2000–2004 и 2005–2009 гг.) было меньше, чем за более поздние периоды (2010–2014 и 2015–2019 гг.).

### Описание медицинского вмешательства

Пациенты получали курс лечения и проходили диагностические процедуры в рамках повседневной клинической практики лечащего врача. Никаких дополнительных анализов или медицинских процедур в рамках этого исследования не проводилось.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Основным анализируемым клиническим параметром в исследовании было установление диагнозов: цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN), вагинальная интраэпителиальная неоплазия (VaIN), анальная интраэпителиальная неоплазия (AIN), интраэпителиальная неоплазия полового члена (PIN) и/или аногенитальные (венерические) бородавки (АБ).

**Дополнительные исходы исследования.** Помимо основного исхода фиксировался ряд демографических, социальных и клинических параметров.

Проводился сбор следующих демографических и социальных характеристик: возраст, пол, образование, возраст начала половой жизни, количество половых партнеров, семейное положение.

Документировались следующие клинические параметры:

- применение диагностических методов (для диагностики CIN — визуальное обследование (кольпоскопия), цитологическое исследование мазков, жидкостная цитология, анализ с раствором уксусной кислоты, мазок Папаниколау, ПЦР-исследование на ДНК ВПЧ, ПЦР в реальном времени, качественное ПЦР-исследование на ДНК 14 типов ВПЧ-SRS, Hybrid Capture II —

HC2/HPV тест Digene, PreTect HPV-Proofer, Aptima (Gen-Probe) и др.);

- результаты биопсии и степень для CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN;
- тип ВПЧ;
- история болезни — сопутствующие заболевания.

### Анализ в подгруппах

Дополнительно анализировались полученные данные в зависимости от типа отделений, в которых наблюдались отобранные для исследования пациенты (амбулаторный/стационарный, гинекология/урология/дерматология/репродуктивное здоровье), а также от основного диагноза, представляющего интерес в рамках настоящего исследования (CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN и/или АБ).

### Методы регистрации исходов

Были заполнены индивидуальные регистрационные карты (ЭИРК) для каждого включенного в исследование пациента, специально разработанные для данного исследования. Каждому пациенту присваивался уникальный идентификационный номер, собирались только обезличенные данные.

### Этическая экспертиза

Поскольку это неинтервенционное исследование включало анализ только вторичных данных и с частными лицами никто не связывался, оно не было связано с риском или потенциальным вредом для людей. Однако предметом этического анализа должна была стать адекватность методов сбора информации и защиты конфиденциальности в соответствии с протоколом исследования. Основные документы исследования (в том числе протокол и возможные поправки) были представлены на рассмотрение и утверждение в независимый междисциплинарный этический комитет по этической экспертизе клинических исследований и одобрены им 17 августа 2020 г., поправка 2 к протоколу — 12 февраля 2021 г. Поскольку продолжительность исследования ограничена одним годом, правило относительно ежегодного одобрения со стороны ЭСО/НЭК неприменимо.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Расчет объема выборки был основан на доле данных с определенным уровнем достоверности и точности. Необходимый объем выборки рассчитан в соответствии с требуемым доверительным интервалом 95% для переменной доли пациен-

тов с CIN в исследуемой популяции пациентов женского пола. Поскольку данное исследование одномоментное, не было необходимости учитывать выбывание большего количества пациентов.

Объем выборки рассчитывался только на основании первичной конечной точки CIN, чтобы избежать искажения ее *p*-значения в пользу менее важных конечных точек.

**Методы статистического анализа данных.** Поскольку это оценочное исследование, формальная проверка статистической гипотезы не предусмотрена. Подход к статистическому анализу носил описательный характер. Непрерывные данные были обобщены в отношении среднего значения, стандартного отклонения (СО), медианы, минимума, максимума, верхнего квартиля, нижнего квартиля и количества наблюдений. Категориальные данные обобщены в отношении количества пациентов, предоставивших данные в соответствующей временной точке (*n*), частоты и процентных долей. Доли были представлены вместе с точными 95%-ми доверительными интервалами. 95%-е доверительные интервалы точного критерия хи-квадрат для доли были сведены в таблицы. При расчете доли отсутствующая категория не учитывалась.

Все результаты получены с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В общей сложности было рассмотрено 11 520 медицинских карт пациентов (из них 1732 мужчины и 9788 женщин), которые посещали отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматологии/дерматовенерологии или урологии в выбранных клиниках в течение заранее определенного периода. Подавляющее большинство рассмотренных медицинских карт относились к пациентам, проходившим обследование в гинекологических (8061 женщина — 3989 из амбулаторного отделения и 4072 из стационарного) или дерматологических/дерматовенерологических (2849 пациентов) отделениях. Данные распределения просмотренных медицинских карт пациентов по округам и типам услуг обобщены в табл. 1.

### Основные результаты исследования

В целом во всех исследовательских центрах была собрана информация о 1248 случаях, представляющих интерес в этом исследовании (196 мужчин и 1052 женщины

Таблица 1. Общее распределение пациентов, *n*

| Федеральный округ | Общее число комплектов МДП | Отделение        |              |               |              |                   |                          |
|-------------------|----------------------------|------------------|--------------|---------------|--------------|-------------------|--------------------------|
|                   |                            | Гинекологическое |              | Урологическое |              | Дерматологическое | Репродуктивного здоровья |
|                   |                            | Амбулаторное     | Стационарное | Амбулаторное  | Стационарное |                   |                          |
| Всего             | 11 520                     | 3989             | 4072         | 110           | 400          | 2849              | 100                      |
| Центральный       | 2522                       | 300              | 1137         | 0             | 0            | 985               | 100                      |
| Северо-Западный   | 590                        | 280              | 0            | 110           | 0            | 200               | 0                        |
| Сибирский         | 3616                       | 2639             | 550          | 0             | 0            | 427               | 0                        |
| Южный             | 1853                       | 770              | 450          | 0             | 400          | 233               | 0                        |
| Уральский         | 1039                       | 0                | 535          | 0             | 0            | 504               | 0                        |
| Приволжский       | 1900                       | 0                | 1400         | 0             | 0            | 500               | 0                        |

Примечание. МДП — медицинская документация пациента.

Таблица 2. Выявленные случаи, представляющие интерес, среди просмотренной медицинской документации пациентов, *n* (%)

| Федеральный округ | Общее число комплектов МДП | Отделение        |              |               |              |                   |                          |
|-------------------|----------------------------|------------------|--------------|---------------|--------------|-------------------|--------------------------|
|                   |                            | Гинекологическое |              | Урологическое |              | Дерматологическое | Репродуктивного здоровья |
|                   |                            | Амбулаторное     | Стационарное | Амбулаторное  | Стационарное | Амбулаторное      | Стационарное             |
| Всего             | 1248 (10,8)                | 233 (5,8)        | 560 (13,8)   | 4 (3,6)       | 5 (1,3)      | 414 (14,5)        | 32 (32,0)                |
| Центральный       | 400 (15,9)                 | 1 (0,3)          | 233 (20,5)   | 0             | 0            | 134 (13,6)        | 32 (32,0)                |
| Северо-Западный   | 48 (8,1)                   | 24 (8,6)         | 0            | 4 (3,6)       | 0            | 20 (10,0)         | 0                        |
| Сибирский         | 211 (5,8)                  | 102 (3,9)        | 98 (17,8)    | 0             | 0            | 11 (2,6)          | 0                        |
| Южный             | 172 (9,3)                  | 106 (13,8)       | 46 (10,2)    | 0             | 5 (1,3)      | 15 (6,4)          | 0                        |
| Уральский         | 203 (19,5)                 | 0                | 69 (12,9)    | 0             | 0            | 134 (26,6)        | 0                        |
| Приволжский       | 214 (11,3)                 | 0                | 114 (8,1)    | 0             | 0            | 100 (20,0)        | 0                        |

Примечание. МДП — медицинская документация пациента.

с CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN и/или АБ), что составило 10,8% всей просмотренной медицинской документации пациентов. Доля пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями (CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN или АБ) в медицинских учреждениях центральных и удаленных регионов России представлена в табл. 2. В зависимости от типа услуги случаи, представляющие интерес, чаще всего выявлялись в дерматологических/дерматовенерологических отделениях и гинекологических больницах — соответственно 14,5 и 13,8% всей просмотренной медицинской документации пациентов.

Данные демографических и социальных параметров 1248 пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и АБ представлены в табл. 3. Средний возраст пациентов с зарегистрированными случаями, представляющими интерес, составил 31,7 ( $\pm$  10,9) года и варьировался от 14 до 83 лет. Большинство пациентов были женщинами — 1052 (84,3%) пациента, и только 196 (15,7%) пациентов — мужчинами. Основная возрастная группа состояла из пациентов 20–< 30 лет (43,5%), за ней следовали возрастные группы 30–< 40 лет (28,1%) и 40–< 50 лет (13,0%).

Дополнительные результаты исследования

41,7% пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и АБ имели какие-либо сопутствующие заболевания. Наиболее распространенными группами сопутствующих заболеваний были: инфекции (17,4% пациентов), нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез (15,1%) и новообразования (5,5% пациентов). Наиболее часто регистрируемыми заболеваниями были лейомиома матки (3,6% пациентов), инфекции, обусловленные бактериями рода *Ureaplasma* (3,4%), и аденомиоз (2,5% пациентов). Другие сопутствующие заболевания были обнаружены менее чем у 2% пациентов с CIN, VIN, VaIN, AIN, PIN или АБ.

**Гинекология, амбулаторное лечение.** В общей сложности в гинекологических амбулаторных отделениях была рассмотрена медицинская документация 3989 пациентов; среди них выявлено 208 (5,2%) случаев CIN и 26 (0,7%) случаев АБ. Распределение выявленных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний по периодам времени представлено в табл. 4.

За последние 20 лет процентная доля диагностированных CIN среди амбулаторных гинекологических пациентов плавно увеличилась с 0,8 до 6,6% в течение последовательных пятилетних периодов. Доля женщин с выявленными АБ существенно не изменилась за послед-

ние 10 лет и составила 0,8 и 0,5% всех медицинских карт, рассмотренных за периоды 2010–2014 и 2015–2019 гг. соответственно. В этом исследовании не были зарегистрированы случаи VIN, VaIN и AIN в гинекологических амбулаторных отделениях.

Распределение случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний среди амбулаторных гинекологических пациентов по округам было весьма вариабельным. Доля женщин с CIN была наивысшей в Южном федеральном округе (13,0% от всех рассмотренных медицинских карт в этом округе), а доля женщин с АБ — в Северо-Западном (5,4%).

**Гинекология, стационарное лечение.** В общей сложности в гинекологических стационарах рассмотрена медицинская документация 4072 пациентов; среди них выявлено 510 (12,5%) случаев CIN и 44 (1,1%) случая АБ. Случаи AIN, VaIN и VIN были очень редкими. Распределение выявленных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний по периодам времени представлено в табл. 5.

За последние 20 лет процентная доля диагностированных CIN среди пациентов гинекологических стационаров увеличилась в течение последовательных пятилетних периодов с 4,7 до 16,5%, процентная доля пациентов с АБ — с 0,3 до 1,4%, в то время как частота других случаев, представляющих интерес, изменилась незначительно. Среди всех 566 представляющих интерес случаев, выявленных в гинекологических больницах, CIN составила 90,1%; АБ — 7,8; VaIN и VIN — по 0,9; AIN — 0,4%. Доля женщин с CIN была самой высокой в Сибирском и Центральном федеральных округах (17,6 и 16,4% соответственно), а с АБ — в Центральном (3,5%).

**Дерматология, амбулаторное лечение.** В общей сложности в амбулаторных отделениях дерматологии рассмотрена медицинская документация 2849 пациентов, среди них выявлено 411 (14,4%) случаев АБ. Кроме того, были выявлены отдельные случаи других ВПЧ-ассоциированных заболеваний — у 1 (0,0%) женщины с CIN и у 2 (0,1%) мужчин с PIN. Распределение выявленных случаев ВПЧ-ассоциированных заболеваний по периодам времени представлено в табл. 6.

Частота обнаружения АБ в дерматологических амбулаторных отделениях была довольно высокой, но за последние 20 лет она снизилась за последовательные пятилетние периоды с 22,2 до 12,0%. Из всех 414 представляющих интерес случаев, выявленных в амбулаторных отделениях дерматологии, на АБ приходилось 99,3%; PIN — 0,5; CIN — 0,2%. Доля пациентов с АБ была наивысшей в Уральском и Приволжском федеральных округах (26,6 и 20,0% соответственно).

**Таблица 3.** Демографические и социальные характеристики пациентов с ВПЧ-ассоциированными предраковыми заболеваниями и аногенитальными бородавками

| Параметр                          | Категория                                     | Значение, <i>n</i> (%) |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|
| Число комплектов МДП              | <i>N</i>                                      | 1248                   |
| Возраст, лет*                     | <i>n</i>                                      | 1248                   |
|                                   | Среднее значение (СО)                         | 31,7 (10,9)            |
|                                   | Мин–макс                                      | 14–83                  |
|                                   | Медиана                                       | 29,0                   |
|                                   | <i>Q</i> <sub>1</sub> – <i>Q</i> <sub>3</sub> | 24–37                  |
| Пол                               | Мужской                                       | 196 (15,7)             |
|                                   | Женский                                       | 1052 (84,3)            |
| Образование                       | Начальное                                     | 3 (0,2)                |
|                                   | Среднее                                       | 412 (33,0)             |
|                                   | Высшее                                        | 524 (42,0)             |
|                                   | Нет данных                                    | 309 (24,8)             |
| Возрастная группа, лет            | 14–17                                         | 44 (3,5)               |
|                                   | 18–19                                         | 52 (4,2)               |
|                                   | 20–< 30                                       | 543 (43,5)             |
|                                   | 30–< 40                                       | 351 (28,1)             |
|                                   | 40–< 50                                       | 162 (13,0)             |
|                                   | 50–< 60                                       | 63 (5,0)               |
|                                   | 60 или более                                  | 33 (2,6)               |
| Возраст начала половой жизни, лет | Менее 14                                      | 1 (0,1)                |
|                                   | 14–< 16                                       | 110 (8,8)              |
|                                   | 16–< 18                                       | 364 (29,2)             |
|                                   | 18–< 21                                       | 444 (35,6)             |
|                                   | 21 или более                                  | 86 (6,9)               |
|                                   | Нет данных                                    | 243 (19,5)             |
| Число половых партнеров           | Отсутствует                                   | 1 (0,1)                |
|                                   | 1–2                                           | 563 (45,1)             |
|                                   | 3–4                                           | 189 (15,1)             |
|                                   | 5–9                                           | 51 (4,1)               |
|                                   | 10 или более                                  | 10 (0,8)               |
|                                   | Нет данных                                    | 434 (34,8)             |
| Семейное положение                | Состоит в браке                               | 533 (42,7)             |
|                                   | Не состоит в браке                            | 430 (34,5)             |
|                                   | В разводе                                     | 47 (3,8)               |
|                                   | Вдовец/вдова                                  | 11 (0,9)               |
|                                   | Гражданский брак                              | 45 (3,6)               |
|                                   | Нет данных                                    | 182 (14,6)             |

\*Возраст рассчитывается как возраст пациента во время визита в исследовательский центр.  
*Примечание.* МДП — медицинская документация пациента; СО — стандартное отклонение. Процентные доли основаны на *N* (количество МДП по центрам).

**Таблица 4.** Распределение пациентов по временным периодам и диагнозам — гинекология, амбулаторное лечение

| Период, годы | Всего комплектов МДП | Число комплектов МДП с представляющими интерес случаями, <i>n</i> (%) |          |
|--------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------|
|              |                      | CIN                                                                   | АБ       |
| Всего        | 3989                 | 208 (5,2)                                                             | 26 (0,7) |
| 2000–2004    | 246                  | 2 (0,8)                                                               | 0        |
| 2005–2009    | 315                  | 12 (3,8)                                                              | 5 (1,6)  |
| 2010–2014    | 1064                 | 37 (3,5)                                                              | 9 (0,8)  |
| 2015–2019    | 2364                 | 157 (6,6)                                                             | 12 (0,5) |

*Примечание.* МДП — медицинская документация пациента.

**Таблица 5.** Распределение пациентов по временным периодам и диагнозам — гинекология, стационарное лечение

| Период, годы | Всего комплектов МДП | Число комплектов МДП с представляющими интерес случаями, <i>n</i> (%) |         |         |         |          |
|--------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|----------|
|              |                      | CIN                                                                   | AIN     | VaIN    | VIN     | АБ       |
| Всего        | 4072                 | 510 (12,5)                                                            | 2 (0,0) | 5 (0,1) | 5 (0,1) | 44 (1,1) |
| 2000–2004    | 385                  | 18 (4,7)                                                              | 0       | 0       | 1 (0,3) | 1 (0,3)  |
| 2005–2009    | 668                  | 34 (5,1)                                                              | 0       | 0       | 1 (0,1) | 5 (0,7)  |
| 2010–2014    | 1030                 | 130 (12,6)                                                            | 2 (0,2) | 3 (0,3) | 1 (0,1) | 11 (1,1) |
| 2015–2019    | 1959                 | 328 (16,5)                                                            | 0       | 2 (0,1) | 2 (0,1) | 27 (1,4) |

*Примечание.* МДП — медицинская документация пациента.

Таблица 6. Распределение пациентов по временным периодам и диагнозам — дерматология, амбулаторное лечение

| Период, годы | Всего комплектов МДП | Число комплектов МДП с представляющими интерес случаями, n (%) |     |         |      |     |            |
|--------------|----------------------|----------------------------------------------------------------|-----|---------|------|-----|------------|
|              |                      | CIN                                                            | AIN | PIN     | VaIN | VIN | АБ         |
| Всего        | 2849                 | 1 (0,0)                                                        | 0   | 2 (0,1) | 0    | 0   | 411 (14,4) |
| 2000–2004    | 275                  | 0                                                              | 0   | 0       | 0    | 0   | 61 (22,2)  |
| 2005–2009    | 530                  | 0                                                              | 0   | 0       | 0    | 0   | 90 (17,0)  |
| 2010–2014    | 890                  | 0                                                              | 0   | 2 (0,2) | 0    | 0   | 121 (13,6) |
| 2015–2019    | 1154                 | 1 (0,1)                                                        | 0   | 0       | 0    | 0   | 139 (12,0) |

Примечание. МДП — медицинская документация пациента.

**Цервикальная интраэпителиальная неоплазия.** Частота обнаружения CIN увеличилась в течение 20 лет с 3,2% (95%-й ДИ: 1,9–4,9) в 2000–2004 гг. до 11,1% (95%-й ДИ: 10,2–12,1) в 2015–2019 гг. и была выше в гинекологических стационарах по сравнению с амбулаторными отделениями (12,5 и 5,2% соответственно). Данные по частоте обнаружения CIN, рассчитанной как доля пациентов с CIN среди всех комплектов МДП по категориям и периодам, представлены в табл. 7.

За последние 10 лет около половины выявленных случаев CIN составляла CIN I степени (48,5 и 49,5% женщин с CIN в 2010–2014 и 2015–2019 гг. соответственно). При этом отмечается тенденция к снижению доли пациентов с CIN II степени (с 28,7 до 24,9%) и увеличению доли пациентов с CIN III степени (с 13,2 до 19,8%). Изменение доли женщин с различными степенями CIN за более ранние периоды было трудно оценить из-за меньшего числа рассмотренных за эти периоды комплектов медицинской документации пациентов.

Следует отметить, что доля пациентов с CIN I степени у амбулаторных пациентов была выше, чем у пациен-

тов стационаров (74,0% МДП по сравнению с 34,1%), в то время как CIN II и III степени была выявлена преимущественно у госпитализированных пациентов (соответственно 18,3 по сравнению с 29,6% и 5,3 по сравнению с 24,1%).

Подавляющее большинство случаев CIN были впервые диагностированными заболеваниями, однако существует тенденция к увеличению процентной доли рецидивирующих случаев CIN в течение последних 15 лет — с 6,5 до 9,3% всех случаев CIN. Рецидивы чаще встречались у амбулаторных пациентов (11,1%), чем у пациентов гинекологических отделений стационаров (7,3%).

**Аногенитальные бородавки.** Доля случаев АБ постепенно снижалась с 2010 г. (соответственно 4,6 и 3,2% для 2010–2014 и 2015–2019 гг. по сравнению с 6,2 и 6,1% для 2000–2004 и 2005–2009 гг.). Данные по частоте обнаружения АБ, рассчитанной как доля пациентов с АБ среди всех комплектов МДП по периодам, обобщены в табл. 8. Частота обнаружения АБ была выше у мужчин по сравнению с женщинами (11,0 и 3,0% соответственно). Из всех 44 случаев, представляющих интерес, среди пациентов до 18 лет АБ составили 93,2% (41 случай).

Таблица 7. Частота обнаружения цервикальной интраэпителиальной неоплазии по временным периодам и типам медицинских организаций

| Категория    |                      | Общее число комплектов МДП | CIN МДП | CIN частота обнаружения, % | 95%-й ДИ, % |
|--------------|----------------------|----------------------------|---------|----------------------------|-------------|
| Период, годы | 2000–2004            | 631                        | 20      | 3,2                        | 1,9–4,9     |
|              | 2005–2009            | 983                        | 46      | 4,7                        | 3,4–6,2     |
|              | 2010–2014            | 2094                       | 167     | 8,0                        | 6,9–9,2     |
|              | 2015–2019            | 4353                       | 485     | 11,1                       | 10,2–12,1   |
| Гинекология  | Амбулаторное лечение | 3989                       | 208     | 5,2                        | 4,5–6,0     |
|              | Стационарное лечение | 4072                       | 510     | 12,5                       | 11,5–13,6   |

Примечание. МДП — медицинская документация пациента. Обобщены только данные, собранные в соответствии с типом гинекологических услуг.

Таблица 8. Частота обнаружения аногенитальных бородавок по временным периодам и по полу

| Период, годы | Общее число комплектов МДП | АБ МДП | Частота обнаружения АБ, % | 95%-й ДИ, % |
|--------------|----------------------------|--------|---------------------------|-------------|
| Всего        | 11 520                     | 489    | 4,2                       | 3,9–4,6     |
| 2000–2004    | 1006                       | 62     | 6,2                       | 4,8–7,8     |
| 2005–2009    | 1635                       | 100    | 6,1                       | 5,0–7,4     |
| 2010–2014    | 3122                       | 143    | 4,6                       | 3,9–5,4     |
| 2015–2019    | 5757                       | 184    | 3,2                       | 2,8–3,7     |
| Пол:         |                            |        |                           |             |
| мужской      | 1732                       | 191    | 11,0                      | 9,6–12,6    |
| женский      | 9788                       | 298    | 3,0                       | 2,7–3,4     |

Примечание. МДП — медицинская документация пациента

**Типы вируса папилломы человека.** Тип вируса был определен у 771 (61,8%) из 1248 пациентов с ВПЧ-ассоциированными поражениями. Наиболее часто выявлялись типы 16 и 18 — они обнаружены соответственно в 3,4 и 1,5% всех проанализированных карт пациентов, или у 51,2 и 22,6% пациентов, у которых был определен тип ВПЧ. Более редко выявлялись штаммы ВПЧ 31 (0,8%), 33 (0,7%), 6 (0,6%), 11 (0,6%), 56 (0,5%) и 52 (0,5%). Другие типы ВПЧ обнаружены менее чем в 0,5% рассмотренных медицинских карт. Кроме того, за анализируемые периоды с 2000 по 2019 г. было выявлено увеличение частоты обнаружения онкогенных типов ВПЧ 16 и 18. За 20-летний период частота обнаружения ВПЧ 16 увеличилась с 0,6 до 4,8%, а ВПЧ 18 — с 0,2 до 1,9%.

**Другие характеристики.** В данном исследовании были выявлены только 2 случая AIN, 5 случаев PIN (из 1732 рассмотренных медицинских карт мужчин), 7 случаев VaIN и 6 случаев VIN (из 9788 рассмотренных медицинских карт женщин).

Для диагностики CIN и АБ наиболее распространенный метод — визуальное обследование (включая кольпоскопию), используемое у 97,5 и 95,9% пациентов соответственно. Также для диагностики CIN у большинства женщин использовались следующие методы: цитологическое обследование (79,3% женщин), качественное ПЦР-исследование на ДНК 14 типов ВПЧ-SRS (52,7%) и анализ с раствором уксусной кислоты (51,3%). Для диагностики АБ наиболее распространенными методами были ПЦР-исследование на ДНК ВПЧ (40,5%), качественный анализ на ДНК (36,6%) и проба с раствором уксусной кислоты (34,4%).

Более половины пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями (55,7%) получали какое-либо медикаментозное лечение. Наиболее часто использовались следующие группы лекарственных препаратов: системные противовирусные (31,0% пациентов); интерфероны (19,7%); местные противовирусные (12,4%); иммуностимуляторы (11,5%); противоопухолевые (2,2%). Другие группы лекарственных препаратов использовались менее чем у 2% пациентов.

Приблизительно две трети (66,2%) пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, чья медицинская документация была проанализирована в этом исследовании, прошли какую-либо хирургическую процедуру: хирургическое удаление выполнено у 17,0% всех пациентов; электрокоагуляция — у 14,2; криодеструкция жидким азотом — у 12,3; лазерная коагуляция — у 6,0; прижигание химическими веществами — у 0,6%. У 14,1% пациентов были проведены другие хирургические процедуры, а в 2% в медицинской карте пациента процедура не конкретизирована. Доля женщин, перенесших хирургические процедуры, была выше в гинекологических больницах по сравнению с амбулаторными гинекологическими отделениями (82,0 и 30,9% соответственно), в дерматологических амбулаторных отделениях 63,3% пациентов подверглись какому-либо хирургическому вмешательству.

### Нежелательные явления

Это было неинтервенционное исследование, которое основано на вторичном использовании данных, полученных для других целей. Согласно данному протоколу, не было необходимости применять какое-либо терапевтическое или профилактическое средство, как не требовалось и проведения каких-либо процедур.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

На основании проведенного анализа медицинских карт 11 520 пациентов в 28 исследовательских центрах, расположенных в шести федеральных округах Российской Федерации, была собрана информация о 1248 случаях ВПЧ-ассоциированных заболеваний, что составило 10,8% всех рассмотренных медицинских карт.

В исследовании зарегистрирована высокая частота случаев CIN и АБ. С 2000 г. доля случаев CIN выросла с 3,2 до 11,1%, эта тенденция наблюдалась среди пациентов как амбулаторных, так и стационарных гинекологических отделений. В то же время с 2010 г. доля случаев АБ снизилась. Количество выявленных случаев VIN, VaIN, AIN и PIN было небольшим, поэтому невозможно оценить частоту обнаружения этих заболеваний и ее изменение в течение исследуемого периода времени. Результаты исследования показали увеличение частоты обнаружения онкогенных штаммов ВПЧ 16 и 18 за рассматриваемый 20-летний период с 0,6 до 4,8% и с 0,2 до 1,9% соответственно.

### Обсуждение основного результата исследования

Данное исследование выявило высокий уровень частоты обнаружения CIN и АБ в повседневной клинической практике, а также заметное увеличение частоты выявления CIN за последние 20 лет, что может свидетельствовать о неблагоприятной эпидемической ситуации в отношении этих заболеваний в России. Принимая во внимание этиологическую роль ВПЧ-инфекции при гинекологических и некоторых других угрожающих жизни формах рака, следует признать эту ситуацию серьезной проблемой для национальной системы здравоохранения. Например, согласно опубликованным результатам ретроспективного когортного исследования в когорте пациентов с CIN III степени, ранее не получавших лечения, совокупная частота случаев инвазивного рака через 30 лет составила 30,1%, что свидетельствует о том, что CIN III степени представляет значительный риск прогрессирования до рака [12]. Около 80% пациентов были моложе 40 лет, более половины из них — моложе 30 лет, что согласуется с международными данными о среднем возрасте пациентов с ВПЧ-инфекцией [13, 14]. В исследовании зафиксировано раннее начало половой жизни для описанных пациентов с ВПЧ-обусловленной патологией (38,1% имели первый половой контакт в детском возрасте до достижения 18 лет), что еще раз подчеркивает необходимость скорейшего начала универсальной вакцинации подростков против папилломавирусной инфекции.

Отмеченная в исследовании частота обнаружения АБ в медицинских учреждениях России была достаточно высокой, при этом наблюдаемое снижение доли выявленных случаев АБ с 2010 г. (соответственно 4,6 и 3,2% для 2010–2014 и 2015–2019 гг. по сравнению с 6,2 и 6,1% для 2000–2004 и 2005–2009 гг.) согласуется с официальными статистическими данными о снижении заболеваемости АБ в России за период 2011–2019 гг. [15]. Частота случаев АБ в этом исследовании оказалась выше у мужчин по сравнению с женщинами (11,0 и 3,0% выявленных случаев АБ соответственно). Вероятно, некоторые женщины с данной патологией обращаются за помощью в другие медицинские учреждения (например, частные клиники). Среди всех пациентов до 18 лет, включенных в исследование, АБ составили 93,2% (остальные 6,8% — CIN у девочек-подростков).

Результаты этого обсервационного исследования подчеркивают, что лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний требует привлечения различных ресурсов и может обусловить тяжелую нагрузку на систему здравоохранения.

Как клиническими исследованиями, так и на популяционном уровне неоднократно продемонстрировано, что к наиболее эффективным методам профилактики ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний относится профилактическая вакцинация [16, 17]. В настоящее время доступны вакцины против типов ВПЧ, связанных с высоким риском развития рака (особенно шейки матки). Несколько российских регионов (Москва, Московская область, Екатеринбург и др.) включили вакцинацию против ВПЧ для девочек / вакцины против ВПЧ в региональные календари профилактических прививок. Тем не менее вакцинация против ВПЧ еще не включена в национальный календарь профилактических прививок. Как показывает международный опыт, введение этой вакцинации актуально не только для девочек-подростков, но и для мальчиков. В странах, включивших вакцины против ВПЧ в национальный календарь прививок, наблюдается тенденция к снижению заболеваемости связанными с ВПЧ болезнями, включая рак [13].

### Ограничения исследования

При отборе как центров, так и пациентов существовала вероятность предвзятости. Из-за гетерогенности ведения документации и оказания медицинской помощи в разных округах страны, а также вследствие различий между государственными и частными клиниками существовала вероятность ошибки в выборе как центров, так и пациентов.

Для минимизации предвзятости в исследовании при отборе центров был подготовлен репрезентативный список различных клиник, оказывающих услуги в области гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматовенерологии или урологии, и проведена дальнейшая оценка целесообразности отбора с помощью анализа данных анкеты, специально разработанной для этого исследования. В каждом центре в зависимости от его размера анализировали от 200 до 800 медицинских карт. Малое количество участвующих клиник разной специализации в федеральных округах приводит к определенным ограничениям при экстраполяции данных на целые округа.

Поскольку люди, обращающиеся за медицинской помощью по разным причинам, не являются репрезентативными для населения в целом, частота выявления ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и АБ в местах проведения исследования не может быть использована для расчета распространенности или заболеваемости такими состояниями среди всего взрослого населения. Однако в связи с отсутствием точных статистических данных о ВПЧ-ассоциированных предраковых состояниях и АБ в Российской Федерации полученная информация очень полезна для понимания тенденций развития этих заболеваний и их бремени для системы здравоохранения.

Стоит отметить, что количество рассмотренных медицинских документов за более ранние периоды (2000–2004 и 2005–2009 гг.) было заметно меньше, чем за более поздние (2010–2014 и 2015–2019 гг.), что могло повлиять на полученные результаты оценки частоты обнаружения ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Также следует с осторожностью интерпретировать полученные данные в вопросе анализа выявленных типов ВПЧ, поскольку данное исследование было обсервационным с ретроспективным сбором данных, а лабораторные оценки проводились в соответствии с рутинной клинической практикой

центров с использованием различных методов определения штамма вируса и применением разных тест-систем (направленных на конкретные штаммы вируса).

Данное исследование не включало анализ эффективности вакцинации против ВПЧ. Так как региональные программы вакцинации стартовали в стране не ранее 2007 г. главным образом среди девочек-подростков 12–13 лет и имели ограниченные масштабы (даже в регионах, где вакцинация проводилась), у представителей данных когорт вероятность быть включенными в исследование крайне мала. Кроме того, ввиду ретроспективного характера анализа получить информацию о вакцинации, которая отсутствовала в медицинской документации, было затруднительно. Сравнительный анализ регионов, проводивших и не проводивших вакцинацию, статистически значимых результатов при рассматриваемом дизайне исследования также показать не сможет.

### Заключение

Данное ретроспективное исследование в целом выполнило поставленные задачи и предоставило локальные эпидемиологические данные, касающиеся ВПЧ-ассоциированных предраковых состояний и АБ среди пациентов, посещавших отделения гинекологии, репродуктивного здоровья, дерматовенерологии или урологии в Российской Федерации.

Поскольку лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний требует привлечения значительных медицинских ресурсов, для снижения нагрузки на систему здравоохранения России, обусловленной связанными с ВПЧ заболеваниями, важную роль играет внедрение современных методов ранней диагностики этих заболеваний в широкую практику, а также методов профилактики ВПЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний, среди которых одним из наиболее эффективных является профилактическая вакцинация против ВПЧ.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Спонсором представленного исследования было ООО «МСД Фармасьютикалс» (Россия), дочерняя компания корпорации Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Публикация статьи осуществлена на личные средства авторского коллектива.

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

**Участие авторов.** Н.И. Брико — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи, финальная вычитка; П.Д. Лопухов — обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, финальная вычитка; Н.В. Зароченцева — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; И.И. Баранов — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; О.В. Качалина — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; О.Р. Зиганшин — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; А.А. Шульдяков — сбор и обработка материала, редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Выражение признательности.** Выражаем благодарность всем сотрудникам клинических центров, принимавшим участие в исследовании.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778–789. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., и др. Междисциплинарный подход к улучшению репродуктивного здоровья подростков и взрослого населения // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 103–109. [Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. Interdisciplinary Approach to Improving the Reproductive Health of Adolescents and Adults. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1):103–109. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-103-109>
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины // *Обзор клинических рекомендаций. Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 107–117. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, et al. Vaccinal Prevention of the Diseases Caused by Human Papillomavirus: Evidence-Based Medicine. *Review of Clinical Guidelines. Current Pediatrics*. 2017;16(2):107–117. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v1>
4. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>
5. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002>
6. Coglian V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncology*. 2005;6(4):204. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(05\)70086-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(05)70086-3)
7. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180–e190. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
8. Bräutigam K, Meier S, Meneder S, et al. Distribution of HPV Subtypes in Diverse Anogenital and Oral Samples from Women and Correlation of Infections with Neoplasia of the Cervix. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3136. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14133136>
9. Fairley CK, Donovan B. What can surveillance of genital warts tell us? *Sex Health*. 2010;7(3):325–327. doi: <https://doi.org/10.1071/SH09145>
10. Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д., и др. ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы // *Современная онкология*. — 2019. — Т. 21. — № 1. — С. 45–50. [Briko NI, Lopukhov PD, Kaprin AD, et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology*. 2019;21(1):45–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.190199>
11. Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., и др. Скрининг рака шейки матки — нерешенные проблемы // *Исследования и практика в медицине*. — 2015. — Т. 2. — № 1. — С. 36–41. [Kaprin AD, Novikova EG, Trushina OI, et al. The cervical cancer screening — unsolved problems. *Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(1):36–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-1-36-41>
12. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):425–434. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70103-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70103-7)
13. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023.
14. Bosch FX, Robles C, Díaz M, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(2):119–132. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.146>
15. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, в различных группах взрослого населения Российской Федерации в 2011–2019 годах // *Инфекционные болезни*. — 2020. — Т. 18. — № 4. — С. 58–73. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dynamics of the incidence of sexually transmitted infections in different groups of the adult population in the Russian Federation in 2011–2019. *Infek. bolezni (Infectious diseases)*. 2020;18(4):58–73. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-4-58-73>
16. Lei J, Ploner A, Miriam Elfström K, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340–1348. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917338>
17. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year-Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis*. 2018;217(10):1590–1600. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy075>

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Лопухов Платон Дмитриевич**, к.м.н. [Platon D. Lopukhov, MD, PhD], адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 bldg 2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; e-mail: [Lopukhov\\_p\\_d@staff.sechenov.ru](mailto:Lopukhov_p_d@staff.sechenov.ru), SPIN-код: 1250-6839, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0872-2214>

**Брико Николай Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН [Nikolay I. Briko, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [briko\\_n\\_i@staff.sechenov.ru](mailto:briko_n_i@staff.sechenov.ru), SPIN-код: 2992-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

**Зароченцева Нина Викторовна**, д.м.н., профессор [Nina V. Zarochentseva, MD, PhD, Professor]; e-mail: [ninazar11@mail.ru](mailto:ninazar11@mail.ru), SPIN-код: 4737-5826, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-788X>

**Баранов Игорь Иванович**, д.м.н., профессор [Igor I. Baranov, MD, PhD, Professor], e-mail: [i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru), SPIN-код: 4224-0437, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>

**Качалина Ольга Владимировна**, д.м.н., профессор [Olga V. Kachalina, MD, PhD, Professor], e-mail: [yandr24@bk.ru](mailto:yandr24@bk.ru), SPIN-код: 9730-3930, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6218-8614>

**Зиганшин Олег Раисович**, д.м.н., профессор [Oleg R. Ziganshin, MD, PhD, Professor], e-mail: [ziganshin\\_oleg@mail.ru](mailto:ziganshin_oleg@mail.ru), SPIN-код: 5339-2533, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>

**Шульдяков Андрей Анатольевич**, д.м.н., профессор [Andrey A. Shuldyakov, MD, PhD, Professor]; e-mail: [shuldaykov@mail.ru](mailto:shuldaykov@mail.ru), SPIN-код: 1157-7585, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-9262>

А.Ф. Бондарович<sup>1</sup>, Д.С. Тюфилин<sup>1</sup>, Т.Д. Тарасенко<sup>1</sup>,  
А.В. Гусев<sup>1</sup>, В.П. Чигрина<sup>1</sup>, Д.А. Самофалов<sup>1</sup>,  
М.Д. Лагутин<sup>1</sup>, И.А. Деев<sup>2</sup>, О.С. Кобякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

# Региональный опыт использования сервисов с искусственным интеллектом в сфере здравоохранения Российской Федерации в 2023 г.

**Обоснование.** Использование искусственного интеллекта (ИИ) в здравоохранении имеет особое значение при организации оказания первичной медико-санитарной помощи. Рынок ИИ в здравоохранении активно развивается, и российские компании предлагают свои продукты и услуги в этой сфере. В рамках федерального проекта по созданию единого цифрового контура в здравоохранении предусмотрено внедрение медицинских изделий на основе технологий ИИ в здравоохранение субъектов РФ. Сервисы с ИИ могут являться или не являться медицинскими изделиями. Для выбора сервиса следует понимать его организационные и экономические эффекты для системы здравоохранения и конкретной медицинской организации. Однако на сегодняшний день в Российской Федерации отсутствует консолидация регионального опыта. **Цель исследования** — консолидация регионального опыта использования сервисов с ИИ в здравоохранении. **Методы.** Проведен онлайн-опрос представителей региональных органов исполнительной власти и медицинских информационно-аналитических центров по субъектам РФ при помощи платформы Yandex Forms, а также с ними проведены интервью. **Результаты.** Было опрошено 85 субъектов РФ для консолидации опыта применения сервисов с ИИ, информация о г. Москве была собрана из открытых источников. Анализ показал, что сервисы с ИИ, не являющиеся медицинскими изделиями, более распространены, чем сервисы с ИИ, являющиеся медицинскими изделиями. По результатам исследования сформирована классификация сервисов с ИИ, не являющихся медицинскими изделиями, которые применяются в российском здравоохранении, выявлены причины, по которым, согласно мнению регионов, затруднено внедрение сервисов с ИИ, а также определены условия применения сервисов с ИИ, не являющихся медицинскими изделиями. **Заключение.** На основе исследования определен алгоритм по реализации сервисов с ИИ в российском здравоохранении с учетом регионального опыта.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, региональный опыт, большие данные, сервисы с искусственным интеллектом

**Для цитирования:** Бондарович А.Ф., Тюфилин Д.С., Тарасенко Т.Д., Гусев А.В., Чигрина В.П., Самофалов Д.А., Лагутин М.Д., Деев И.А., Кобякова О.С. Региональный опыт использования сервисов с искусственным интеллектом в сфере здравоохранения Российской Федерации в 2023 г. Вестник РАМН. 2024;79(2):168–174. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13676>

## Обоснование

Технологии искусственного интеллекта (ИИ) в настоящее время активно внедряются и применяются в каждой отрасли экономики и социальной сферы. При этом отдельное внимание уделяется сервисам с ИИ в сфере здравоохранения, особенно при оказании первичной медико-санитарной помощи.

Рынок ИИ в здравоохранении активно развивается, растет количество компаний, которые предлагают свои продукты и услуги в этой сфере, что обусловлено сразу несколькими факторами, например ростом количества больших данных, увеличением вычислительных мощностей и развитием технологий анализа таких данных [1, 4, 5]. Стоит также отметить, что в конце 2022 г. Минздравом России запущена платформа ИИ для врачей и разработчиков, которая призвана стимулировать создание систем на основе ИИ за счет объединения обезличенных и размеченных медицинских данных в верифицированные наборы данных, а также предоставления российским разработчикам площадки для разработки и тестирования ИИ в здравоохранении [3].

В 2022 г. в Федеральный проект «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе еди-

ной государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ)» были внесены изменения, предусматривающие внедрение отечественных медицинских изделий с технологиями ИИ в здравоохранение субъектов РФ [4].

Сервисы с ИИ могут являться или не являться медицинскими изделиями: первые применяются в медицинских целях отдельно или в сочетании между собой для диагностики, профилактики, лечения заболеваний, медицинской реабилитации и других медицинских целей. В настоящее время (по состоянию на апрель 2024 г.) Росздравнадзором одобрено 28 медицинских изделий на основе технологий ИИ [4]. К сервисам с ИИ, не являющимся медицинскими изделиями, которые применяются в здравоохранении, стоит отнести те, которые выполняют вспомогательные функции для организации и оптимизации процессов оказания медицинской помощи.

Информация о результатах применения сервисов с ИИ, не являющихся медицинским изделием, на сегодня отсутствует, при этом для выбора того или иного сервиса следует понимать, какие организационные и экономические эффекты он приносит как для системы здравоохранения Российской Федерации в целом, так и для конкретной медицинской организации.

С целью ответа на эти вопросы и дальнейшего тиражирования лучших практик ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России проведено одномоментное исследование для консолидации регионального опыта использования сервисов с ИИ в сфере здравоохранения Российской Федерации.

## Методы

### Дизайн исследования

Исследование заключалось в сборе данных от представителей региональных органов исполнительной власти (РОИВ) и медицинских информационно-аналитических центров (МИАЦ) по всем субъектам РФ. Проведен онлайн-опрос при помощи платформы Yandex Forms и интервью.

В рамках исследования представители РОИВ и МИАЦ отвечали на два ключевых вопроса: используются ли сервисы с ИИ в отрасли здравоохранения субъекта РФ; существовали ли в регионе такие сервисы с ИИ, от применения которых отказались и которые в настоящий момент не используются. В зависимости от ответов на эти вопросы представителям РОИВ и МИАЦ предлагалось ответить на ряд структурированных вопросов, связанных исключительно с их опытом использования сервисов с ИИ, не являющихся медицинскими изделиями. Эти вопросы охватывали несколько областей, включая: используемые в регионе сервисы с ИИ, не являющиеся медицинскими изделиями, их разновидности в зависимости от типа данных; причины отсутствия таких сервисов в регионе; стоимость их внедрения и эффективность. Также представителям РОИВ и МИАЦ предлагалось отвечать на вопросы открытого типа, позволяющие им оставить дополнительные комментарии или отзывы, связанные с их опытом использования сервисов с ИИ в сфере здравоохранения.

### Условия проведения

В исследовании приняли участие представители РОИВ и МИАЦ 85 субъектов РФ. Информация о г. Москве была также собрана из открытых источников. Луганская и Донецкая Народные Республики, а также Херсонская и Запорожская области в исследовании не участвовали. Представители РОИВ и МИАЦ были проинформированы о цели исследования и добровольности участия в нем.

## Результаты

### Основные результаты исследования

В настоящее время, по данным литературы, общепринятая классификация сервисов с ИИ в здравоохранении отсутствует. В связи с этим нами проведен подробный обзор публикаций, связанных с ИИ и здравоохранением, в результате которого выявлены категории сервисов с ИИ. Это позволило сформировать классификацию сервисов с ИИ, не являющихся медицинскими изделиями, которые применяются в здравоохранении Российской Федерации, с примерами (табл. 1).

Представленная классификация основана на типе обрабатываемых данных. Так, выделяются две основные группы: сервисы для анализа мультимедиа и текстовых данных. В свою очередь, сервисы для анализа мультимедиа подразделяются на сервисы для обработки звуковых данных и изображений, а также для анализа видеоданных. Сервисы для анализа текстовых данных подразделяются на сервисы для извлечения данных и для анализа данных и поддержки принятия решений.

В соответствии с ответами представителей РОИВ и МИАЦ выявлено, что сервисы с ИИ, не являющиеся медицинскими изделиями, для обработки изображений, анализа видеоданных, а также анализа данных и поддержки принятия решений в субъектах РФ не используются.

A.F. Bondarovich<sup>1</sup>, D.S. Tyufilin<sup>1</sup>, T.D. Tarasenko<sup>1</sup>, A.V. Gusev<sup>1</sup>, V.P. Chigrina<sup>1</sup>, D.A. Samofalov<sup>1</sup>,  
M.D. Lagutin<sup>1</sup>, I.A. Deev<sup>2</sup>, O.S. Kobayakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Regional Experience of Using Artificial Intelligence Services in the Healthcare Sector of the Russian Federation in 2023

**Background.** The using of artificial intelligence (AI) in healthcare has particular importance for primary medical care. The market for AI in healthcare is actively developing, and Russian companies offer their products and services in this area. The federal project to create a single digital contour in healthcare includes the implementation of medical devices based on AI technology in healthcare of the regions of the Russian Federation. The AI services may or may not be medical devices. It is necessary to understand the organizational and economic effects for the healthcare system and a certain medical organization in order to select a service. There is no consolidation of regional experience on AI-enabled services in healthcare in the Russian Federation today. **Aims** — consolidation of experience in the using of the AI services in healthcare sector in the regions of the Russian Federation. **Methods.** We conducted an online survey of representatives of regional executive authorities and medical information and analytical centers in the regions of the Russian Federation through the “Yandex Forms” platform and also they were interviewed. **Results.** We surveyed 84 regions of the Russian Federation to consolidate the experience of using the AI services, and the information on Moscow was obtained from open sources. The analysis showed that the AI services that are not medical devices are more common than the AI services that are medical devices. Based on the results of the study, we have formed a classification of the AI services that are not medical devices used in healthcare in the Russian Federation, identified the reasons why, according to the regions, it is difficult to implement the AI services, as well as determined the conditions of use of the AI services that are not medical devices. **Conclusions.** On the basis of the study, we determined the algorithm for the implementation of the AI services in the Russian healthcare.

**Keywords:** artificial intelligence, health care surveys, big data, clinical decision support systems

**For citation:** Bondarovich AF, Tyufilin DS, Tarasenko TD, Gusev AV, Chigrina VP, Samofalov DA, Lagutin MD, Deev IA, Kobayakova OS. Regional Experience of Using Artificial Intelligence Services in the Healthcare Sector of the Russian Federation in 2023. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):168–174. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn13676>

Таблица 1. Классификация сервисов с искусственным интеллектом, не являющихся медицинскими изделиями, применяемых в сфере здравоохранения Российской Федерации, с примерами

| Тип сервиса с ИИ                                             | Пример сервиса                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Сервисы для анализа мультимедиа                           |                                                                                                                  |
| 1.1. Сервисы для обработки звуковых данных                   | Сервис распознавания голоса                                                                                      |
|                                                              | Голосовой помощник «Виктория»                                                                                    |
|                                                              | MedVox                                                                                                           |
|                                                              | РТ Доктис                                                                                                        |
|                                                              | «Виртуальный оператор — Вызов врача на дом»                                                                      |
|                                                              | BSS.CodyFi, BSS.SignyFi                                                                                          |
|                                                              | Голосовой помощник службы 122 по вопросам записи на медицинские услуги                                           |
|                                                              | Интеллектуальный помощник для информирования пациентов о необходимости записи на вакцинацию или на прием к врачу |
|                                                              | Система для заполнения медицинских протоколов с помощью голоса Voice2Med                                         |
|                                                              | Голосовой робот и текстовый чат-бот для обработки обращений граждан                                              |
| 1.2. Сервисы для обработки изображений                       | Мобильное приложение для автоматизации лабораторной микроскопии                                                  |
|                                                              | Радиологическая информационная система с интеллектуальным контролем состояния томографов                         |
|                                                              | Телемедицинский комплекс на базе ИИ для патологоанатомических лабораторий                                        |
| 1.3. Сервисы для анализа видеоданных                         | «Видеоаналитика»                                                                                                 |
| 2. Сервисы для анализа текстовых данных                      |                                                                                                                  |
| 2.1. Сервисы для извлечения данных                           | Чат-бот для автоматизации процесса сбора жалоб и анамнеза жизни пациента перед приемом у врача                   |
|                                                              | Сервис автоматического извлечения данных из неструктурированных ЭМК                                              |
| 2.2. Сервисы для анализа данных и поддержки принятия решений | Расчет оптимального производственного плана                                                                      |
|                                                              | Рекомендательная система для аптечных сетей                                                                      |
|                                                              | Прогноз запасов медицинского оборудования/лекарств в точках продаж/аптеках                                       |
|                                                              | Система для автоматической проверки корректности медицинских рекомендаций лечения                                |
|                                                              | Управленческая система поддержки ведения данных о пациенте                                                       |

Примечание. ИИ — искусственный интеллект; ЭМК — электронные медицинские карты.

По результатам проведенного исследования сформирована карта использования сервисов с ИИ, не являющихся медицинскими изделиями, в сфере здравоохранения субъектов РФ (рис. 1).

Согласно исследованию, 18 субъектов РФ использовали сервисы ИИ, не являющиеся медицинскими изделиями. При этом в 16 субъектах РФ использовали по одному такому сервису; в 1 субъекте РФ использовали два сервиса ИИ, не являющихся медицинскими изделиями; еще в 1 субъекте РФ использовали три таких сервиса; 67 субъектов РФ сервисы с ИИ, не являющиеся медицинскими изделиями, не использовали.

В ходе опроса уточнялись причины, по которым, согласно мнению представителей регионов, внедрение сервисов с ИИ затруднено. Регионам была предоставлена возможность множественного выбора причин из списка, при этом представители РОИВ и МИАЦ могли дать развернутый ответ, если причина отсутствовала в предложенном списке. Результаты опроса представлены на рис. 2.

По результатам проведенного исследования 46% регионов сообщили о других причинах, которые не были включены в опросный список. К таким причинам относили: отсутствие потребности, недостаточность проработки решений и нормативной обеспеченности процедуры включения услуг по использованию ИИ в тарифы на оказание медицинской помощи, ожидание получения

регистрационного удостоверения медицинского изделия поставщиком сервиса с ИИ и специфику региона (например, использование спутниковой связи в большинстве населенных пунктов). Далее в рейтинге причин замедления внедрения сервисов с ИИ в региональную практику здравоохранения является отсутствие финансовых возможностей — 44% регионов указали эту причину. 24% регионов отметили следующую причину в рейтинге, которая связана с отсутствием поставленных задач для разработчиков от сферы здравоохранения. Менее популярными причинами являлись недостаточная ИТ-инфраструктура, не в полной мере выстроенные и автоматизированные процессы оказания медицинской помощи и низкий уровень квалификации разработчиков в регионе, эти причины обозначили соответственно 10, 8 и 7% регионов.

Применение сервисов с искусственным интеллектом в здравоохранении субъектов РФ, не являющихся медицинскими изделиями

В соответствии с ответами представителей РОИВ и МИАЦ определены следующие сервисы с ИИ, не являющиеся медицинскими изделиями, которые использовали в субъектах РФ (табл. 2).

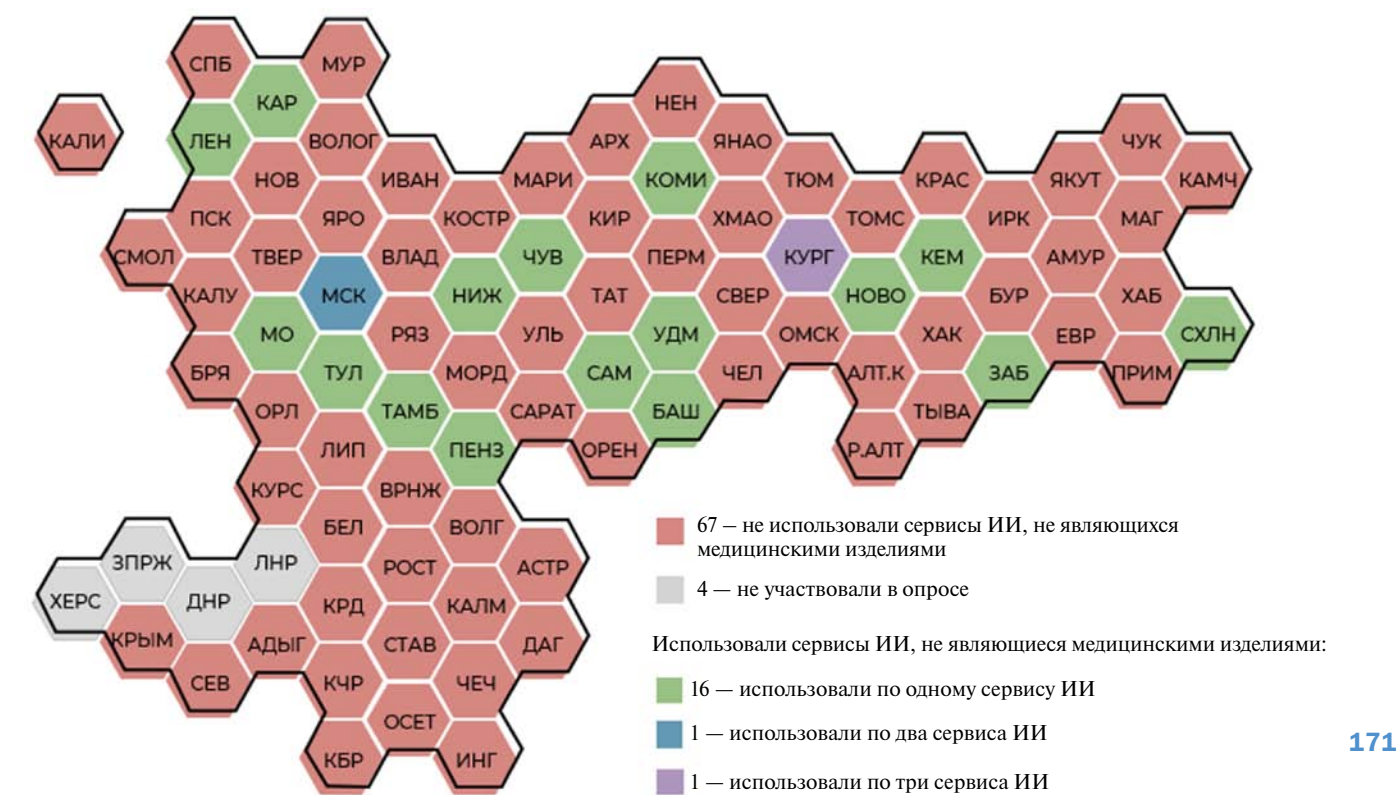


Рис. 1. Карта использования сервисов с искусственным интеллектом, не являющихся медицинскими изделиями, в сфере здравоохранения субъектов РФ

Дополнительно проведен анализ требований к обеспечению информационной безопасности, получению согласия пациента на обработку персональных данных, подтверждению прав на сервисы с ИИ в сфере здравоохранения РФ и их происхождению, результаты представлены в табл. 3.

Есть два варианта построения архитектуры функционирования сервиса с ИИ, это размещение программного обеспечения (ПО) на внешней облачной платформе

или на серверных мощностях медицинской организации. В случае размещения ПО на внешней облачной платформе необходимо обеспечить соответствие приказам ФСТЭК от 18.02.2013 № 21 и ФСБ от 10.07.2014 № 378 и Федеральному закону от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» (Федеральный закон № 152-ФЗ) [2, 7, 8]. При размещении ПО на серверных мощностях медицинской организации требования в части обеспечения информационной безопасности не предъявляются. Одна-



Рис. 2. Причины, по которым, согласно мнению регионов, затруднено внедрение сервисов с искусственным интеллектом

Таблица 2. Сервисы с искусственным интеллектом, не являющиеся медицинскими изделиями, которые использовали в субъектах РФ

| № п/п                                             | Наименование сервиса с ИИ                                                | Характеристика сервиса с ИИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Субъекты РФ                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Для обработки звуковых данных                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                               |
| 1                                                 | Voice2Med                                                                | Программа для голосового заполнения медицинской документации                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Удмуртская, Чувашская республики, Тамбовская, Самарская, Курганская, Пензенская, Московская, Ленинградская, Новосибирская, Сахалинская области, Забайкальский край, г. Москва |
| 2                                                 | BSS.SignyFi (БСС.СигниФай)                                               | Программный комплекс для семантического анализа речи                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Курганская и Нижегородская области                                                                                                                                            |
| 3                                                 | BSS.CodyFi (БСС.КодиФай)                                                 | Программный комплекс автоматического распознавания речи                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Тульская и Нижегородская области                                                                                                                                              |
| 4                                                 | Система распознавания речевых коммуникаций и анализа смысловых категорий | Программный комплекс для распознавания речевых коммуникаций и анализа смысловых категорий для Контакт-центра Минздрава Республики Башкортостан                                                                                                                                                                                                    | Республика Башкортостан                                                                                                                                                       |
| 5                                                 | Голосовой помощник                                                       | Программный комплекс для автоматизации обработки входящих звонков граждан на единый номер 122                                                                                                                                                                                                                                                     | Республика Коми                                                                                                                                                               |
| 6                                                 | Голосовой помощник 122                                                   | Программный комплекс для автоматизации обработки входящих звонков граждан на единый номер 122                                                                                                                                                                                                                                                     | Республика Карелия                                                                                                                                                            |
| 7                                                 | Единая цифровая платформа Кемеровской области — Кузбасса                 | Программный комплекс для взаимодействия на естественном языке населения и бизнеса в цифровом виде с органами государственной власти, органами местного самоуправления, организациями государственной собственности Кемеровской области — Кузбасса и муниципальной собственности в части разработки и внедрения сервисов для сферы здравоохранения | Кемеровская область                                                                                                                                                           |
| Для извлечения данных                             |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                               |
| 8                                                 | Чат-бот (ЕМИАС)                                                          | Чат-бот на базе ИИ для сбора основных жалоб на самочувствие пациента перед приемом                                                                                                                                                                                                                                                                | г. Москва                                                                                                                                                                     |
| Для обработки звуковых данных и извлечения данных |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                               |
| 9                                                 | Система голосовых и текстовых сообщений (чат-бот)                        | Программный комплекс автоматического обслуживания через мессенджеры                                                                                                                                                                                                                                                                               | Курганская область                                                                                                                                                            |

Примечание. ИИ — искусственный интеллект.

Таблица 3. Условия применения сервисов с искусственным интеллектом, не являющихся медицинскими изделиями

| Условие                                                                   | Программное обеспечение размещается на внешней облачной платформе                                                                                                                                                 | Программное обеспечение размещается на сервере медицинской организации                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Требования к обеспечению информационной безопасности                      | Требования по обеспечению информационной безопасности внешней платформы: Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных»; приказ ФСТЭК от 18.02.2013 № 21; приказ ФСБ России от 10.07.2014 № 378 | Требования к самому программному обеспечению не предъявляются, а медицинская организация обеспечивает информационную безопасность в соответствии с требованиями Федерального закона № 152-ФЗ |
| Требования о подтверждении прав на программное обеспечение                | Свидетельство правообладания, лицензия или договор, подтверждающие право поставщика распоряжаться программным обеспечением                                                                                        |                                                                                                                                                                                              |
| Требования к получению согласия пациента на обработку персональных данных | Требуется согласие пациента на обработку персональных данных внешней платформой                                                                                                                                   | Достаточно стандартного согласия, получаемого при обращении за медицинской помощью                                                                                                           |
| Требования к происхождению программного обеспечения                       | Установлен приоритет на использование российского программного обеспечения. Программное обеспечение должно быть включено в реестр российских программ ЭВМ или реестр евразийского программного обеспечения        |                                                                                                                                                                                              |

ко медицинская организация обязана обеспечить информационную безопасность в соответствии с требованиями Федерального закона № 152-ФЗ.

При использовании внешней облачной платформы от пациента требуется наличие согласия на обработку персональных данных внешней платформой дополнительно к стандартному согласию, получаемому при обращении за медицинской помощью.

Независимо от построения архитектуры функционирования сервисов с ИИ для подтверждения прав распоряжаться ПО необходимо наличие свидетельства правообладания, лицензии или договора. Также стоит отметить, что требованиями к происхождению ПО установлен приоритет на использование российского ПО из соответствующего реестра.

### Обсуждение

Анализ полученных данных показал, что сервисы с ИИ, не являющиеся медицинскими изделиями, в большей степени распространены в Российской Федерации, в отличие от сервисов с ИИ, являющихся медицинскими изделиями. При этом стоит учитывать, что представители РОИВ и МИАЦ не в полной мере обладают информацией об используемых сервисах с ИИ по причине стремительного развития технологий ИИ.

В качестве одной из распространенных причин сдерживания внедрения сервисов с ИИ регионы РФ отмечали отсутствие финансовых возможностей. Стоит отметить, что Федеральным проектом «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ)» предусмотрено предоставление регионам в 2023–2024 гг. субсидий из средств федерального бюджета на внедрение отечественных медицинских изделий с технологиями ИИ. Дополнительными решениями могут послужить предоставление регионам РФ субсидий на внедрение в сферу здравоохранения отечественных сервисов с ИИ, которые не являются медицинскими изделиями, а также развитие конкурентной среды в сфере разработки сервисов с ИИ.

Особое внимание обращает на себя указание представителями РОИВ и МИАЦ такой причины, как отсутствие поставленных задач по внедрению сервисов с ИИ от сферы здравоохранения. Стоит отметить, что регионам поставлена задача по использованию сервисов с ИИ, являющихся медицинскими изделиями [4], но при этом отсутствуют указания об использовании сервисов с ИИ, не являющихся медицинскими изделиями. Следует расширить требования по внедрению сервисов с ИИ, в том числе не являющихся медицинскими изделиями.

### Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является применение методов опроса, за счет чего основные выводы сформированы исходя из субъективного восприятия лиц, принимающих решения в здравоохранении. Для минимизации искажения ответов проведены интервью с представителями РОИВ и МИАЦ по каждому субъекту РФ и уточнены ответы анкеты.

### Заключение

На основе проведенного исследования, выделенных трендов и барьеров алгоритм по реализации сервисов с ИИ в отрасли здравоохранения РФ может выглядеть следующим образом:

- 1) определение приоритетных направлений, требующих повышения эффективности за счет применения сервисов с ИИ. Например, повышение доступности медицинской помощи и удовлетворенности пациентов;
- 2) описание бизнес-процесса, требующего улучшения при помощи сервиса с ИИ, текущее и целевое состояние, в том числе с применением бережливых технологий;
- 3) поиск готовых решений и продуктов, направленных на выбранную приоритетную задачу и позволяющих получить желаемый эффект. Для этого необходимо создание единого информационного контура, который обеспечит учет используемых сервисов с ИИ, ведение библиотеки лучших практик и позволит совершенствовать знания о сервисах с ИИ. Для отбора сервисов с ИИ с целью их включения в библиотеку лучших практик требуется разработать критерии эффективности использования таких сервисов;
- 4) при необходимости доработка или адаптация решения, а при его отсутствии — формирование технического задания для разработчика;
- 5) закупка ПО в соответствии с установленными порядками;
- 6) обучение персонала в рамках пилотирования сервиса;
- 7) контроль реализации и мониторинг эффективности применения сервиса. Следует разработать критерии оценки для контроля успешности внедрения сервисов с ИИ, которые позволят выявить социально-экономическую эффективность.

ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России продолжает работу по взаимодействию с регионами РФ, ведется проектная работа по изучению и разработке моделей применения сервисов с ИИ в российском здравоохранении.

### Дополнительная информация

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

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

**Участие авторов.** А.Ф. Бондарович — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Д.С. Тюфилин — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Т.Д. Тарасенко — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; А.В. Гусев — написание текста, редактирование; В.П. Чигрина — статистическая обработка; Д.А. Самофалов — статистическая обработка; М.Д. Лагутин — статистическая обработка; И.А. Деев — концепция и дизайн исследования; О.С. Кобякова — редактирование.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лукичев П.М., Чекмарев О.П. Экономика искусственного интеллекта: возможности и проблемы использования в

здравоохранении // *Вопросы инновационной экономики*. — 2022. — Т. 12. — № 2. — С. 1111–1130. [Lukichyov PM,

- Chekmarev OP. The economics of artificial intelligence: opportunities and problems of its application in healthcare. *Russian Journal of Innovation Economics*. 2022;12(2):1111–1130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18334/vinec.12.2.114782>
2. Приказ ФСТЭК России от 18.02.2013 № 21 // ФСТЭК России [Электронный ресурс]. [Order of the FSTEC of Russia dated 02.18.2013 No. 21. (In Russ.)] Available from: <https://fstec.ru/dokumenty/vse-dokumenty/prikazy/prikaz-fstek-rossii-ot-18-fevralya-2013-g-n-21> (accessed: 01.06.2023).
3. Минздрав России запустил платформу искусственного интеллекта в здравоохранении [Электронный ресурс]. [The Russian Ministry of Health has launched an artificial intelligence platform in healthcare. (In Russ.)] Available from: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/11/25/19580-minzdrav-rossii-zapustil-platformu-iskusstvennogo-intellekta-v-zdravookhraneni> (accessed: 12.04.2023).
4. Портал оперативного взаимодействия участников ЕГИСЗ [Электронный ресурс]. [The portal of operational interaction of the participants of the EGISZ. (In Russ.)] Available from: <https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/news/855> (accessed: 18.01.2024).
5. Обзор российских систем искусственного интеллекта для здравоохранения // Webiomed [Электронный ресурс]. [Review of Russian artificial intelligence systems for healthcare // Webiomed. (In Russ.)] Available from: <https://webiomed.ai/blog/obzor-rossiiskikh-sistem-iskusstvennogo-intellekta-dlia-zdravookhraneniia/> (accessed: 12.04.2023).
6. ИИ-Мониторинг // Третье мнение [Электронный ресурс]. [AI Monitoring. Third Opinion. (In Russ.)] Available from: <https://thirdopinion.ai/monitoring> (accessed: 14.04.2023).
7. Приказ ФСБ России от 10.07.2014 № 378 «Об утверждении состава и содержания организационных и технических мер по обеспечению безопасности персональных данных при их обработке в информационных системах персональных данных с использованием средств криптографической защиты информации, необходимых для выполнения установленных Правительством Российской Федерации требований к защите персональных данных для каждого из уровней защищенности» ГАРАНТ [Электронный ресурс]. [Order of the FSB of Russia dated 07.10.2014 No. 378 “On approval of the composition and content of organizational and technical measures to ensure the security of personal data during their processing in personal Data Information systems using cryptographic information protection tools necessary to comply with the requirements established by the Government of the Russian Federation for the protection of personal data for each of the security levels”. GARANT. (In Russ.)] Available from: <https://base.garant.ru/70727118/> (accessed: 01.06.2023).
8. Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» (последняя редакция) // КонсультантПлюс [Электронный ресурс]. [Federal Law No. 152-FZ dated 07.27.2006 “On Personal Data” (latest edition). ConsultantPlus. (In Russ.)] Available from: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_61801/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61801/) (accessed: 01.06.2023).

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Бондарович Александра Федоровна [Alexandra F. Bondarovich];** адрес: 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11 [address: 11 Dobrolyubova str., 127254, Moscow, Russia]; e-mail: [bondarovichaf@mednet.ru](mailto:bondarovichaf@mednet.ru), SPIN-код: 1423-0390, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3600-5392>

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

**Тарасенко Тарас Денисович [Taras D. Tarasenko];** e-mail: [tarasenkotd@mednet.ru](mailto:tarasenkotd@mednet.ru), SPIN-код: 5738-4363, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0307-1799>

**Гусев Александр Владимирович [Alexander V. Gusev];** e-mail: [agusev@webiomed.ai](mailto:agusev@webiomed.ai), SPIN-код: 9160-7024, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7380-8460>

**Чигрина Валерия Петровна [Valeria P. Chigrina];** e-mail: [chigrinavp@mednet.ru](mailto:chigrinavp@mednet.ru), SPIN-код: 5138-3084, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-4836>

**Самофалов Дмитрий Александрович [Dmitry A. Samofalov];** e-mail: [samofalovda@mednet.ru](mailto:samofalovda@mednet.ru), SPIN-код: 9533-5630, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0379-4382>

**Лагутин Максим Дмитриевич [Maxim D. Lagutin];** e-mail: [lagutinmd@mednet.ru](mailto:lagutinmd@mednet.ru), SPIN-код: 4808-4176, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4528-509X>

**Деев Иван Анатольевич, д.м.н., профессор [Ivan A. Deev, MD, PhD, Professor];** e-mail: [deevia@mednet.ru](mailto:deevia@mednet.ru), SPIN-код: 2730-0004, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

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

Т.В. Зарубина, С.Е. Раузина, П.А. Астанин,  
Ю.И. Королева, Л.В. Ронжин, А.А. Борисов,  
М.А. Афанасьева, А.В. Усова

Институт цифровой трансформации медицины Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Создание базы медицинских знаний на основе национального метатезауруса для унификации разработки систем поддержки принятия клинических решений

**Обоснование.** Стремительный рост объемов медицинских данных, широкие возможности информационных технологий, перевод медицинского документооборота в электронный формат порождают спрос на внедрение инструментов информационно-справочной помощи и систем поддержки принятия клинических решений (СППКР). Работа над СППКР в настоящее время объединяет экспертную деятельность врачей, специалистов в области информационных технологий, математической статистики, машинного обучения, инженеров по знаниям. Большинство разработок, предполагающих формирование баз знаний, создается изолированно, без использования универсальных подходов, позволяющих объединять различные решения. В основе любой базы медицинских знаний (БМЗ) лежит тезаурус, представляющий собой систематизированный словарь терминов, который позволяет стандартизировать терминологию и таким образом ускорить поиск и обмен информацией. Он включает в себя термины-концепты и связи между ними, а также синонимы и различные атрибуты. **Цель исследования** — создание национального медицинского метатезауруса, построенного по онтологическому принципу, и разработка на его основе БМЗ. **Методы.** Международный систематизированный словарь медицинских терминов UMLS (Unified Medical Language System); клинические рекомендации по 22 группам нозологий; справочники федерального портала нормативно-справочной информации Минздрава России; электронные медицинские карты — 330 тыс. (dataset MIMIC-IV); абстракты публикаций PubMed — 28 млн. Использовались семантические анализаторы SemRep (Semantic Repository) и MetaMap; методы оценки лексической схожести, связности, контекстной сочетаемости сущностей в подграфе, математической статистики. **Результаты.** Создана первая версия унифицированной национальной медицинской номенклатуры (УНМН). Показано, что онтологические модели являются эффективным способом представления структурированной информации. Созданы компоненты информационно-поисковых систем. Разработаны аналитические инструменты для работы с метатезаурусом. **Заключение.** На основе УНМН и созданных инструментов возможны автоматизированное формирование образа заболевания (базы знаний) и одноплатформенная разработка СППКР.

**Ключевые слова:** метатезаурус, база медицинских знаний, системы поддержки принятия клинических решений, медицинская онтология, семантический анализ медицинской информации

**Для цитирования:** Зарубина Т.В., Раузина С.Е., Астанин П.А., Королева Ю.И., Ронжин Л.В., Борисов А.А., Афанасьева М.А., Усова А.В. Создание базы медицинских знаний на основе национального метатезауруса для унификации разработки систем поддержки принятия клинических решений. Вестник РАМН. 2024;79(2):175–192. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17390>

## Проблематика

В последние годы наблюдается быстрое развитие рынка систем искусственного интеллекта, обусловленное в том числе финансированием со стороны государства, с чем связано создание новых подходов к разработке систем поддержки принятия клинических решений (СППКР). Создание современных систем искусственного интеллекта — междисциплинарное направление, в большинстве случаев нацеленное на анализ больших данных, интегрирующее для своего построения инструменты реляционной алгебры, элементы теории графов, методы математической статистики, инженерии знаний, алгоритмы машинного обучения. Наиболее развитой областью искусственного интеллекта, достигшей реального внедрения в клиническую практику, является обработка медицинских изображений [1–8], успешности развития которой способствовало наличие общепринятого стандарта обмена изображениями DICOM.

Ключевыми проблемами, препятствующими развитию современных технологий искусственного интеллекта в других областях медицины, в том числе получению сводных данных для анализа, являются формирование

подавляющей доли клинической информации в неструктурированном виде, отсутствие общепринятой формализации при описании клинической картины пациента, использование единой медицинской терминологии по ключевым понятиям.

Решением данных проблем являются, с одной стороны, разработка структурированных электронных медицинских документов (СЭМД) на основе международных общепринятых стандартов, позволяющая исходно получать сопоставимую информацию, а с другой — совершенствование алгоритмов обработки неструктурированных медицинских текстов. Оба направления важны для развития цифровой трансформации медицины, являются трудо- и времязатратными, требуют привлечения специалистов по разработке унифицированной медицинской терминологии. Тезаурусы позволяют стандартизировать терминологию, использованную в медицинских записях, что значительно улучшает качество поиска и точность результатов, уменьшает возможность ошибок в интерпретации запросов пользователей в медицинских информационно-поисковых системах. Также тезаурусы служат основой построения баз знаний при решении интеллектуальных задач.

В настоящее время существует несколько организованных по онтологическому принципу масштабных метатезаурусов, которые контролируются экспертными сообществами, регулярно актуализируются и хранят накопленный теоретический и практический опыт из различных областей биологии и медицины. Например, наиболее используемым ресурсом в англоязычной среде являются UMLS (Unified Medical Language System) [9] — унифицированная медицинская языковая система, разрабатываемая Национальной медицинской библиотекой США с 1986 г., которая содержит ~ 4,6 млн уникальных понятий (концептов), 98 млн связей, и SemMed (база знаний библиотеки Pubmed) — ~ 420 тыс. понятий, 110 млн связей [10]. В свою очередь, UMLS агрегирует такие известные терминологические системы, как SNOMED CT (Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms — систематизированная номенклатура клинических терминов) — свыше 350 тыс. понятий, 1,5 млн связей; LOINC (Logical Observation Identifiers Names and Codes — кодификатор медицинских и лабораторных терминов) — ~ 218 тыс. понятий, 3,9 млн связей; RxNorm (медицинская терминология в области лекарственных средств) — ~ 170 тыс. понятий, 1,7 млн лекарственных взаимодействий и др. (около 150 различных справочников). Среди отечественных наиболее крупных примеров можно назвать Объединенную базу медицинских знаний UMKB (United Medical Knowledge Base) с более чем 2,5 млн терминов (без учета синонимов), более 4 млн родовидовых отношений, формирующих структуру классификаторов [11, 12], а также онтологическую базу медицинской терминологии и наблюдений, сформированную на платформе IACPaaS [13–15]. Перечисленные тезау-

русы используются для создания единообразного языка при описании медицинских и биологических понятий, включая заболевания, симптомы, лекарства и т.д.

Большинство международных справочников исходно не представлено на русском языке. Адаптация исходя из количества терминов и связей трудоемка и потребует значительных временных затрат, привлечения экспертов, сопоставления и расширения на основе русскоязычных справочных источников, представленных в Федеральном реестре нормативно-справочной информации (ФР НСИ) Минздрава России. Также создание национального медицинского терминологического стандарта потребует учета национальной специфики медицины, основанной на данных из клинических рекомендаций, статей и записей реальной клинической практики — электронных медицинских карт пациентов. Несмотря на большую ресурсоемкость, данная разработка оправдана благодаря возможности приобретения единого систематизированного свода экспертно выверенных формулировок специализированных понятий для терминологического покрытия различных клинических областей.

Подавляющая часть медицинской документации продолжает формироваться в неструктурированном виде, что требует разработки и применения технологий выделения важных для последующего использования данных на основе обработки естественного языка (natural language processing, NLP). Обработка неструктурированной медицинской информации методами NLP — одна из наиболее сложных областей семантического анализа, целью которого является извлечение и последующее использование закономерностей, отражающих смысловое значение различных единиц языка. В последние годы развитие мето-

T.V. Zarubina, S.E. Rauzina, P.A. Astanin, Yu.I. Koroleva, L.V. Ronzhin,  
A.A. Borisov, M.A. Afanasyeva, A.V. Usova

Healthcare Digital Transformation Institute of the Pirogov Russian National Research Medical University  
(Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

## Creation of a Medical Knowledge Base for Unify the Development of Clinical Decision Support Systems Based on the National Metathesaurus

**Background:** The rapid growth in the volume of medical data, the extensive possibilities of information technology, the transfer of medical document flow to electronic format generates a high demand for the introduction of information and reference assistance tools and clinical decision support systems (CDSS). Work on the creation of CDSS currently combines the expert activities of doctors with the work of information technology specialists, mathematical statisticians, data scientists, knowledge engineers. Most of the developments involving the formation of knowledge bases are created in isolation, without the use of universal approaches that allow combining various solutions. At the heart of any medical knowledge base (MKB) there is a thesaurus, which is a systematized dictionary of terms that helps to standardize terminology, which makes it possible to speed up the search and exchange of information. It includes concept terms and relationships between them, as well as synonyms and various attributes. **Aims** — creation of a national medical metathesaurus, built on the ontological principle and the development of MKB based on it. **Methods.** International systematized dictionary of medical terms UMLS (Unified Medical Language System); clinical recommendations for 22 groups of nosologies; reference books of the federal portal of normative reference information of the Ministry of Health of the Russian Federation; electronic medical records — 330 thousand (dataset MIMIC-IV); abstracts of PubMed publications—28 million. Semantic analyzers SemRep (Semantic Repository) and MetaMap were used; methods for evaluating lexical similarity, connectivity, contextual combinability of entities in a subgraph, and mathematical statistics. **Results.** The first version of the Unified National Medical Nomenclature (UNMN) has been created. It is proved that ontological models are an effective way of presenting structured information. Components of information search engines have been created. Analytical tools for working with metathesaurus have been developed. **Conclusions.** On the basis of the UNMN and the created tools, it is possible to automate the formation of a clinical picture of the disease (knowledge base) and single-platform development of the CDSS.

**Keywords:** metathesaurus, knowledge base, clinical decision support systems, biological ontologies, semantics analysis of health information

**For citation:** Zarubina TV, Rauzina SE, Astanin PA, Koroleva YuI, Ronzhin LV, Borisov AA, Afanasyeva MA, Usova AV. Creation of a Medical Knowledge Base for Unify the Development of Clinical Decision Support Systems Based on the National Metathesaurus. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):175–192. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17390>

дов семантического анализа мощно ускорилось благодаря значительному увеличению вычислительных возможностей, появлению продвинутых машинных алгоритмов, автоматизации процессов обработки текста [16, 17].

Получаемая из медицинских текстов формализованная информация подлежит стандартизации и унификации для последующего использования и анализа по разным направлениям — от сопоставления различных ее источников, контроля и оценки проводимых лечебно-диагностических мероприятий, формирования сводных данных и Big Data до использования в информационно-поисковых средствах и иных решениях для интеллектуального сопровождения при работе с медицинскими и биологическими знаниями.

Применение систематизированных сводов понятий для работы языковых моделей, а также заключений, полученных в ходе экспертной деятельности специалистов, может стать одним из лучших подходов к структуризации данных и извлечению знаний из неструктурированных текстов. Сопоставление источников информации должно не только учитывать различные семантические основы (терминологии и классификации), но и предвидеть дальнейшую модификацию этой семантики в соответствии с местным контекстом [18–20].

Наиболее эффективным способом представления и анализа формализованных медицинских знаний являются семантические сети, организованные в виде множества разнородных вершин (концептов) и связей между ними. Организация данных в виде графовых информационных моделей имеет ряд преимуществ, среди которых следует выделить наличие больших возможностей для оптимизации аналитических операций и существование средств, обеспечивающих наглядную интерпретацию структуры знаний на пользовательском уровне [21, 22].

Автоматизированный анализ семантических сетей — сложная и нетривиальная задача. Несмотря на отсутствие универсальных подходов, существует большое количество отдельных независимых алгоритмов, позволяющих выделять скрытые аналитические паттерны при реализации задач выбора релевантной информации. Анализ исследований показывает высокий интерес и перспективность данного направления [23, 24]. Наиболее эффективное извлечение данных из графовой структуры достигается при комбинации разнородных аналитических алгоритмов, позволяющих учитывать не только конструкцию онтологического древа (смысловые связи), но и семантическую близость терминов, заключенных в ее узлах [25–27].

Модель данных, построенную на основе тезауруса и использующую различные метрики значимости и связности в качестве атрибутов, можно назвать онтологической. Такая модель служит платформой для организации баз знаний, последовательно развиваемых и расширяемых по различным клиническим направлениям. Этот подход подразумевает участие экспертов для валидации качества базы знаний на более поздних сроках и в условиях значительной предварительной подготовки, что оправдано с точки зрения временных затрат на создание системы и использования интеллектуальных ресурсов.

**Цель исследования** — построение по онтологическому принципу национального медицинского метатезауруса и создание на его основе базы медицинских знаний для унификации разработок интеллектуального поиска медицинской информации и систем поддержки принятия клинических решений.

## Методы

Исследование выполнено в рамках Программы стратегического академического лидерства «Приоритет—2030» на базе Института цифровой трансформации медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

В качестве источника для построения онтологически организованной системы медицинских терминов использовался метатезаурус UMLS версии 2022AB [19], исходно содержащий примерно 4,6 млн уникальных концептов и 11,2 млн их различных вариантов названий, составленных из 76 актуальных на данный момент словарей, а также более 90 млн уникальных связей. Причиной выбора данного ресурса явилось отсутствие описания с достаточным уровнем подробности в научных литературных источниках существующих отечественных номенклатур, а также их наличия в открытом доступе для сторонних разработчиков. Остается неясным вопрос, осуществлялось ли в них мапирование терминов с общепризнанными международными системами и с утвержденными Минздравом России для употребления в Российской Федерации справочниками ФР НСИ.

На первом этапе инструментом работы с UMLS стали аналитические панели системы Data Monitor компании «Авиокомп Сервисез» (зарегистрирована в реестре отечественного ПО № 5609 от 26.07.2019) [28], позволяющие реализовать полнотекстовый и фасетный поиск по объектам, связям, источникам информации (словарям), а также по всем вариантам описаний медицинских понятий и сущностей (концептов) на английском и русском языках. Разработанные панели поддерживают возможность анализа структуры UMLS за счет отнесения медицинских и биологических концептов к одной из 15 (7 социально-экономических и 8 биомедицинских) категорий, которые, в свою очередь, разделяются на 127 тематических групп: растения, вирусы, бактерии, анатомические структуры, диагнозы и синдромы, симптомы, клинические находки, врожденные аномалии, антибиотики, гормоны, лекарственные препараты и иные семантические объединения терминов. Каждый из представленных в UMLS концептов (concept unified identifier, CUI) и тематических групп (type unique identifier, TUI) имеет уникальный идентификатор. У термина могут существовать синонимы, варианты формулировок на разных языках и аббревиатуры (atomic unified identifier, AUI), полученные из многочисленных словарей. Данные атрибуты однозначно связаны с термином, имеющим предпочтительное наименование (выбранное составителями UMLS).

Помимо обширной системы классификации терминов присутствует система классификации существующих связей между концептами по представленным типам и их атрибутам. Всего в семантической сети UMLS выделено 11 (9 базовых и 2 дополнительных) типов и 992 уникальных необязательных подтипа (уточнения) связей. Кроме того, аналитические панели позволяют применять сложную фильтрацию концептов по источникам знаний (справочникам) с использованием логических операторов конъюнкции («И»), дизъюнкции («ИЛИ») и дополнения («НЕ»).

Создание инструментов анализа информации осуществлялось на основе реляционного и графового представления метатезауруса UMLS. В процессе разработки использованы современные системы управления базами данных (СУБД): колоночная СУБД ClickHouse, объектно-реляционная СУБД PostgreSQL и графовая СУБД Neo4j. Реализация интерфейсных решений и интеграция

процессов взаимодействия с перечисленными СУБД проводились с применением программных платформ Django и Flask, а также специальных аналитических библиотек языка программирования Python 3.10. Для адаптации терминологии UMLS на русский язык использовались справочники Федерального реестра нормативно-справочной информации Минздрава России [29]. Для получения дополнительных прямых связей между концептами метатезауруса задействован репозиторий семантических предикатов SemMedDB (Semantic Medline Database) — троек «субъект–предикат–объект», извлеченных из набора абстрактов библиотеки PubMed [30]. Для тех же целей были развернуты семантические анализаторы SemRep (Semantic Repository) и MetaMap, разработанные Национальной библиотекой США и находящиеся в открытом доступе [31], с помощью которых обрабатывались данные реальной клинической практики (dataset MIMIC-IV, содержащий более 330 тыс. электронных медицинских документов, каждый из которых имеет связь с кодами МКБ-9 и МКБ-10) [32]. С целью поиска методов семантического анализа, применимых для получения релевантных данных из UMLS, проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных исследователей. Выделены три основные группы: 1) методы оценки лексической схожести сущностей (парное сравнение схожих участков наименований с использованием алгоритма локального выравнивания и определением степени близости между ними); 2) методы оценки связности сущностей в подгра-

фе знаний с целью поиска семантически близких понятий из разных клинических областей и 3) методы оценки контекстной сочетаемости сущностей (анализ частоты совместной встречаемости с использованием их векторного представления) [25, 33–36].

Оценка потенциальной релевантности представленных в UMLS симптомов, синдромов, клинико-лабораторных находок осуществлялась по следующим нозологическим формам: ишемическая болезнь сердца (ИБС; I20–I25); острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК; I63, G45); желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК; K92.2); рак молочной железы (РМЖ; C50); заболевания верхних и нижних дыхательных путей неопухолевого характера (аллергический ринит — J30; острые респираторные вирусные инфекции у взрослых — J00–J06, J20–J22; бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких — J44; хронический бронхит — J40–J42; эмфизема — J43; внебольничная пневмония — J13–J16, J18); язвенная болезнь желудка (ЯБ желудка; K25) и двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК; K26) с заболеваниями дифференциального ряда (хронический панкреатит — K86; рак желудка — C16; хронический холецистит — K81.1; хронический гастрит — K29.3, K29.4, K29.5). В качестве опорных критериев использовалась формализованная экспертным способом информация из утвержденных клинических рекомендаций (табл. 1) [37]. Выделенные из клинических рекомендаций фрагменты знаний анализировались на предмет качества представления ме-

178

**Таблица 1.** Перечень клинических рекомендаций для первичной валидации алгоритмов анализа графовой информационной модели UMLS

| Наименование КР                                                     | ID       | Год принятия |
|---------------------------------------------------------------------|----------|--------------|
| 1. Аллергический ринит                                              | KP261    | 2020         |
| 2. Острый синусит                                                   | KP313    | 2021         |
| 3. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых                | KP724    | 2021         |
| 4. Хронический тонзиллит                                            | KP683    | 2021         |
| 5. Острый тонзиллит и фарингит                                      | KP306    | 2021         |
| 6. Острый обструктивный ларингит и эпиглоттит                       | KP352    | 2021         |
| 7. Паратонзиллярный абсцесс                                         | KP664    | 2021         |
| 8. Грипп у взрослых                                                 | Проект   | 2021         |
| 9. Бронхиальная астма                                               | KP359    | 2021         |
| 10. Внебольничная пневмония у взрослых                              | KP654    | 2021         |
| 11. Хроническая обструктивная болезнь легких                        | KP603    | 2021         |
| 12. Хронический бронхит                                             | KP655    | 2021         |
| 13. Эмфизема легких                                                 | KP656    | 2021         |
| 14. Идиопатический легочный фиброз                                  | KP677    | 2021         |
| 15. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)                        | Врем. МР | 2022         |
| 16. Стабильная ишемическая болезнь сердца                           | KP155    | 2020         |
| 17. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых | KP171    | 2021         |
| 18. Гастрит и дуоденит                                              | KP708    | 2021         |
| 19. Язвенная болезнь                                                | KP277    | 2020         |
| 20. Хронический панкреатит                                          | KP273    | 2020         |
| 21. Рак желудка                                                     | KP574    | 2020         |
| 22. Рак молочной железы                                             | KP379    | 2021         |

Примечание. КР — клинические рекомендации.

дицинских терминов на русском языке, степени прямой связности искомых концептов в метатезаурусе, полноты смыслового покрытия предметной области, возможности построения базы медицинских знаний по данным клиническим группам.

Создание унифицированной национальной медицинской номенклатуры

Исследование возможности использования международного метатезауруса UMLS при создании унифицированной национальной медицинской номенклатуры

Был осуществлен анализ полноты покрытия концептами UMLS образов заболеваний, построенных на основе формализации клинических рекомендаций в части описания клинической картины, данных анамнеза и факторов риска развития заболеваний 22 групп нозологий (см. табл. 1), раздел клинических рекомендаций «Особенно-

сти кодирования заболевания», содержащий формулировки и коды МКБ-10, и подраздел «Жалобы и анамнез». Разработанный словарь включил 579 терминов. Сопоставление с концептами UMLS проводилось экспертно с использованием аналитических панелей и языка графовых запросов Cypher. Примеры сопоставления терминов клинических рекомендаций с концептами UMLS представлены в табл. 2.

Практически все клинически значимые термины для постановки диагноза тем или иным образом были найдены. Большинство из них имеет аналогичное или полностью схожее наименование в UMLS (табл. 3). Концепты, которые имеют частичное совпадение (16%), специфичны. Например, для термина из клинических рекомендаций «усиление кашля в холодное время года» в UMLS были обнаружены концепты «усиление кашля» и «холодное время года». Точный вариант данной формулировки не найден. Причиной может быть специфичное отображение таких симптомов в англоязычной практике. Например, при эмфиземе наблюдается перкуторный

Таблица 2. Соответствие терминов клинических рекомендаций концептам UMLS

| Симптом из клинических рекомендаций | Код концепта UMLS (CUI) | Русскоязычный вариант концепта в UMLS |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| Боли в подложечной области          | C0232493                | Боль в эпигастрии                     |
| Тошнота                             | C0027497                | Тошнота                               |
| Лихорадка                           | C0015967                | Лихорадка                             |
| Общая слабость                      | C0746674                | Общая мышечная слабость               |
| Недомогание                         | C0231218                | Недомогание                           |
| Мышечная боль                       | C0231528                | Миалгия                               |
| Суставная боль                      | C0003862                | Артралгия                             |
| Головная боль                       | C0018681                | Головная боль                         |
| Кашель                              | C0010200                | Кашель                                |
| Насморк                             | C1260880                | Ринорея                               |
| Чихание                             | C0037383                | Чихание                               |

Таблица 3. Оценка степени покрытия терминов из клинических рекомендаций в части симптомов и факторов риска заболеваний концептами UMLS

| Аналитический показатель                            | Нозологическая форма |         |          |          |                                |          |          |
|-----------------------------------------------------|----------------------|---------|----------|----------|--------------------------------|----------|----------|
|                                                     | ОНМК                 | РМЖ     | ИБС      | ЖКК      | Заболевания дыхательных путей* | ЯБ**     | Все      |
| Всего терминов в клинических рекомендациях, n       | 132                  | 27      | 16       | 23       | 209                            | 172      | 579      |
| Найдено концептов в UMLS, n (%)                     | 108 (82)             | 20 (74) | 16 (100) | 21 (91)  | 209 (100)                      | 150 (87) | 524 (91) |
| Из них:                                             |                      |         |          |          |                                |          |          |
| с точным совпадением термина                        | 95 (88)              | 13 (65) | 10 (63)  | 21 (100) | 167 (80)                       | 123 (72) | 429 (74) |
| с частичным совпадением термина                     | 13 (12)              | 7 (35)  | 6 (37)   | 0        | 42 (20)                        | 27 (16)  | 95 (16)  |
| Связаны напрямую с нозологией (из найденных), n (%) | 35 (32)              | 4 (20)  | 3(19)    | 11 (52)  | 36 (17)                        | 0        | 89 (17)  |
| Не найдено соответствующих концептов в UMLS, n (%)  | 24 (18)              | 7 (26)  | 0        | 2 (9)    | 0                              | 22 (13)  | 55 (9)   |

\* Неопухолевые заболевания верхних и нижних дыхательных путей (данные без пневмонии).  
\*\* Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с заболеваниями дифференциального ряда.  
Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; РМЖ — рак молочной железы; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.

коробочный звук, однако аналогичной формулировки в UMLS нет. В ходе детального изучения патологических перкуторных звуков в англоязычной литературе удалось установить, что при повышенной воздушности легочной ткани такой звук называется «Hurettesonance». Данный концепт успешно найден в метатезаурусе, а также обнаружена его связь с эмфиземой. Термины, которые не удалось сопоставить с концептами (9%), ожидаемо также присутствуют в UMLS. Однако ввиду наличия их сложного с медицинской точки зрения наименования, вероятно, иного звучания в англоязычной среде необходимы дополнительные, более глубокие знания предметной области. Трудности сопоставления концептов возникли также с именными клиническими признаками: правосторонний симптом Мюсси–Георгиевского, болезненность в зоне Губергрица–Скульского, симптом Тужилина и т.д.

Важно отметить, что в метатезаурусе UMLS при контекстном поиске термина или его синонима для многих часто встречающихся медицинских понятий присутствует не один концепт. Так, термин «хрипы» может присутствовать и в семантической группе T184 «Симптомы и признаки» — C0043144 («свистящее дыхание, хрипы»), и в семантической группе T033 «Клинические находки» — C0035508 («хрипы при аускультации»), которая указывает на обнаружение признака в процессе медицинского осмотра пациента. Аналогичный пример можно привести с термином «анемия», который может иметь место в качестве клинического признака (T033), профиля лабораторного исследования (T059) и его результата, синдрома (T047) — C0475143, C4554633, C2210818, C0002871. В подобных контекстах этот термин имеет несколько разное смысловое значение, и, соответственно, с ними будут связаны различные медицинские термины. Таким образом, при работе с тезаурусом очень важно не только рассматривать совпадения по названию, но и всегда учитывать семантическую составляющую поиска. Различные варианты звучания термина также хорошо представлены в UMLS, их может быть до нескольких десятков вариантов. Здесь речь идет не о комбинаторике или морфемах, а именно о различных названиях одного и того же. Например, «насморк», «шмыгать носом», «повышенная носовая секреция», «выделения из носа» — варианты звучания одного и того же концепта с предпочтительным названием «ринорея» (C1260880).

Многие концепты имеют уточненные разновидности, важные для конкретного заболевания и, соответственно, его дифференциальной диагностики. Так, кашель (C0010200) в зависимости от наличия мокроты может быть продуктивным (C0239134) и непродуктивным (C0850149); от времени суток — утренний (C0240351) и ночной (C0231912); от условий — в покое (C0231914), при физической нагрузке (C0586750) и после еды (C0231916); по длительности — острый (C0742857), персистирующий (C0562483) и хронический (C0010201).

Таким образом, сопоставление терминов проводилось с учетом всех возможных особенностей. Результаты

сопоставления, представленные в табл. 3, позволяют предположить, что метатезаурус UMLS может быть использован для создания унифицированной национальной терминологической базы (найден более 90% искомых терминов). Однако процесс реализации данной задачи сопровождается рядом проблем, требующих разработки средств для их решения.

Первая проблема заключается в сложности поиска концептов с использованием автоматических алгоритмов анализа неструктурированных текстов из-за низкой доли русскоязычных понятий. Исследуемая версия UMLS содержит только 304 тыс. исходных русских переводов, что составляет 2,87% общего объема актуальных терминов (11,2 млн).

Вторая проблема состоит в наличии выраженной неравномерности структуры семантической сети UMLS. Число прямых связей между концептами, отражающее сложность структуры внутри исследуемой подобласти знаний, колеблется от 1 до 91 730. Подобная неоднородность структуры знаний приводит к смещению любых математических оценок при попытке анализа связности концептов и снижению релевантности получаемой информации при автоматизированной обработке. Это требует разработки специализированных взвешенных аналитических метрик, учитывающих плотность структуры связей вокруг исследуемого концепта.

Третья проблема связана с недостатком прямых связей между концептами-заболеваниями и концептами-симптомами (17%). Это порождает необходимость создания и реализации математических алгоритмов поиска непрямых путей между корневыми и концевыми узлами семантической сети. Данная закономерность согласуется с результатами проведенных ранее исследований [38]. Также возможным решением этой задачи может стать создание прямых связей на основе анализа медицинских текстов и данных реальной клинической практики.

Исходно говорилось о присутствии семантической организованности метатезауруса, однако из-за его масштабности, широкого охвата медицинских направлений, использования для составления словарей (созданных разными разработчиками) в UMLS присутствует масса неточностей и ошибок, в том числе существенных для автоматизации процесса поиска информации. Это говорит еще об одной проблеме и необходимости реализации собственных аналитических решений путем добавления атрибутов и связей.

**Вопросы переводов и пути их решения**

Первоначально все не представленные на русском языке понятия метатезауруса были переведены при помощи нейросети-трансформера. Результаты показали, что встречалось довольно много грубых ошибок, искажающих смысл термина или некорректно звучащих (табл. 4). Далее были предприняты пробные попытки перевода части понятий при помощи популярных онлайн-переводчиков,

Таблица 4. Примеры некорректных переводов нейросети

| CUI      | Исходная формулировка             | Перевод нейросети                | Корректный перевод                  |
|----------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| C5192202 | Tingling pain                     | Тиннинг боли                     | Ощущение покалывания / Парестезия   |
| C0001125 | Lactic acidosis                   | Молочная ацидоза                 | Лактатацидоз / Молочнокислый ацидоз |
| C5235233 | Pigmentary iris degeneration      | Пигментная дегенерация ириса     | Пигментная дегенерация сетчатки     |
| C5574737 | Hand–Schueller–Christian syndrome | Христианский синдром Рук–Шуллера | Болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена      |
| C0578896 | Osler’s node of hand              | Узел руки Ослера                 | Узелок Ослера на руке               |

таких как Google Translate, Yandex Translate и PROMT. Результат показал, что медицинская лексика является крайне сложной для полной автоматизации процесса и на текущий момент ни один из перечисленных переводчиков не показал удовлетворительное качество. Эта проблема связана с такими особенностями медицинских терминов, как метонимия, терминологическая изменчивость и синонимия, распространенность применения англицизмов и латинизмов, эпонимов, многообразие вариантов сокращений и аббревиатур, различия в организации системы здравоохранения в разных странах [39].

Одним из возможных в настоящее время решений пока остается создание технической версии автоматического перевода, которую далее необходимо уточнять экспертно для групп наиболее клинически значимых терминов (семантические группы концептов «Симптомы и признаки», «Клинические находки», «Заболевания и синдромы»). На данный момент именно таким образом уточнено более 191 тыс. понятий.

Другой важный способ расширения русскоязычной локализации UMLS — сопоставление справочников или отдельных терминов, содержащихся в метатезаурусе, с русскоязычными словарями, представленными в ФР НСИ Минздрава России. Таким образом был полностью мапирован справочник международной классификации болезней МКБ 10-го пересмотра с его английской версией UMLS, что позволило уточнить 16 095 концептов русскоязычных формулировок. Также ряд справочников портала ФР НСИ (табл. 5) содержит в качестве атрибута уникальные идентификаторы таких известных международных тезаурусов, как SNOMED CT, LOINC, RadLex, которые входят в состав UMLS. Это позволяет обоснованно использовать экспертную формулировку из отечественного справочника применительно к концепту из метатезауруса UMLS, имеющему аналогичные атрибуты. На данный момент из Федеральных справочников лабораторных исследований удалось соотнести 6096 (32%) понятий, которые имеют кодировку LOINC; из Федерального справочника инструментальных и диагностических исследований (ФСДИ) — 476 (28%) понятий, имеющих кодировку LOINC; из справочника анатомических локализаций — 1114 (90%) понятий, имеющих кодировку в SNOMED CT. Следует отметить, что Федеральные справочники лабораторных и диагностических исследований составлены с участием соответствующих экспертных сообществ и покрывают практически весь перечень лабораторных и инструментальных диагностических исследований нашей страны. Потенциальную возможность для сопоставления терминологии имеют следующие справочники: Параметры клинических шкал и опросников (OID

1.2.643.5.1.13.13.11.1515), Международная классификация болезней — Онкология (3-е изд.), Морфологические коды (OID 1.2.643.5.1.13.13.11.1486), Единицы измерения (OID 1.2.643.5.1.13.13.11.1358), Иммунобиологические лекарственные препараты (OID 1.2.643.5.1.13.13.11.1078), Действующие вещества лекарственных препаратов (OID 1.2.643.5.1.13.13.11.1367) и многие другие.

Таким образом удалось добавить в метатезаурус UMLS более 215 тыс. экспертно верифицированных переводов, что вместе с исходно русскоязычными понятиями покрывает большую часть используемой медицинской терминологии в области описания заболеваний и их признаков. Как будет показано далее, оценка клинической значимости концептов метатезауруса дает примерно 1,5 млн потенциально применимых уникальных терминов. Планируется добавление новых экспертных переводов и сопоставление с новыми справочниками. Не исключено, что работа с отечественными справочниками и другими источниками данных приведет к необходимости добавления в метатезаурус новых терминов и связей.

**Анализ закономерностей (паттернов) организации метатезауруса для построения базы медицинских знаний**

Получение релевантных данных из метатезауруса UMLS на первом шаге было апробировано путем использования исходных закономерностей в семантической организации терминов и связей. Все термины объединены в тематические группы в соответствии с иерархическим принципом организации (рис. 1).

Также имеет значение принцип организации связей между концептами (табл. 6). Они объединены в 11 групп и свыше 980 их подтипов.

Метатезаурус представляет собой ориентированный граф, т.е. связи в нем имеют направленность. Выделяют симметричные связи (SY, SIB, RO, RL и RQ), когда одна и та же связь между концептами присутствует в прямом и обратном отношениях, обратные (CHD и PAR, RB и RN, AQ и QB), когда в одном направлении пара концептов связана противоположными по смыслу отношениями, и однородные (PAR и RB, CHD и RN) отношения (рис. 2).

Выявление паттернов по семантическим типам терминов и связей при составлении образа нозологии в части определения предварительного диагноза осуществлялось на примере язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и их дифференциального ряда (рис. 3), а также заболеваний верхних дыхательных путей с использованием соответствующих клинических

**Таблица 5.** Перечень мапированных с терминами UMLS справочников Федерального реестра нормативно-справочной информации

| Название                                                                               | Версия | OID (уникальный идентификатор) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------|
| 1. Федеральный справочник лабораторных исследований. Справочник лабораторных тестов    | 3.42   | 1.2.643.5.1.13.13.11.1080      |
| 2. Федеральный справочник лабораторных исследований. Профили лабораторных исследований | 3.36   | 1.2.643.5.1.13.13.11.1437      |
| 3. Федеральный справочник инструментальных диагностических исследований                | 2.34   | 1.2.643.5.1.13.13.11.1471      |
| 4. Анатомические локализации                                                           | 4.10   | 1.2.643.5.1.13.13.11.1477      |
| 5. Выявленные патологии                                                                | 2.17   | 1.2.643.5.1.13.13.11.1473      |
| 6. Тип патологии                                                                       | 1.1    | 1.2.643.5.1.13.13.99.2.840     |

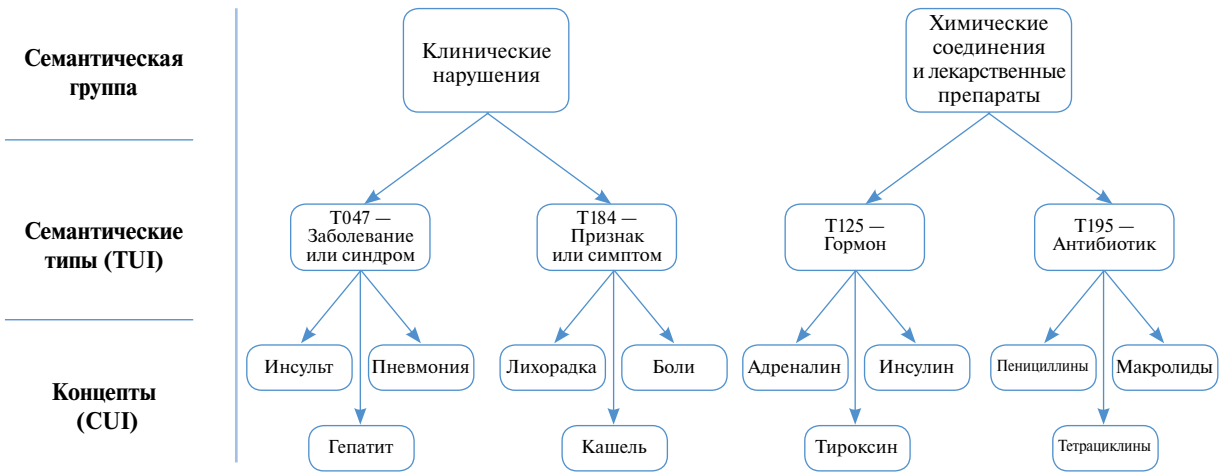


Рис. 1. Организация тематических групп терминов в UMLS

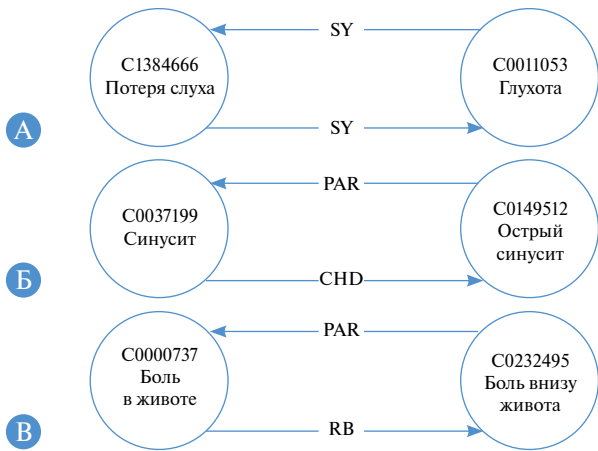


Рис. 2. Примеры симметричной (А), обратной (Б) и однородной (В) связей

Таблица 6. Описание связей UMLS

| Класс связей  | Группа                                             | Смысловой перевод                                                                                            | Структура группы                                                                    |
|---------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Синонимичные  | SY (Synonymous relationships)                      | Синонимичные связи                                                                                           | Содержит 17 подтипов. Например: same_as                                             |
| Иерархические | CHD (Child relationships)                          | Связь с уточненным (дочерним) термином                                                                       | Содержит 6 подтипов. Например: isa, part_of                                         |
|               | PAR (Parent relationships)                         | Связь с обобщающим (родительским) термином                                                                   | Содержит 6 подтипов. Например: inverse_isa, has_part                                |
|               | RB (Broader relationships)                         | Связь с более широким по смыслу термином                                                                     | Содержит 15 подтипов. Например: inverse_isa, has_part                               |
|               | RN (Narrower relationships)                        | Связь с более узким по смыслу термином                                                                       | Содержит 15 подтипов. Например: isa, part_of                                        |
|               | SIB (Sibling relationships)                        | Связанные концепты имеют общий родительский термин (концепт более высокого класса) внутри одного справочника | Содержит 4 подтипа. Например: sib_in_isa, sib_in_part_of                            |
| Ассоциативные | AQ (Allowed qualifier)                             | Качественное уточнение                                                                                       | Содержит 3 подтипа. Например: actual_outcome_of, expected_outcome_of, modifies      |
|               | QB (Qualified by)                                  | Качественное обобщение                                                                                       | Содержит 3 подтипа. Например: has_actual_outcome, has_expected_outcome, modified_by |
|               | RO (Other relationships)                           | Другие связи, отличные от синонимичных и иерархических                                                       | Содержит 919 подтипов. Например: component_of, consists_of                          |
|               | RL (Relationships as «like»)                       | Связь с аналогичным или подобным термином                                                                    | Содержит 2 подтипа. Например: mapped_from, mapped_to                                |
|               | RQ (Related and possibly synonymous relationships) | Связанные и возможно синонимичные концепты                                                                   | Содержит 32 подтипа. Например: associated_with                                      |

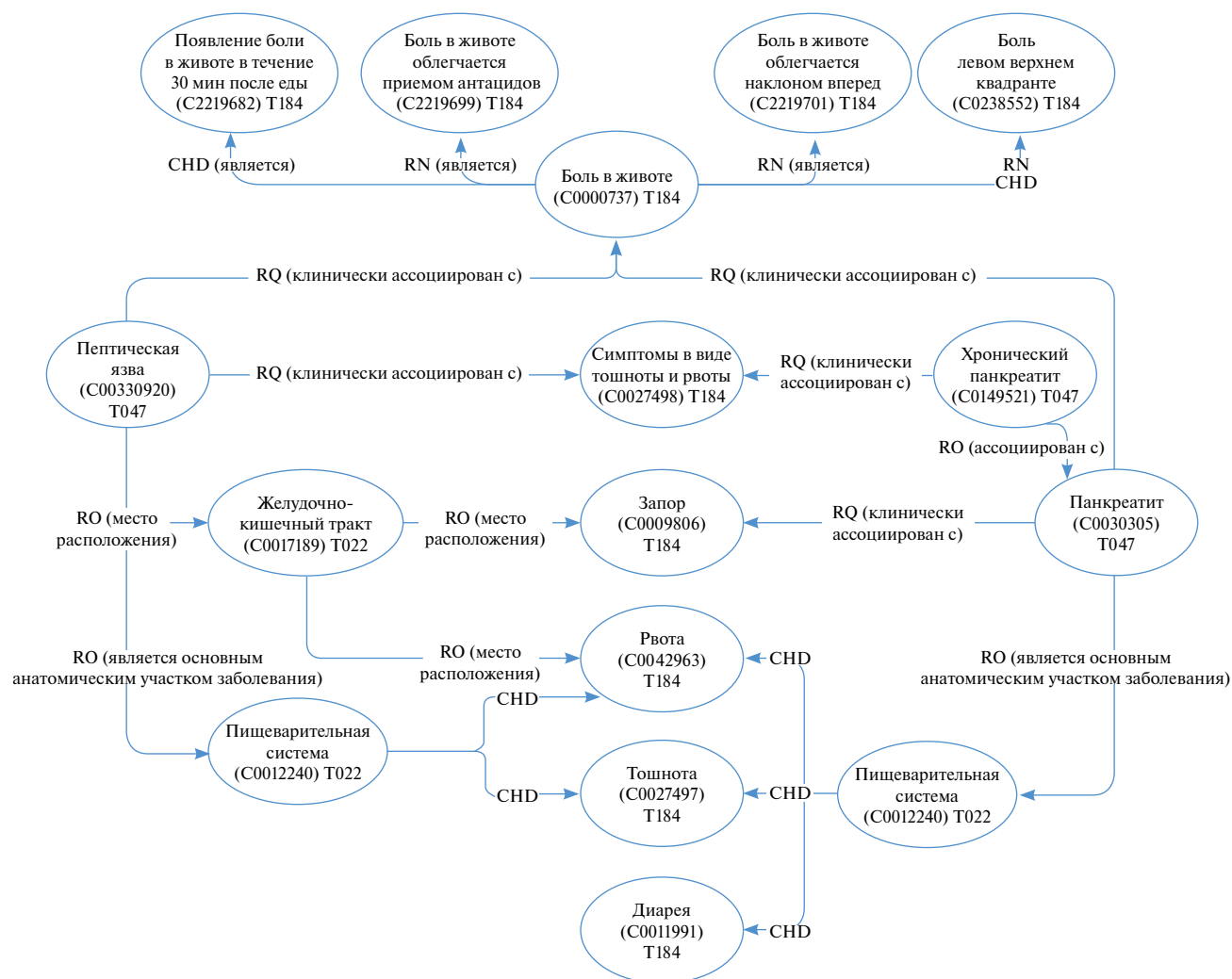


Рис. 3. Фрагмент графического представления симптоматического «образа» язвенной болезни и хронического панкреатита

рекомендаций. Для получения результата применялись аналитические панели и язык запросов Cypher к графовой БД.

Выявлены следующие закономерности: корневой термин (нозологический концепт) относится к семантической группе терминов T047 «Заболевания или синдромы», концевой концепт (симптом, синдром, симптомокомплекс, фактор риска, анамнестический признак) — к группе T184 «Симптомы и признаки» или T033 «Клинические находки». Все искомые концевые концепты были найдены максимум через два промежуточных узла. В качестве промежуточных узлов могли выступать концепты из практически любых семантических типов группы «Disorders — Клинические нарушения», однако преимущественно — уже описанные ранее T047, T184, T033 и T046 «Патологические функции», а также T022 «Анатомические и функциональные системы», T023 «Части тела, органы или части органов» из группы «Anatomy — Анатомия». Наименьшее количество связей между искомыми концептами составляли прямые. В подавляющем большинстве это была связь RQ (с подтипом *clinically associated with*). Связи через один и два промежуточных узла также имели закономерности. Если промежуточный концепт принадлежал семантическому типу «Симптомы и признаки», то концевой термин связан с ним по типу CHD или RN. Если промежуточные концепты были из групп T022,

T023, то в основном это была связь RO (с подтипом *finding\_site\_of*). Обобщая результат по частоте встречаемости связей, можно сказать: связь RO встретила в 52% случаев, CHD или RN — в 26%, RQ — в 21%, все остальные связи составили только 1%.

Аналогично были проанализированы закономерности в отношении инструментальной и лабораторной диагностики, рекомендуемой при выбранных патологиях. На рис. 4 видно, что результат инструментального исследования (термин чаще всего принадлежит семантическому типу T033) может быть напрямую связан через связь RN. При ее отсутствии самый оптимальный путь в графе проходит через промежуточный концепт, относящийся к типу с идентификатором T023.

На рис. 5 показано, что если в основе метода лабораторного исследования лежит определение возбудителя (например, *Helicobacter pylori* при язвенной болезни), то промежуточный концепт относится к семантическому типу T007 «Бактерии». В других ситуациях в качестве связующего звена выступает термин, характеризующий системы организма (T022).

Продоланная работа по анализу метатезауруса и поиску закономерностей его организации крайне ресурсозатратна, трудоемка и потребовала большого количества времени. Однако была необходима как неременное условие для поиска способов автоматизированного получения требуемых данных из UMLS.

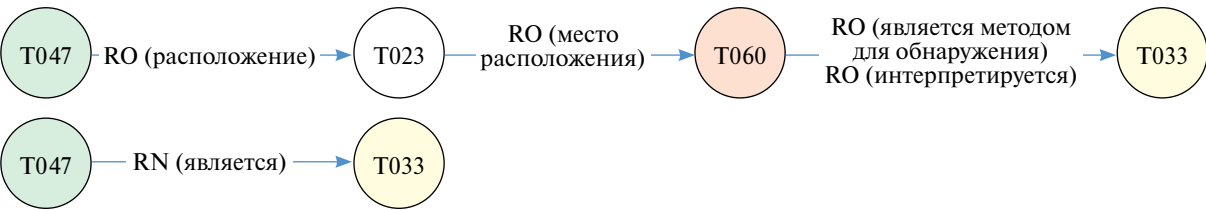


Рис. 4. Закономерности при анализе графа в отношении инструментальной диагностики заболеваний (T060 «Диагностические процедуры»)

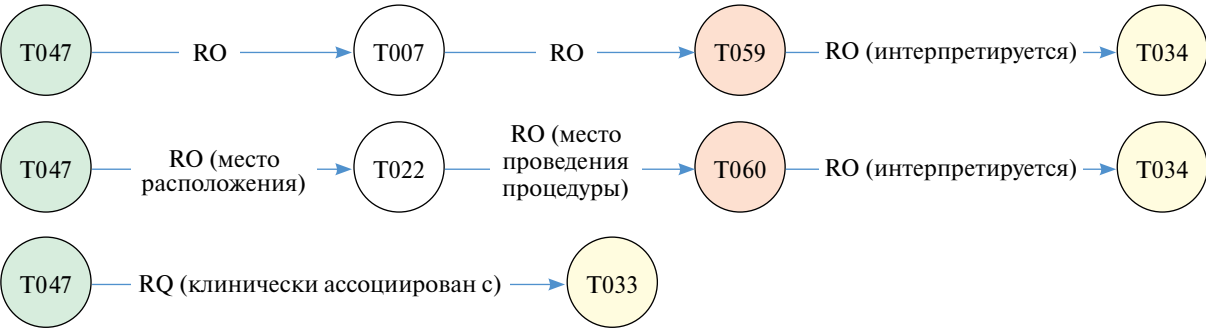


Рис. 5. Закономерности при анализе графа в отношении лабораторной диагностики заболеваний  
Примечание. T007 — «Бактерии»; T022 — «Анатомические и функциональные системы»; T033 — «Клинические находки»; T034 — «Результаты лабораторных тестов»; T047 — «Заболевания или синдромы»; T059 — «Лабораторные процедуры»; T060 — «Диагностические процедуры».

Автоматизация получения релевантной информации из метатезауруса

Для воспроизведения релевантной информации из UMLS автоматизированным способом с помощью запросов к графовой БД использование только описанных выше закономерностей организации метатезауруса по семантическим принципам оказалось недостаточным. В выгрузке присутствовали далеко не все значимые концепты предметной области, при этом попадало огромное количество не имеющих отношения к искомой задаче концептов. Осуществлен поиск дополнительных подходов для автоматической выгрузки клинически значимых терминов.

На основе данных литературы, модификации и адаптации существующих алгоритмов семантического анализа были разработаны методы, которые учитывают способы организации метатезауруса как графовой информационной модели, основанные не только на конструкции

онтологического древа (смысловые связи), но и на семантической близости терминов, заключенных в ее узлах:

- метод поиска кратчайшего пути, который позволяет найти оптимальный путь, связывающий корневой и конечной концепты и дает возможность определить связи, группы связей и концептов, вносящие наибольший вклад в построение подграфа (рис. 6) [40, 41];
- методы поиска релевантного окружения, базирующиеся на оценке связности концептов в графе и оценке их контекстной сочетаемости [42].

Группа методов для оценки связности концептов подразумевает расчет графовых метрик для ранжирования узлов по степени их значимости в контексте решаемой поисковой задачи на основании числа геометрических контуров (семантических треугольников или ромбов) в извлекаемом подграфе для каждого узла (рис. 7).

Методы оценки контекстной сочетаемости предполагают анализ частоты совместной встречаемости семанти-

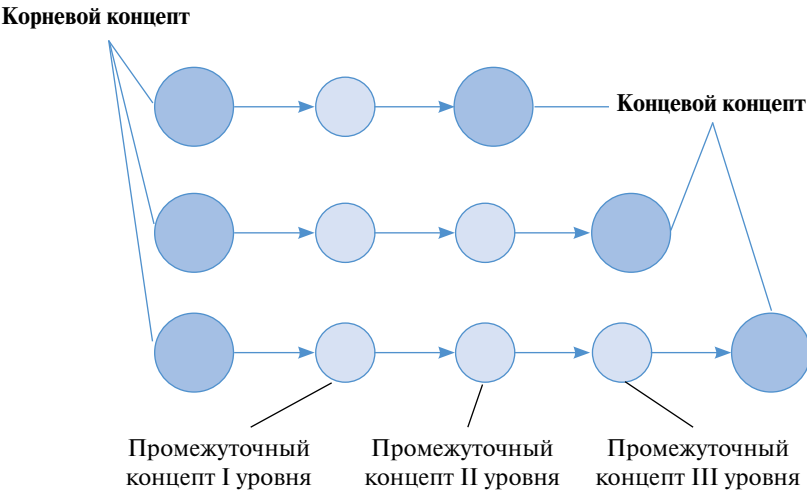


Рис. 6. Варианты графовых путей с включением корневого, конечного и промежуточных концептов UMLS

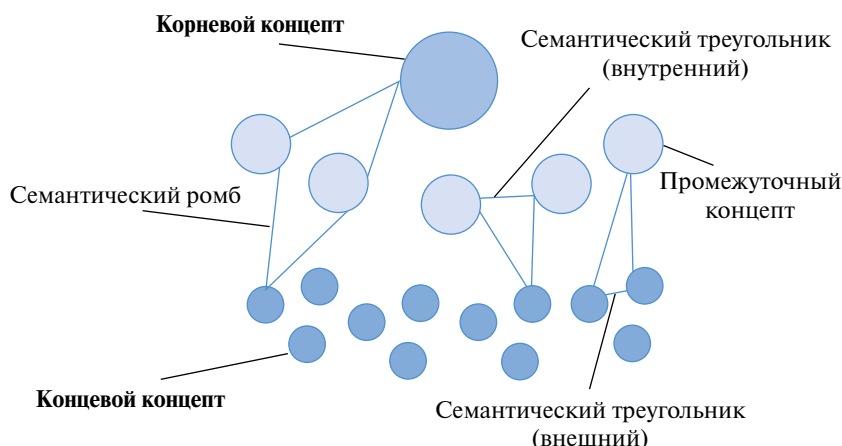


Рис. 7. Графовые контуры в окружении корневого концепта

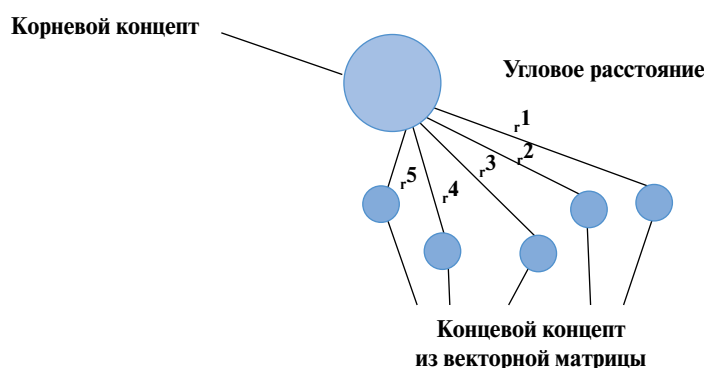


Рис. 8. Схема оценки углового расстояния между концептами

ческих единиц с использованием их векторного представления. В качестве меры близости терминов используются угловое расстояние и последующее ранжирование концептов по возрастанию (рис. 8).

Полученные модели легли в основу аналитической системы с пользовательским интерфейсом<sup>1</sup>, работа с которой предлагает настройки для автоматического формирования комплекса запросов к СУБД Neo4j, в которой разворачивается семантическая сеть UMLS, с использованием языка программирования Cypher.

Входными параметрами являются такие значения, как глубина графового поиска, идентификаторы корневых и конечных концептов, их тематические группы, типы и атрибуты связей, выходными данными — перечень путей с указанием всех необходимых атрибутов для анализа кратчайшего пути и перечень узлов с указанием значений метрик ранжирования для оценки релевантного окружения. Также предусмотрено формирование частотного среза по типам встречающихся связей (и их атрибутов) в путях.

Верификация работы полученных модулей осуществлялась с использованием представленных выше клинических рекомендаций (см. табл. 2), раздел «Жалобы и анамнез». В «карту симптомов» вошло 579 уникальных формулировок (симптом, синдром, фактор риска, условия появления). Коды заболеваний по МКБ-10 выбирались из раздела клинических рекомендаций 1.4 «Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем,

связанных со здоровьем». Для поиска закономерностей проведено ранжирование типов связей и тематических групп терминов по частоте их встречаемости на каждом уровне. Установлено, что свыше 95% промежуточных и конечных симптоматических концептов относится к следующим группам терминов: T184 «Симптомы и признаки», T033 «Клинические находки», T046 «Патологические функции», T047 «Заболевания или синдромы». Выделены наиболее часто встречающиеся в графовых цепях типы связей: SIB — «концепты из одного справочника с общим родительским термином»; пары PAR—CHD и RB—RN — «иерархические связи»; RO — отношения, отличные от синонимичных и иерархических; AQ—QB — уточняющие связи (табл. 7).

Полученные метрики автоматизированной работы с графовой моделью данных дают сопоставимый с ручным анализом результат (см. рис. 4) по группам концептов, наиболее часто встречающимся связям при поиске симптомов, анамнестических признакам и факторам риска заболеваний. Данный факт позволяет сформировать пул оптимальных настроек для автоматизированного получения образа заболеваний при решении информационно-поисковых задач и задач поддержки принятия клинических решений.

Дальнейшая апробация всех полученных как ручным способом, так и с помощью программных модулей закономерностей продемонстрировала точность выдачи релевантных данных около 70%. То есть треть всех характерных для конкретных заболеваний симптомов/синдромов, анамнестических признаков, факторов риска ана-

<sup>1</sup> Свидетельства о регистрации программы для ЭВМ № 2022684714 от 16.12.2022 и № 2022684715 от 16.12.2022.

Таблица 7. Структура прямых и непрямых связей между корневыми нозологиями и концептами-симптомами

|                                   | Нозологическая форма |        |         |         |                                |          |          |
|-----------------------------------|----------------------|--------|---------|---------|--------------------------------|----------|----------|
|                                   | ОНМК                 | РМЖ    | ИБС     | ЖКК     | Заболевания дыхательных путей* | ЯБ**     | Все      |
| Всего связей, <i>n</i><br>Из них: | 237                  | 26     | 33      | 40      | 849                            | 1164     | 2349     |
| RO, <i>n</i> (%)                  | 34 (14)              | 5 (19) | 5 (15)  | 2 (5)   | 201 (24)                       | 683 (59) | 930 (40) |
| SIB, <i>n</i> (%)                 | 65 (27)              | 8 (31) | 3 (9)   | 14 (35) | 379 (45)                       | —        | 469 (20) |
| CHD, RN, <i>n</i> (%)             | 14 (6)               | 6 (23) | 12 (36) | 7 (18)  | 89 (10)                        | 275 (24) | 403 (17) |
| RQ, <i>n</i> (%)                  | 39 (16)              | 7 (27) | 10 (30) | 10 (25) | 57 (7)                         | 101 (9)  | 224 (10) |
| PAR, RB, <i>n</i> (%)             | 76 (32)              | 0 (0)  | 1 (3)   | 7 (18)  | 60 (7)                         | —        | 144 (6)  |
| Другие, <i>n</i> (%)              | 9 (4)                | 0 (0)  | 2 (6)   | 0 (0)   | 63 (7)                         | 105 (9)  | 179 (8)  |

\*Неопухолевые заболевания верхних и нижних дыхательных путей (данные без пневмонии).  
\*\*Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с заболеваниями дифференциального ряда.  
Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; РМЖ — рак молочной железы; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение.

литическая система не выбирает при условии, что только 9% потенциально не удается найти в метатезаурусе. Также в выгрузки попадает множество концептов, не относящихся к искомой задаче, но искажающих результаты поиска каждого последующего уровня. Анализ показал, что из-за последней причины глубина рассматриваемого подграфа не должна превышать двух вложенных уровней, иначе доля полезной информации будет теряться в объеме несущественной.

В связи с этим возникает необходимость рассматривать дополнительные способы увеличения точности. Ожидаемо, что наиболее существенный вклад внесет наложение прямых связей, которые можно получить при обработке медицинской литературы и данных клинической практики. Как уже говорилось ранее (см. табл. 3), исходно только 17% симптоматических терминов связано напрямую с нозологией.

Использование прямых связей между концептами UMLS, полученными на 28 млн абстрактов публикаций PubMed, предоставленных в открытом доступе Национальной медицинской библиотекой США (SemMed), не позволило кардинально улучшить результат, а привело к значительному увеличению объема обрабатываемой информации (20 млн дополнительных связей) и, соответственно, времени выполнения запросов. Это может быть связано с тем, что в медицинских статьях довольно редко приводится полноценное описание картины заболеваний с перечнем всех важных признаков, а в основном представлены результаты научных исследований по какому-либо направлению.

Получение прямых связей на основе данных реальной клинической практики в части описания клинической картины заболеваний возможно при обработке неструктурированной медицинской информации. Полноценных больших наборов российских медицинских данных в открытом доступе пока не найдено. Для этих целей использован dataset MIMIC-IV из хранилища свободно доступных данных медицинских исследований, которым управляет лаборатория вычислительной физиологии Массачусетского технологического института (PhysioNet), на английском языке, содержащий 330 тыс. электронных деперсонифицированных медицинских документов, каждый из которых имеет связь с кодом МКБ-10. Семантический анализ (выделение

концептов, их отнесение к классу заболеваний и разделу оказания медицинской помощи) проводился с использованием инструментов SemRep и MetaMap. Семантический анализатор SemRep, который позволяет извлекать из текстов триплеты (два концепта и связь между ними) на основе UMLS, ощутимо не улучшил качество выгрузки «клиническая картина — диагноз». Использование настроек и их сочетаний для семантического анализатора MetaMap позволяет выделять из текста электронных медицинских карт пациентов необходимые концепты, каждый из которых получает привязку к нозологии, таким образом формируя клинический «образ» заболевания. MIMIC-IV также дает возможность учитывать клиническую направленность выделяемых терминов (симптомы, анамнез, диагностика, лечение, риск развития и т.д.). В настоящее время на серверных мощностях РНИМУ им. Н.И. Пирогова завершена обработка dataset MIMIC-IV с помощью MetaMap. Результаты апробируются.

Перспектива видится и в результатах анализа российских медицинских публикаций и данных электронных медицинских карт пациентов, работы над которыми ведутся в настоящее время.

Таким образом, использование адаптированных переводов UMLS, внедрение справочников ФР НСИ, добавление дополнительных прямых связей между концептами, полученных на основе данных реальной клинической практики, дают возможность составления унифицированной национальной медицинской номенклатуры терминов (УНМН), а дополнительное использование полученных метрик и закономерностей работы с УНМН как графа — реализовать онтологическую модель для получения автоматизированным способом клинического «образа» заболеваний на высоком качественном уровне.

**Построение онтологической модели данных на основе национального метатезауруса**

Онтологии отличаются от простых терминологий тем, что определяют отношения между понятиями таким образом, который допускает вычислительные логические взаимодействия, позволяя делать выводы из связанных утверждений [20].

Онтологический принцип организации данных предполагает возможность выбирать релевантную информацию автоматизированным способом. Закономерности семантической сети и графовые метрики являются шагом к построению онтологии. Однако точность, которую они позволяют достичь, недостаточна для решения задач на клиническом уровне (информационно-поисковых систем и СППКР). Повышение качества загрузки информации возможно путем создания системы весовых коэффициентов для узлов и связей UMLS. Весовые коэффициенты позволяют ранжировать узлы графа по степени потенциальной значимости в контексте решаемых задач и в настоящее время представлены совокупностью валидированных аналитических разработок [43].

В первую очередь можно говорить о создании универсальной аналитической метрики для оценки связности узлов в извлекаемом подграфе. Одной из существенных проблем семантической сети UMLS является неравномерность прямых связей между концептами, приводящая к смещению любых математических оценок при попытке анализа связности концептов и снижению релевантности получаемой информации при автоматизированной обработке. Это требует необходимости создания специализированных взвешенных аналитических метрик, учитывающих плотность структуры связей вокруг исследуемого концепта. Указанная графовая метрика называется взвешенным коэффициентом кластеризации (ВКК) и обеспечивает учет количественной относительной меры плотности структуры связей и степень неоднородности последней. Расчет ВКК производится по формуле

$$\text{ВКК}_n = C_n \cdot R_n^{-1,29},$$

где  $C_n$  — число геометрических контуров или незамкнутых путей, в образовании которых участвует узел  $n$ ;  $R_n$  — число прямых связей между узлом  $n$  и любыми другими вершинами графа.

ВКК подразумевает расчет числа графовых контуров или суммы весов связей для каждого концепта из извлекаемого множества произвольного объема. Учет неоднородности структуры UMLS производится с использованием эмпирически выведенного закона, устанавливающего степенную зависимость между числом прямых связей и долей концептов UMLS с количеством прямых связей выше указанного. Ближайшим аналогом данной закономерности является закон Ципфа, используемый в компьютерной лингвистике для оценки семантических характеристик различных элементов текста [44].

С использованием ВКК было автоматически размечено свыше 300 тыс. клинически значимых концептов из семантической группы «Disorders — Клинические нарушения» метатезауруса по степени их принадлежности к профилям заболеваний. Для этого для каждого исследуемого концепта определялась его связность с концептами из справочников ICD-10 и ICD-10-CM, в свою очередь однозначно сопоставимыми с МКБ-10. На выходе получался ранжированный по данной метрике ряд. Точность разметки составила 91%, что позволило внедрить данный инструмент в прототип информационно-поисковой системы для автоматического определения наиболее вероятного класса заболеваний при составлении дифференциально-диагностического ряда произвольного клинического образа.

Следующий элемент системы весовых коэффициентов связан с оценкой клинической значимости концептов, которая определялась с использованием модели машинного обучения, анализирующей различные характеристики терминов из метатезауруса UMLS (тематическая группа,

актуальность термина, предпочтительное название и др.). Значения метрик точности, чувствительности и специфичности логистической регрессионной модели составили соответственно 91, 90 и 91% для валидационной выборки [43]. При оценке клинической значимости концептов UMLS сделан вывод о том, что для описания заболеваний и их признаков потенциально применимо свыше 1,5 млн уникальных терминов. Важно отметить, что подобная разметка не только позволила сузить круг концептов для использования при поиске релевантной информации, но и обеспечила возможность создания перечня приоритетных справочников и групп терминов UMLS, требующих экспертного перевода и адаптации на русский язык.

Завершена работа по созданию алгоритма оценки относительной специфичности терминов UMLS. Данный алгоритм позволяет решить проблему, связанную с извлечением из текста неспецифичных (обобщающих) понятий, существенно ухудшающих результат поиска. Примерами таких понятий являются сущности «симптом», «признак», «заболевание», «пациент». В ходе исследования было установлено, что наилучшими прогностическими характеристиками для выявления относительно специфичных и относительно неспецифичных концептов обладают правила, основанные на сравнении общего числа прямых связей и числа связей «родитель—потомок». Важно отметить, что наиболее применимыми для UMLS являются правила, подразумевающие оценку общего числа прямых связей и среднюю длину иерархических цепей для атомарных формулировок концептов. Точность итогового алгоритма составила 99,1% при попарном сравнении концептов тестовой выборки. Допускается использование алгоритма только для ранжирования небольших наборов терминов UMLS, связанных прямыми ассоциативными связями.

187

### Разработка информационно-поисковой системы

Основная цель любой информационно-поисковой системы (ИПС) заключается в том, чтобы удовлетворить информационную потребность пользователя, предоставив всю важную информацию и при этом не перегружая лишней. К ИПС предъявляется ряд требований, таких как полнота, достоверность и актуальность получаемой информации, высокая скорость и удобство поиска, возможность распознавания свободного текста.

Информационно-поисковая система — это совокупность алгоритмов, обеспечивающих выбор необходимой информации с помощью специальных баз данных. Описанная выше онтологическая модель метатезауруса может являться основой для реализации информационно-поисковых задач для врача, пациента, исследователя в медицине. Это возможность, с одной стороны, получить информацию из метатезауруса о диагнозах и их причинах, патогенезе и рисках возникновения, диагностических исследованиях и лечении и др., а с другой — создав алгоритмы разметки отечественной медицинской литературы по принципу библиотеки PubMed и систем семантического анализа медицинских текстов SemRep и MetaMap, иметь тематическую привязку к актуальным научным источникам знаний.

Важнейшей задачей при создании ИПС является необходимость обработки свободного текста пользователя с целью автоматического распознавания концептов метатезауруса и на их основании — поиска необходимой

информации, например, дифференциального ряда заболеваний по выделенным симптомам, признакам, анамнестическим данным. В настоящее время создан прототип ИПС, в котором реализована задача симптомчекера. Упрощенный алгоритм его действий выглядит следующим образом.

Предварительно концепты из всех возможных для данной задачи тематических групп и их варианты звучания, присутствующие в словаре, подготовлены в виде нормализованных концептов-лемм. Для задачи симптомчекера это составило около 400 тыс. записей (без учета перестановки слов). Вводимый в ИПС текст подвергается сегментации, токенизации и лемматизации. В случае обнаружения во вводимом тексте совпадения с нормализованной леммой из метатезауруса ему присваивается максимальный ранг. Если лемма вводимого текста является подстрокой леммы нормализованного, то термину присваивается более низкий ранг. Все концепты, имеющие максимальный ранг, выводятся пользователю как «выбранные симптомы», остальные предлагаются в качестве возможных (рис. 9). Также подбираются концепты, тесно связанные с выбранными симптомами, полученные на основе рассчитанных весовых коэффициентов. Из общего перечня удаляются неспецифичные (обобщенные) концепты. Пользователь может скорректировать полученный симптоматический образ, перенеся признак из списка возможных в список выбранных. Поиск диагностического ряда осуществляется на основании суммирования и ранжирования всех используемых метрик каждого выбранного концепта.

Разработка базы медицинских знаний

Все описанные подходы, а также получение прямых связей на данных реальной клинической практики позволяют автоматизированным способом извлекать максимально возможную информацию из онтологического

представления метатезауруса. Предварительные результаты говорят приблизительно о 80–90%-й точности данных, что все же недостаточно для создания основанных на знаниях интеллектуальных систем и требует разработки полноценных баз знаний для каждой клинической области, а также учета коморбидности. Необходимо привлечение экспертов, использование медицинской литературы, результатов математического анализа больших данных, накопленных в медицине, а также проектирование архитектуры для их построения. Крайне важен тот факт, что в основе должна лежать единая унифицированная медицинская терминология, организованная по онтологическому принципу. С точки зрения организации база знаний представляет собой надстройку национальной медицинской номенклатуры для каждого разрабатываемого клинического направления, содержащую в качестве атрибутов информацию о концептах и их связях на основе исходных закономерностей метатезауруса, графовых метрик, весовых коэффициентов, полученных из верифицированных источников информации и/или экспертных знаний, триггерных событий и других необходимых для работы решателя моментов.

Подход к построению прототипа экспертной системы описанным способом был апробирован на примере язвенной болезни и ее дифференциального ряда (хронический гастрит, хронические панкреатит, хронический холецистит, рак желудка). Автоматизированным способом из метатезауруса извлечен 71% необходимых жалоб, анамнестических данных и факторов риска для исследуемых нозологий. Для этого в СУБД PostgreSQL сформирована таблица, содержащая уникальные коды связанных между собой концептов, типы связи между ними, силу связи между нозологическим концептом и признаком заболевания. Оставшиеся признаки после перевода полученных структур в графовую модель были размечены вручную с использованием языка запросов Cypher (добавлены концепты и связаны прямой связью с нозологиями).

188

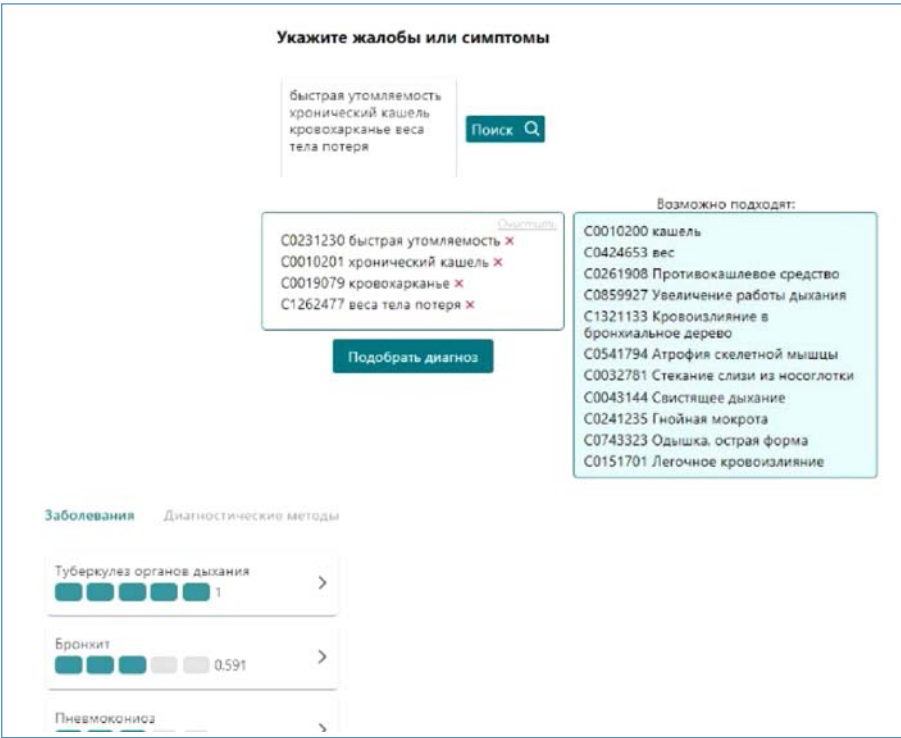


Рис. 9. Фрагмент веб-интерфейса рабочего варианта прототипа информационно-поисковой системы

В связи с тем, что данный этап разработки был начальным подходом, сила связи определялась без привлечения экспертов на основе верифицированных источников информации (клинические рекомендации, медицинская литература). Все термины были разделены на четыре группы по убыванию значимости (ведущий, характерный, возможный, редко встречающийся) в отношении постановки диагноза для каждой исследуемой нозологии, где первая группа характеризует ведущие симптомы, получившие силу связи 0,8, а четвертая — наименее важные для диагностики признаки (0,2). Сумма весовых коэффициентов всех введенных жалоб, анамнестических признаков и имеющихся факторов риска позволяет сформировать ранжированный список заболеваний. Предварительная проверка алгоритма на историях болезни, которые используются в качестве учебных материалов на кафедре факультетской терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова и соответствуют необходимым нозологиям, продемонстрировала его потенциальную применимость. Только в одном из семи случаев верный диагноз попал на 3-е место, в остальных случаях занимал 1-е место в ранжированном списке заболеваний. В одной из рассматриваемых ситуаций у пациента имелись два состояния в качестве диагноза (хронический холецистит и хронический панкреатит), обе нозологии были выведены на 1-е и 2-е место.

Понятно, что продемонстрированный результат имеет исключительно поисковый характер, требующий серьезной доработки как в техническом направлении (разработка архитектуры системы, интерфейса эксперта, разработчика базы знаний, пользователя), так и предметной части (экспертная верификация, пороговые величины для принятия решений, диалог с пользователем, проверка на реальных клинических данных и др.). Однако данная работа позволила оценить перспективы построения базы знаний на основе онтологического представления УНМН, спроектировать архитектуру системы для разработки алгоритмов принятия клинических решений, основанных на знаниях.

### Заключение

Таким образом, в ходе настоящего исследования на основе метатезауруса UMLS с использованием экспертных переводов, федеральных медицинских справочников, прямых связей, полученных на абстрактах статей и реальных клинических данных, создана первая версия унифицированной национальной медицинской номенклатуры. Необходимо ее дальнейшее поэтапное развитие.

Одним из параллельных результатов, которые можно получить в данном направлении, является разработка новых национальных словарей, например группы справочников, имеющих отношение к симптомам и клиническим находкам (синонимы, характер, сезонность, периодичность, условия возникновения, распространенность, источники и методы получения и др.), которые могут быть использованы в медицинской информационной системе для формализации ведения медицинских документов и однозначно мапированы с УНМН.

Показано, что онтологические модели знаний являются эффективным способом представления формализованной и структурированной информации в медицине. Преобразование знаний в графовые информационные модели позволяет на их основе создавать компонен-

ты информационно-поисковых систем. Формируемые с применением соответствующих метрик подграфы семантической сети, добавление к узлам и связям рангов и коэффициентов значимости (полученных как математическим, так и экспертным путем) дают возможность создать образ заболевания (базу знаний) и подойти к задаче разработки систем поддержки принятия клинических решений.

Разработаны аналитические инструменты для работы с метатезаурусом, реализующие низкоуровневые запросы к графовой модели. К перспективам исследовательских задач в этой части необходимо отнести создание метрик ранжирования узлов и связей на основе данных реальной клинической практики, а также модификацию и оптимизацию алгоритмов извлечения именованных сущностей из неструктурированных текстов.

В качестве перспективных проектных задач, в основе которых лежит УНМН, следует назвать необходимость создания полноценных информационно-поисковых систем, рассчитанных на пользователя — врача, пациента и исследователя в медицине, а также системы для разработки СППКР, в которой будут реализованы автоматизированные рабочие места эксперта и инженера по знаниям.

### Дополнительная информация

189

**Источник финансирования.** Настоящее исследование финансируется из средств Программы стратегического академического лидерства «Приоритет—2030». Номер субсидии 075-15-2021-1325 (от 30 сентября 2021 г.).

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

**Участие авторов.** Т.В. Зарубина — идеология построения исследования, общее руководство, разработка концепции статьи, редактирование текста; С.Е. Раузина — руководство направлениями исследования, постановка задач, контроль выполнения, анализ результатов, написание основного текста статьи; П.А. Астанин — проведение исследовательских работ, создание аналитических метрик, разработка программного обеспечения, реализация запросов к базе данных, анализ результатов, оформление статьи, перевод на английский язык; Ю.И. Королева — руководство направлениями исследования, постановка задач, контроль выполнения, анализ результатов, оформление статьи; Л.В. Ронжин — проведение исследовательских работ, создание аналитических метрик, разработка программного обеспечения, реализация запросов к базе данных, анализ результатов, оформление статьи, перевод на английский язык; А.А. Борисов — проведение исследовательских работ, создание аналитических метрик, разработка программного обеспечения, реализация запросов к базе данных, анализ результатов, оформление статьи, перевод на английский язык; М.А. Афанасьева — участие в проведении исследования, подготовка таблиц и рисунков; А.В. Усова — участие в проведении исследования, подготовка таблиц и рисунков. Все авторы статьи внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

**Выражение признательности.** Выражаем слова благодарности всем сотрудникам кафедры медицинской кибернетики и информатики им. С.А. Гаспаряна и Института цифровой трансформации медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, принявшим участие в проведении данного исследования.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Указ Президента Российской Федерации от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации». [Decree of the President of the Russian Federation No. 490 of 10 October 2019 “O razvitiu iskusstvennogo intellekta v Rossijskoj Federacii”. (In Russ.)] Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44731> (accessed: 02.10.2023).
2. Гусев А.В., Владимирский А.В., Шарова Д.Е., и др. Развитие исследований и разработок в сфере технологий искусственного интеллекта для здравоохранения в Российской Федерации: итоги 2021 года // *Digital Diagnostics*. — 2022. — Т. 3. — № 3. — С. 178–194. [Gusev AV, Vladymyrskyy AV, Sharova DE, et al. Evolution of research and development in the field of artificial intelligence technologies for healthcare in the Russian Federation: results of 2021. *Digital Diagnostics*. 2022;3(3):178–194. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/DD107367>
3. Искусственный интеллект поможет московским терапевтам в постановке диагнозов // *Коммерсантъ*. 08.09.2023. [Iskusstvennyj intellekt pomozhet moskovskim terapevtam v postanovke diagnozov. *Kommersant*. 08.09.2023. (In Russ.)] Available from: <https://www.kommersant.ru/doc/6199795> (accessed: 02.10.2023).
4. Гусев А.В., Астапенко Е.М., Иванов И.В., и др. Принципы формирования доверия к системам искусственного интеллекта для здравоохранения // *Вестник Росздравнадзора*. — 2022. — № 2. — С. 25–33. [Gusev AV, Astapenko EM, Ivanov IV, et al. Principles for building confidence in artificial intelligence systems for healthcare. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2022;2:25–33. (In Russ.)]
5. Поповьян Р.А., Будкова Н.Н., Раковский А.А., и др. Составление тезауруса — важный шаг по настройке работы информационной системы в любой области медицины // *Врач и информационные технологии*. — 2005. — № 4. — С. 57–61. [Popovyan RA, Budkova NN, Rakovskij AA, et al. Sostavlenie tezaurusa-vazhnyj shag po nastrojke raboty informacionnoj sistemy v lyuboj oblasti mediciny. *Vrach i informacionnye tekhnologii*. 2005;4:57–61. (In Russ.)]
6. Морозов С.П., Владимирский А.В., Шулькин И.М., и др. Исследование целесообразности применения технологий искусственного интеллекта в лучевой диагностике // *Врач и информационные технологии*. — 2022. — № 1. — С. 12–29. [Morozov SP, Vladymyrskyy AV, Shulkin IM, et al. Feasibility of using artificial intelligence in radiation diagnostics. *Medical doctor and information technology*. 2022;1:12–29. (In Russ.)] doi: [https://doi.org/10.25881/18110193\\_2022\\_1\\_12](https://doi.org/10.25881/18110193_2022_1_12)
7. Нейросеть поможет врачам одновременно определять до 10 патологий на КТ-снимках // *mos.ru. Новости*. 27.07.2023. [Nejroset` pomozhet vracham odnovenno opredelyat` do 10 patologij na KT-snimkakh. *mos.ru. News*. 27.07.2023. (In Russ.)] Available from: <https://www.mos.ru/news/item/125792073/> (accessed: 02.10.2023).
8. Компьютерное зрение поможет врачам в 29 направлениях лучевых исследований // *mos.ru. News*. 19.03.2022. [Komp'yuternoe zrenie pomozhet vracham v 29 napravleniyakh luchevoj issledovaniy. *mos.ru. News*. 19.03.2022. (In Russ.)] Available from: [https://www.mos.ru/news/item/103860073/?utm\\_source=search&utm\\_term=serp](https://www.mos.ru/news/item/103860073/?utm_source=search&utm_term=serp) (accessed: 02.10.2023).
9. Jing X. The Unified Medical Language System at 30 Years and How It Is Used and Published: Systematic Review and Content Analysis. *JMIR Med Inform*. 2021;9(8):e20675. doi: <https://doi.org/10.2196/20675>
10. National Library of Medicine, USA, Unified Medical Language System (UMLS). Available from: [https://www.nlm.nih.gov/research/umls/knowledge\\_sources/metathesaurus/index.html](https://www.nlm.nih.gov/research/umls/knowledge_sources/metathesaurus/index.html) (accessed: 02.10.2023).
11. Румянцев П.О., Бледжянц Г.А., Туманов Н.А., и др. УМКВ-технология для создания «интеллектуальных» систем в области медицины // *Здравоохранение*. — 2015. — № 11. — С. 82–89. [Rumyanczev PO, Bledzhyancz GA, Tumanov NA, et al. UМКВ-tekhnologiya dlya sozdaniya “intellektualnykh” sistem v oblasti medicziny. *Zdravookhranenie*. 2015;11:82–89. (In Russ.)]
12. Maslova AY, Mishvelov AE, Dudusheva MJ, et al. Using a Decision Tree with a Feedback Function to Select Therapeutic Tactics for Viral Infection of the Respiratory Tract in the Medical Expert System. *International Transaction Journal of Engineering, Management, & Applied Sciences & Technologies*. 2022;13(8):1–10. doi: <https://doi.org/10.14456/ITJEMAST.2022.157>
13. Грибова В.В., Окунь Д.Б. Онтологии для формирования баз знаний и реализации лечебных мероприятий в медицинских интеллектуальных системах // *Информатика и системы управления*. — 2018. — Т. 57. — № 3. — С. 71–80. [Gribova VV, Okun DB. Ontologies for the formation of knowledge bases about disease treatment in medical intelligent systems. *Informatika i sistemy upravleniya*. 2018;57(3):71–89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22250/isu.2018.57.71-80>
14. Переволоцкий В.С., Грибова В.В. Подход к автоматическому формированию баз знаний на основе онтологий // *Научный аспект*. — 2023. — Т. 2. — № 2. — С. 213–221. [Perevolockij VS, Gribova VV. Podhod k avtomaticheskemu formirovaniyu baz znanij na osnove ontologij. *Nauchnyj aspekt*. 2023;2(2):213–221. (In Russ.)]
15. Москаленко Ф.М., Окунь Д.Б., Петряева М.В. База терминов для интеллектуальных медицинских сервисов // *Системный анализ в медицине (САМ 2016)*: материалы X Международной научной конференции, 22–23 сентября 2016 г. — Благовещенск, 2016. — С. 155–158. [Moskalenko FM, Okun DB, Petryaeva MV. Terminology base for intelligent medical services. *Sistemnyj analiz v medicine (SAM 2016)*: Materialy X mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii; 2016 Sep. 22–23; Blagoveshchensk; 2016. P. 155–158. (In Russ.)]
16. Мусаев А.А., Григорьев Д.А. Обзор современных технологий извлечения знаний из текстовых сообщений // *Компьютерные исследования и моделирование*. — 2021. — Т. 13. — № 6. — С. 1291–1315. [Musaev AA, Grigoriev DA. Extracting knowledge from text messages: overview and state-of-the-art. *Computer Research and Modeling*. 2021;13(6):1291–1315. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2021-13-6-1291-1315>
17. Катенко Ю.В. Применение методов машинного обучения для анализа текстовой информации // *Охрана, безопасность, связь*. — 2019. — № 4-3. — С. 90–94. [Katenko YuV. Application of machine learning methods for text information analysis. *Ohrana, bezopasnost', svyaz'*. 2019;(4 Pt 3):90–94. (In Russ.)]
18. Донитова В.В., Киреев Д.А., Титова Е.В., и др. Методы обработки естественного языка для извлечения факторов риска инсульта из медицинских текстов // *Труды Института системного анализа Российской академии наук*. — 2021. — Т. 71. — № 4. — С. 93–101. [Donitova VV, Kireev DA, Titova EV, et al. Natural language processing models for extraction of stroke risk factors from electronic health records. *Proceeding of the Institute for Systems Analysis of the Russian Academy of Science*. 2021;71(4):93–101. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14357/20790279210410>
19. Тучкова П.А. Аннотирование документов и применение речевых технологий для решения задач обработки естественного языка в медицине // *Наукофера*. — 2021. — № 9 (2). — С. 69–73. [Tuchkova PA. Text annotation and using speech technologies for solving natural language processing tasks in medicine. *Naukosfera*. 2021;(9Pt2):69–73. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5531131>

20. Chute CG. Clinical classification and terminology: some history and current observations. *J Am Med Inform Assoc.* 2000;7(3):298–303. doi: <https://doi.org/10.1136/jamia.2000.0070298>
21. Слепов А.Э. Модуль построения семантических запросов к онтологическим базам знаний // *Наука настоящего и будущего.* — 2022. — Т. 2. — С. 188–191. [Slepov AE. Module for constructing semantic queries to ontological knowledge bases. *Nauka nastoyashhego i budushhego.* 2022;2:188–191. (In Russ.)]
22. Кукарцев В.В., Колмакова З.А., Мельникова О.Л. Системный анализ возможностей по извлечению именованных сущностей с применением технологии Text Mining // *Перспективы науки.* — 2019. — Т. 120. — № 9. — С. 18–20. [Kukarcsev VV, Kolmakova ZA, Melnikova OL. System Analysis of Possibilities to Retrieve Essentials Using Text Mining Technology. *Science Prospects.* 2019;120(9):18–20. (In Russ.)]
23. Орлова Д.Е., Падалко А.В. Использование аппарата семантических сетей для интеллектуальной поддержки принятия решений // *Вестник Воронежского института высоких технологий.* — 2021. — Т. 36. — № 1. — С. 61–65. [Orlova DE, Padalko AV. Using the semantic network apparatus for intelligent decision support. *Bulletin Voronezh institute of high technologies.* 2021;36(1):61–65. (In Russ.)]
24. Кайда А.Ю., Савельев А.О. Применение графовой визуализации данных в системах поддержки принятия решений для решения задач автоматизации проведения исследований // *Электронные средства и системы управления: материалы докладов международной научно-практической конференции.* — 2020. — № 1-2. — С. 137–139. [Kajda AYU, Savelev AO. Primenenie grafovoy vizualizatsii dannyh v sistemah podderzhki prinyatiya reshenij dlya resheniya zadach avtomatizatsii provedeniya issledovaniy. *Elektronnye sredstva i sistemy upravleniya.* Materialy dokladov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. 2020;(1 Pt 2):137–139. (In Russ.)]
25. Szárnyas G, Kővári Z, Salánki A, et al. Towards the characterization of realistic models: evaluation of multidisciplinary graph metrics. *Proceedings of the ACM/IEEE 19th International Conference on Model Driven Engineering Languages and Systems (MODELS'16); 2016 Oct 2. New York, NY; 2016. P. 87–94.* doi: <https://doi.org/10.1145/2976767.2976786>
26. Varghese J, Sünninghausen SS, Dugas M. Standardized Cardiovascular Quality Assurance Forms with Multilingual Support, UMLS Coding and Medical Concept Analyses. *Stud Health Technol Inform.* 2015;216:837–841.
27. Мосалов О.П. Векторные представления ребер графа онтологии как инструмент для анализа и генерации новых данных // *Информационно-технологический вестник.* — 2021. — Т. 27. — № 1. — С. 93–101. [Mosalov OP. Edge embedding of ontology graphs as a tool for analysis and generation of new data. *Informacionno-Tekhnologicheskij Vestnik.* 2021;27(1):93–101. (In Russ.)]
28. Семантическая платформа DataMonitor. [Semanticheskaya platforma DataMonitor. (In Russ.)] Available from: <http://avicomp.ru/services/datamonitor> (accessed: 02.10.2023).
29. Портал нормативно справочной информации Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Portal normativno spravocnoj informacii Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.)] Available from: <https://nsi.rosminzdrav.ru> (accessed: 02.10.2023).
30. Kilicoglu H, Roseblat G, Fisman M, et al. Broad-coverage biomedical relation extraction with SemRep. *BMC Bioinformatics.* 2020;21(1):188. doi: <https://doi.org/10.1186/s12859-020-3517-7>
31. Lang F, Mork JG, Demner-Fushman D, et al. Increasing UMLS Coverage and Reducing Ambiguity via Automated Creation of Synonymous Terms: First Steps toward Filling UMLS Synonymy Gaps. *American Medical Informatics Association Annual Symposium; 2018. P. 1–26.*
32. Johnson AEW, Bulgarelli L, Shen L, et al. MIMIC-IV, a freely accessible electronic health record dataset. *Sci Data.* 2023;10(1):1. doi: <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01899-x>
33. Daniel G, Sunyé G, Cabot J. UMLtoGraphDB: Mapping Conceptual Schemas to Graph Databases. *Lecture Notes in Computer Science.* 2016;9974:430–444. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-46397-1\\_33](https://doi.org/10.1007/978-3-319-46397-1_33)
34. Масликова У.В., Супильников А.А. Технологии разработки программы содействия принятию решения в диагностике заболеваний системы крови с использованием сверточных искусственных нейронных сетей // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье.* — 2020. — Т. 47. — № 5. — С. 138–150. [Maslikova UV, Supilnikov AA. Technologies for developing decision support systems for the diagnosis of blood disorders using convolutional neural networks. *Bulletin of Medical University Reaviz.* 2020;47(5):138–150. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.5.16>
35. Berger B, Waterman MS, Yu YW. Levenshtein Distance, Sequence Comparison and Biological Database Search. *IEEE Trans Inf Theory.* 2021;67(6):3287–3294. doi: <https://doi.org/10.1109/tit.2020.2996543>
36. Черкашин А.М. Применение метода расстояния Левенштейна библиотеки Fuzzywuzzy языка Python для исправления данных // *Постулат.* — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 11. [Cherkashin AM. Applying the Levenshtein distance method of the Python Fuzzywuzzy library to correct data. *Postulat.* 2021;66(4):11. (In Russ.)]
37. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Rubrikator klinicheskikh rekomendacij Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. (In Russ.)] Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (accessed: 02.10.2023).
38. Астанин П.А. Применение автоматизированного анализа семантической сети UMLS для решения задачи поиска релевантных знаний о ревматических заболеваниях // *Математическое моделирование систем и процессов: сборник материалов Международной научно-практической конференции.* — Псков, 2022. — С. 6–12. [Astaniin PA. Primenenie avtomatizirovannogo analiza semanticheskoy seti UMLS dlya resheniya zadachi poiska relevantnyh znaniy o revmaticsikh zabolevaniyah. *Matematicheskoe modelirovanie sistem i processov: Sbornik materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii.* Pskov; 2022. P. 6–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37490/978-5-00200-102-6-12>
39. Ширинян М.В., Шустова С.В. Трудности медицинского перевода и способы их преодоления при обучении студентов неязыковых вузов // *Язык и культура.* — 2018. — № 43. — С. 295–316. [Shirinyan MV, Shustova SV. Trudnosti medicinskogo perevoda i sposoby ih preodoleniya pri obuchenii studentov neyazykovykh vuzov. *Yazyk i kul'tura.* 2018;43:295–316. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17223/19996195/43/18>
40. Астанин П.А., Ронжин Л.В., Королева Ю.И. Модуль поиска кратчайшего пути между концептами семантической сети UMLS. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022684714. 16.12.2022. [Astaniin PA, Ronzhin LV, Koroleva YuI. Modul' poiska kratchajshhego puti mezhdru konceptami semanticheskoy seti UMLS. Certificate of computer program registration RUS No. 2022684714. 16.12.2022. (In Russ.)] Available from: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_49979662\\_35579965.PDF](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49979662_35579965.PDF) (accessed: 02.10.2023).
41. Близнякова Е.А., Куликов А.А., Куликов А.В. Сравнительный анализ методов поиска кратчайшего пути в графе // *Архитектура, строительство, транспорт.* — 2022. — № 1. — С. 80–87. [Bliznyakova EA, Kulikov AA, Kulikov AV. Comparative analysis of methods for finding the shortest distance in a graph. *Architecture, construction, transport.* 2022;1:80–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31660/2782-232X-2022-1-80-87>

42. Астанин П.А., Ронжин Л.В., Раузина С.Е. *Модуль поиска релевантного окружения концептов семантической сети UMLS*. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022684715. 16.12.2022. [Astaniin PA, Ronzhin LV, Rauzina SE. *Modul' poiska relevantnogo okruzheniya konceptov semanticheskoy seti UMLS*. Certificate of computer program registration RUS No. 2022684715. 16.12.2022. (In Russ.)] Available from: [https://www.elibrary.ru/download/elibrary\\_49979663\\_14353005.PDF](https://www.elibrary.ru/download/elibrary_49979663_14353005.PDF) (accessed: 02.10.2023).
43. Астанин П.А., Раузина С.Е., Зарубина Т.В. Автоматизированная система извлечения клинически релевантных терминов UMLS из текстов англоязычных статей на примере аксиального спондилоартрита // *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»*. — 2023. — Т. 69. — № 3. — С. 14. [Astaniin PA, Rauzina SE, Zarubina TV. Automated system for recognizing clinically relevant UMLS terms in texts of the englishlanguage articles exemplified by axial spondyloarthritis. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [serial online]*. 2023;69(3):14. (In Russ.)] doi: 10.21045/2071-5021-2023-69-3-14. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1491/30/lang.ru> (accessed: 02.10.2023).
44. Astaniin PA, Rauzina SE, Zarubina TV. *Digital Tools in UMLS Metathesaurus Knowledge Processing*. Studies in Health Technology and Informatics; 2023 Jun 29; Athens, Greece; 2023;305:186–189. doi: <https://doi.org/10.3233/SHTI230458>

# КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Раузина Светлана Евгеньевна**, к.м.н., доцент [Svetlana E. Rauzina, MD, PhD, Associate Professor];  
адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russia];  
e-mail: [rauzina@mail.ru](mailto:rauzina@mail.ru), SPIN-код: 1164-3516, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9535-2847>

**Зарубина Татьяна Васильевна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Tar'yana V. Zarubina, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: [t\\_zarubina@mail.ru](mailto:t_zarubina@mail.ru), SPIN-код: 4354-3290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4403-8049>

**Астанин Павел Андреевич**, аспирант [Pavel A. Astaniin, PhD Student]; e-mail: [med\\_cyber@mail.ru](mailto:med_cyber@mail.ru), SPIN-код: 2658-1189, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

**Королева Юлия Ивановна**, к.м.н., доцент [Julia I. Koroleva, MD, PhD, Associate Professor];  
e-mail: [koroleva\\_iui@rsmu.ru](mailto:koroleva_iui@rsmu.ru), SPIN-код: 4950-1854, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3560-312X>

**Ронжин Лев Вячеславович**, аналитик [Lev V. Ronzhin, Analyst]; e-mail: [izopropylbenzol@gmail.com](mailto:izopropylbenzol@gmail.com),  
SPIN-код: 5502-6792, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4653-1611>

**Борисов Александр Александрович**, аналитик [Alexsandr A. Borisov, Analyst]; e-mail: [aleksandrborisov10650@gmail.com](mailto:aleksandrborisov10650@gmail.com),  
SPIN-код: 4294-4736, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4036-5883>

**Афанасьева Мария Александровна** [Maria A. Afanasyeva]; e-mail: [usovanastasija@gmail.com](mailto:usovanastasija@gmail.com),  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2680-6291>

**Усова Анастасия Владимировна** [Anastasia V. Usova]; e-mail: [usovanastasija@gmail.com](mailto:usovanastasija@gmail.com), SPIN-код: 9109-8782,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0625-1105>

И.В. Зеленкова<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>,  
Г.А. Каркашадзе<sup>1</sup>, С.Г. Губанова<sup>1</sup>, В.А. Ганковский<sup>1</sup>,  
А.В. Пашков<sup>1, 3</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1, 2</sup>, К.Е. Эфендиева<sup>1, 2</sup>,  
Е.В. Кайтукова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 Российского научного центра хирургии  
им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ,  
Москва, Российская Федерация

## Изучение обоняния у детей: перспективы развития

**Обоснование.** Несмотря на то, что изучение обонятельной системы все еще затруднено, выявление дизосмии перспективно для диагностики ряда заболеваний. В качестве скринингового метода могут использоваться тесты идентификации различных запахов. Однако подобные тесты разработаны и используются для взрослых. В педиатрии применение подобных методов вызывает затруднение вследствие когнитивных и языковых функций ребенка, находящихся в стадии развития. **Цель исследования** — изучить обонятельную функцию у детей с помощью идентификационного теста. **Методы.** Проведено диагностическое проспективное исследование 30 условно здоровых детей от 11 до 14 лет 11 мес, проживающих в средней полосе Российской Федерации, преимущественно в Московской агломерации. Всем детям проведено исследование обонятельной функции с помощью University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). Для контроля всем детям проведена ольфактометрия с использованием запатентованного способа оценки порогов обоняния у детей, основанного на применении различных концентраций водных растворов настойки валерианы, нашатырного спирта и уксусной кислоты. **Результаты.** При исследовании обоняния с помощью UPSIT-теста у 30% детей выявлена гипосмия, не подтвержденная в дальнейшем с помощью порогового теста. В то же время при предъявлении некоторых одорантов большинство ответов были неверными. **Заключение.** Применение у детей обонятельных тестов, разработанных для взрослых, не отражает реальное состояние ольфакторной системы. Требуется создание наборов для исследования функции обоняния специально для детской категории пациентов.

**Ключевые слова:** обоняние, ольфактометрия, идентификация, одорант

**Для цитирования:** Зеленкова И.В., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Губанова С.Г., Ганковский В.А., Пашков А.В., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Кайтукова Е.В. Изучение обоняния у детей: перспективы развития. Вестник РАМН. 2024;79(2):193–200. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12268>

193

I.V. Zelenkova<sup>1</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, G.A. Karkashadze<sup>1</sup>, S.G. Gubanova<sup>1</sup>, V.A. Gankovsky<sup>1</sup>,  
A.V. Pashkov<sup>1, 3</sup>, E.A. Vishneva<sup>1, 2</sup>, K.E. Efendieva<sup>1, 2</sup>, E.V. Kaytukova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery,  
Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University),  
Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## The Study of the Sense of Smell in Children: Development Prospects

**Background.** Despite the fact that the study of the olfactory system is still difficult, the detection of dysosmia is promising for the diagnosis of a number of diseases. As a screening method, tests for the identification of various odors can be used. However, similar tests are developed and used for adults. In pediatrics, the use of such methods causes difficulty due to the cognitive and linguistic functions of the child, which are in the stage of development. **Aim** — to study olfactory function in children using an identification test. **Methods.** A diagnostic prospective study of 30 healthy children with no complaints of decreased olfactory function, living in the middle zone of the Russian Federation, mainly in the Moscow Metropolitan area, aged 11 to 14 y.o. was held. All children underwent a study of olfactory function using the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). To control all children, olfactometry was performed using a patented method for assessing the thresholds of olfaction in children, based on the use of various concentrations of aqueous solutions of valerian tincture, ammonia and acetic acid. **Results.** In the study of sense of smell with the help of an UPSIT test, hyposmia was detected in 30% of children, which was not confirmed later with the help of a threshold test. At the same time, when presenting some odorants, most of the answers were incorrect. **Conclusions.** The use of olfactory tests developed for adults in children does not reflect the real state of the olfactory system. It is required to create kits for the study of the olfactory function specifically for the children's category of patients.

**Keywords:** sense of smell, olfactometry, identification, odorant

**For citation:** Zelenkova IV, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, Gubanova SG, Gankovsky VA, Pashkov AV, Vishneva EA, Efendieva KE, Kaytukova EV. The Study of the Sense of Smell in Children: Development Prospects. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(2):193–200. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12268>

## Обоснование

В наше время довольно хорошо изучены все сенсорные системы человека, кроме обонятельного анализатора. Обонятельная система является не только одной из самых древних, но и самой загадочной на сегодняшний день. Продвижение в этой области стало возможным примерно с 1970-х годов, когда большой шаг вперед совершило развитие биохимии и в научном поле зрения в отношении обоняния оказались вопросы изучения структуры белков и молекул. Для социальных насекомых (например, муравьев, медоносных пчел) хеморецепция, являющаяся аналогом обоняния млекопитающих, имеет важнейшее значение, обеспечивая регуляцию всех механизмов существования конкретного социума. Для большинства видов животных обонятельная функция имеет жизненно важное значение: от нее зависят поиск еды, возможность вовремя почувствовать опасность, определение особи своего вида, пригодной для спаривания, и др. Для человека обоняние не имеет такой важности, как для животных. Конечно, оно несет предупреждающую функцию относительно безопасности индивида: запах испорченной пищи, продуктов горения. Сигнал тревоги формируется в мозге на уровне рефлекса, например, доставая еду из холодильника, мы неосознанно подносим ее к носу. К природному газу, активно используемому в наших жилищах и не имеющему ни цвета, ни запаха, добавляют ароматические соединения — меркаптаны, имеющие резкий, неприятный запах, что позволяет человеку вовремя выявить утечку газовой смеси. Однако, хотя запахи выступают для людей значительной частью картины мира, тем не менее частичная и даже полная потеря обоняния не является для человека жизнеугрожающим состоянием, более того, можно отметить, что обоняние связано, как правило, с приятными впечатлениями — ароматом вкусной еды, цветов, парфюма, моря и т.д. Также немаловажно то, что мозг может «подстраивать» впечатления от запаха, например, «ароматы» несвежего белья и сыра с плесенью практически идентичны, но реакция людей на каждый из них диаметрально противоположна.

Нельзя не упомянуть, что дизосмия (нарушение обоняния) имеет определенное значение для ранней диагностики нейродегенеративных болезней взрослых, например болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера [1].

Многие ученые считают, что люди постепенно утрачивают обоняние: мы больше полагаемся на зрительные и слуховые образы, а также чаще всего видим их во сне. Потеря обонятельной функции не угрожает нашей жизни как вида, а «дефектные» гены передаются потомству по общим правилам, накапливаются и обеспечивают невосприимчивость к одному или нескольким запахам, вплоть до того, что чувствительность ко всем видам запахов может быть исключением [2].

Относительно недавно стало понятно, что обоняние работает по принципу комбинаторного кода, основываясь на базовых стимулах, подобно зрительному анализатору. Необходимо отметить, что мы имеем три зрительных базовых стимула (трихроматия), а обонятельных — около 300. Возможно, обонятельный анализатор человека «слишком» сложен в эволюционном смысле, а потому постепенно упрощается. Избирательная аносмия (отсутствие обоняния), как правило, не замечается человеком из-за большого количества рецепторов. Тем не менее, соседние рецепторы могут послать в мозг человека некий сигнал, который будет близко или отдаленно напоминать данный одорант.

Необходимо отметить, что работ, позволяющих определить, как чувствуют запах люди с аносмией и без нее, пока не проводилось из-за высокой субъективности получения данных. Паоло Пелоси, профессор химии, изучающий обоняние, автор более 150 научных публикаций, приводит в пример курьезный эпизод, случившийся в химической лаборатории. Один из молодых сотрудников проводил опыты с изовалериановой кислотой, имеющей запах деликатесного сыра или нечистых носков. Вся лаборатория пропахла скверным запахом, коллеги стали высказывать мнение, что работы ведутся с нарушением правил техники безопасности. На это молодой ученый ответил, что вместо какого-то дурного запаха ощущает легкий фруктовый аромат. Этот эпизод условно считается отправной точкой изучения теории избирательной аноσμии [2].

Несмотря на открытие американских ученых Линды Бак и Ричарда Аксела, получивших Нобелевскую премию 2004 г. за раскрытие механизмов распознавания и запоминания запахов, до сих пор нет ясности, каким образом обоняние воздействует на человеческие эмоции, вызывает мыслеобразы, может менять настроение.

Особое значение обонятельная функция имеет как для новорожденных детей, так и для связи мать—ребенок. Ребенка сразу после рождения прикладывают к груди роженицы, что в дальнейшем приводит к безошибочному узнаванию именно своей матери [3]. Американскими учеными была проведена работа, доказывающая, что запах, воспринимаемый во время эмоционально значимого события, обретает значение этого события. Во время столкновения с этим запахом в дальнейшем возникают эмоции, полученные при первоначальном воздействии, что определяет поведенческие реакции. Детям 5–6 лет давали заведомо нерешаемую когнитивную задачу: необходимо было провести маленькую куклу по лабиринту, в котором не было выхода. Невозможность найти решение задачи создавало ощущение неудачи. При этом воздух в комнате был одорирован определенным ароматом. Далее всем детям давалось другое когнитивное задание, при этом они были поделены на три группы: первая выполняла второе задание в комнате без запаха, вторая — в комнате с уже известным одорантом, третья — в комнате с другим запахом. Было показано, что дети в комнате с известным одорантом выполняли второе задание хуже, чем дети из других комнат, при этом результаты детей из первой и третьей комнат не различались [4].

Исследование обонятельной функции до сих пор представляет для ученых значительные трудности. Условно имеющиеся методы исследования разделяют на субъективные (психофизические) и объективные (электрофизические), ни один из которых пока нельзя признать достоверным на 100%. Психофизические методы основаны на идентификации одорантов, предъявляемых пациенту, и/или определении порога чувствительности при предъявлении различных концентраций летучего вещества (University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test, Sniffin' Sticks) [5]. Объективные (электрофизические) методы исследования включают регистрацию обонятельных вызванных потенциалов, состоящих из записи и дальнейшей оценки электроэнцефалограммы после интраназального введения одоранта. Недостатки этого метода исследования: принудительная подача одоранта в полость носа (впрыскивание, в то время как физиологичным является вдох); затруднение синхронизации между подачей обонятельного сигнала и регистрацией

ответа коры головного мозга; невозможность установить, сколько молекул летучего вещества свяжется с обонятельными рецепторами.

В России использовались ольфактометрические скрининг-тесты зарубежного производства, так как их наличие необходимо для получения лицензии на работу кабинета врача-невролога. Общим недостатком этих тестовых систем, ограничивающим их применение, является то, что часто запахи, используемые для идентификации в одной стране, не знакомы жителям другой страны (например, запах сыра Чеддер, базилика, пищи) [6]. Считается, что такие тесты обладают высокой специфичностью и чувствительностью [7, 8]. Следует отметить, что идентификация запаха напрямую связана с уровнями когнитивного и лингвистического развития, находящимися у детей все еще в стадии формирования, поэтому результаты идентификации запахов не всегда отражают реальную картину состояния функции обоняния. Отдельной проблемой выступают популяционные, культурные и языковые различия, которые не позволяют рассчитывать на адекватное применение разработанных, например, в Северной Америке методов тестирования обонятельных идентификационных способностей в других странах [9]. Однако производители тестов работают над этой проблемой, имеют тесты, адаптированные для жителей Европы и Бразилии. В России широкомасштабных исследований с помощью подобных тестов пока не проводилось в связи с отсутствием сертификации большинства из них. Исследование идентификации обонятельной функции является не полным и может относиться к скрининговым методам выявления дизосмии.

Более высокой достоверностью обладает исследование порогов обоняния с помощью водных растворов настойки валерианы, уксусной кислоты, нашатырного спирта в эффективных и пригодных для детей разведениях согласно запатентованной нами методике [9].

Во время пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, когда дизосмия сопровождала клинические проявления болезни, возникли всплеск интереса к обонятельной функции и инициация работ по ее изучению, что, в свою очередь, повлекло повышение цены и дефицит ольфактометрических тестов.

**Цель исследования** — изучить обонятельную функцию у детей с помощью ранее известного идентификационного теста.

## Методы

### Дизайн исследования

Проведено диагностическое проспективное исследование с участием 30 условно здоровых детей, проживающих в средней полосе Российской Федерации, преимущественно в Московской агломерации.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** дети в возрасте от 11 лет до 14 лет 11 мес, не имеющие жалоб на снижение обоняния, с сохраненной интеллектуальной функцией, без острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей. До начала исследования проанализирован подробный анамнез в отношении наследственных заболеваний, дети были осмотрены оториноларингологом и педиатром для исключения острой и хронической патологии верхних дыхательных путей. Всем обследуемым проведена оценка интеллектуальной сферы по Векслеру для исключения ее нарушений.

### Критерии не включения:

- острые заболевания верхних дыхательных путей;
- хронические болезни верхних дыхательных путей как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии;
- неопластические процессы в области головы и шеи;
- жалобы на изменение обонятельной функции;
- нарушения интеллектуальной сферы;
- отягощенный наследственный анамнез.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе консультативно-диагностического центра для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва) в 2021 г.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Изучена обонятельная функция у детей с помощью теста идентификации одорантов (запахов).

**Методы регистрации исходов.** Всем детям проведено исследование обонятельной функции с помощью University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). Полный тест составляет четыре буклета с 10 различными летучими веществами каждый. В нашем распоряжении имелся укороченный вариант, содержащий 12 микроинкапсулированных одорантов, размещенных на бумажном носителе. Для получения запаха необходимо кончиком карандаша поцарапать область с нанесенным веществом. В каждом случае предлагается принудительный выбор названия одного запаха из четырех предложенных вариантов. К тестовому буклету прилагается трафарет с правильными ответами, выражающимися в баллах (рис. 1).



Рис. 1. Образец буклета для проведения обонятельного теста (перевод дистрибьюторов)

По числу правильных ответов можно дифференцировать степень обонятельного дефицита: 9–12 баллов оцениваются как нормосмия; 6–8 — как гипосмия; менее 6 баллов — как анозмия.

Для контроля всем детям проведена ольфактометрия с использованием запатентованного способа оценки порогов обоняния у детей, основанного на применении различных концентраций водных растворов настойки валерианы, нашатырного спирта и уксусной кислоты [9]. Набор включает определенное количество пробирок с раствором одоранта различной концентрации. При получении обонятельного ощущения пациентом от одоранта определенной концентрации для уточнения предлагается сравнить запах с неодорантом (дистиллированной водой) [9].

### Этическая экспертиза

Исследование в рамках научно-исследовательской работы одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 141 от 28 февраля 2020 г.) при утверждении плана научных работ научно-техническим советом ЦКБ РАН\*. Включение в исследование проводили при получении подписанного информированного добровольного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка либо от ребенка, достигшего возраста 15 лет. При формировании базы исследования данные участвовавших пациентов были деперсонализированы.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Объем выборки предварительно не рассчитывался и был ограничен количеством идентификационных тестов.

**Методы статистического анализа данных.** Анализ данных проведен с использованием программы Excel из пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала количество и долю пациентов в соответствующих группах, для количественных показателей вычислены минимум, максимум, средние значения и стандартные отклонения.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Участниками исследования являлись 30 детей в возрасте от 11 до 14 лет 11 мес, не имеющие жалоб на снижение обонятельной функции.

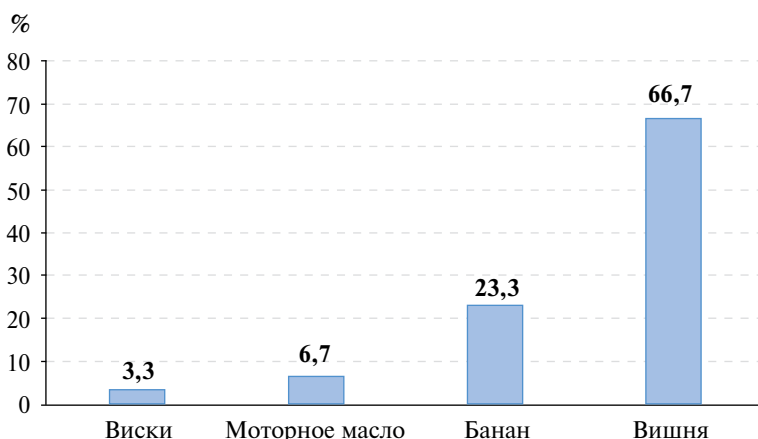


Рис. 3. Ответы на предъявление одоранта «банан», %

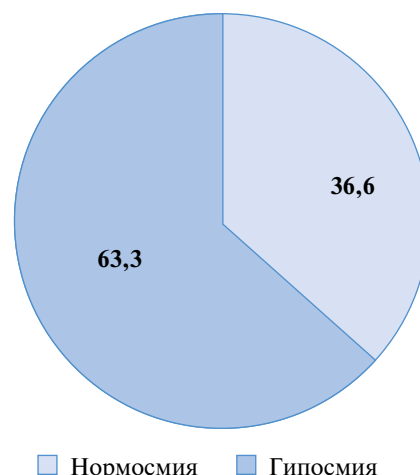


Рис. 2. Результаты ольфактометрии с помощью UPSIT-теста, %

### Основные результаты исследования

При исследовании обонятельной функции с помощью UPSIT-теста 19 детей показали результат 9–12 баллов, что соответствует нормосмии. В то же время почти 37% обследуемых получили более низкие баллы (7–8) (рис. 2). Также необходимо отметить, что менее 7 баллов не получил ни один из пациентов, что свидетельствует о том, что анозмия не выявлена.

В то же время при проведении ольфактометрии с помощью порогового метода снижение функции обоняния не выявлено ни у одного пациента.

Во время проведения исследования с помощью UPSIT-теста при предъявлении для идентификации запахов корицы, мыла, лука, шоколада, бензина и растворителя получено 86–100% правильных ответов.

При обработке полученных результатов нами выявлено несколько особенностей. Например, при предъявлении одоранта «банан» более 66% детей дали ответ «вишня», а правильный ответ получен только от 23,3% пациентов (рис. 3). При этом нет никаких сомнений, что в нашем регионе дети точно знакомы с этими запахами и, следовательно, должны их различать.

При предъявлении одоранта «лимон» правильный ответ получен менее чем от половины испытуемых, в то время как более 30% детей ответили «роза», более 20% детей почувствовали запах моторного масла (рис. 4). Необходимо отметить, что ароматы лимона и розы, скорее всего, более знакомы городским детям, чем моторное масло.

\* В настоящее время — ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

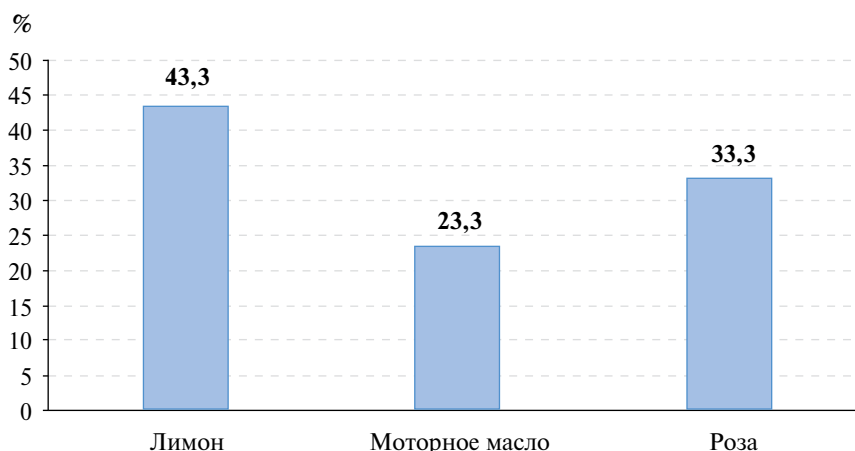


Рис. 4. Ответы на предъявление одоранта «лимон», %

В разделе, где был предложен запах «ананас», правильных ответов было всего 30%, а более 50% пациентов выбрали вариант «лук» (рис. 5). Оба запаха хорошо знакомы большинству обследуемых. Удивительным в данном случае является то, что почти 17% детей дали ответ «виски». При этом интересен тот факт, что при предъявлении одоранта «лук» почти 100% пациентов ответили правильно.

При предъявлении одоранта «скипидар» почти 70% пациентов ответили правильно, однако треть детей выбрала вариант «мыло» (рис. 6). Необходимо уточнить, что скипидар в современных условиях не является повсеместно известным детям веществом.

При анализе числа пациентов, давших неправильные ответы при предъявлении перечисленных выше одорантов, выявлено, что одновременно в двух запахах ошиблось 18 (60%) детей, в трех — 11 (36,7%), в четырех — 5 (16,7%) из 30 обследуемых (рис. 7).

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

При исследовании обоняния у 30 здоровых детей, не имеющих жалоб на снижение чувствительности к запахам, с помощью UPSIT-теста более 30% пациентов получили менее 9 баллов, что соответствует гипосмии. Возможно, человеческое обоняние действительно эволюционирует в сторону аносмии или UPSIT-тест, соз-

данный в 1980-х годах, перестал отвечать современным ольфакторным требованиям.

При предъявлении некоторых одорантов менее 50% пациентов дали верный ответ (например, при идентификации запахов ананаса, лимона, банана). Учитывая, что подавляющему большинству детей нашего региона эти запахи знакомы, можно предположить, что неверная идентификация связана с неправильным подбором вариантов выбора (предлагаются запахи, более приятные или интересные для детей). Возможно, большое количество неправильных ответов связано с химическими свойствами одорантов, нанесенных на тестовую полоску, не вполне соответствующих заданному запаху. Также у детей могут быть пока не известные особенности восприятия того или иного одоранта.

Как вариант ответа, в тест входят названия таких малознакомых детям запахов, как «виски», «скипидар», «моторное масло», «дым сигарет», «черный перец», «древесина» и др. Использование подобных одорантов недопустимо в педиатрии.

При проведении ольфактометрии с помощью запатентованного способа оценки порогов обоняния у детей гипосмия не подтверждена.

### Обсуждение основного результата исследования

Исследование обонятельной функции и в наше время все еще затруднено, особенно у детей. До сих пор это задача со многими неизвестными. Имеющиеся в нашем арсенале методы оценки обоняния пока не обладают

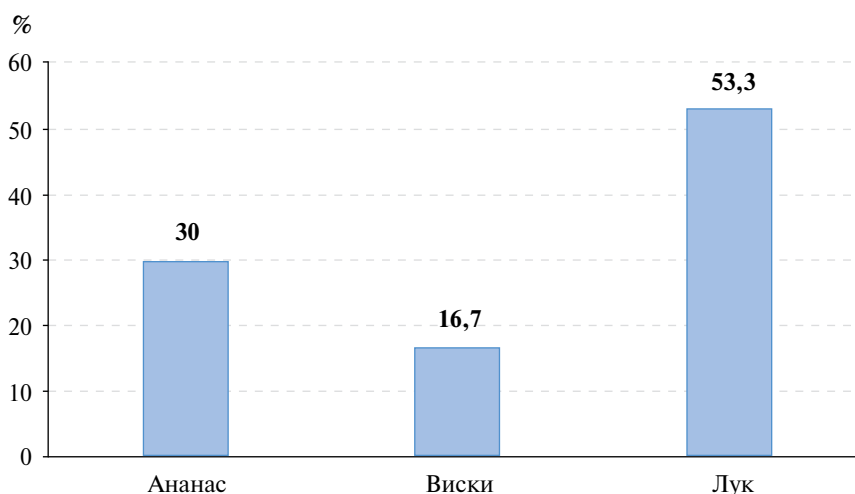


Рис. 5. Ответы на предъявление одоранта «ананас», %

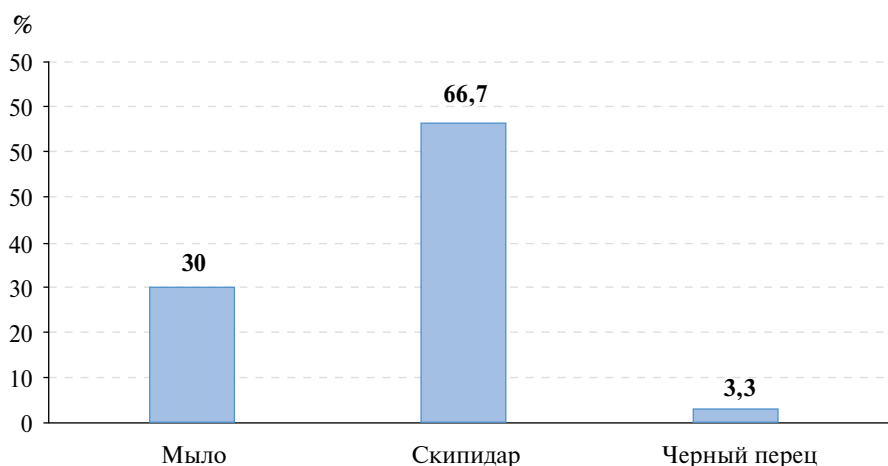


Рис. 6. Ответы на предъявление одоранта «скипидар», %

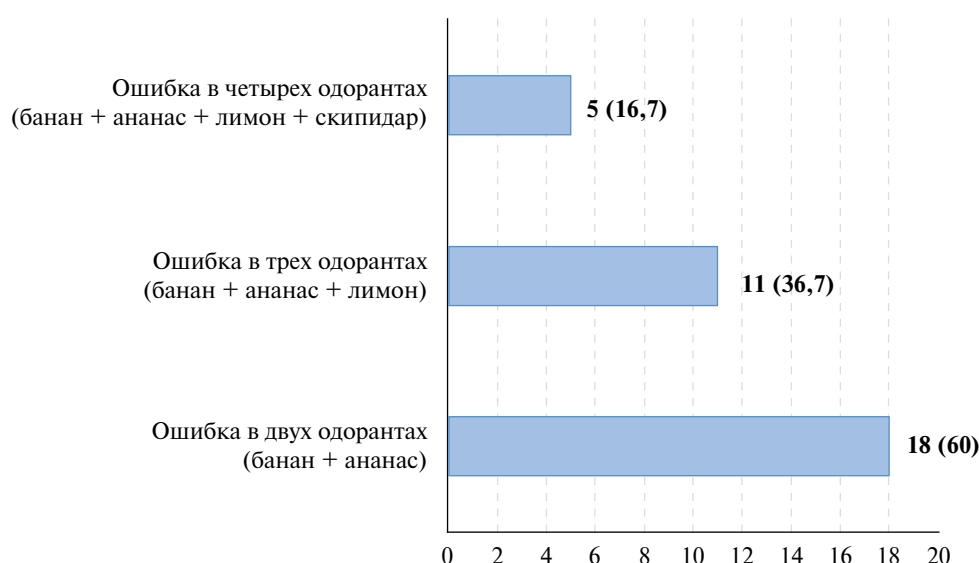


Рис. 7. Число детей, неправильно идентифицировавших запахи банана, ананаса, лимона и скипидара, n (%)

высокой степенью достоверности и тем более не адаптированы для детей.

Необходимость скрининга ольфактометрической функции подтверждается последней пандемией, вызванной инфекцией коронавируса нового типа, когда нарушение обоняния стало одним из предикторов заболевания. Дети, конечно, практически не пострадали от COVID-19, однако нельзя забывать о других болезнях (острых и хронических заболеваниях носа, опухолях головного мозга, других инфекционных и неинфекционных патологических процессах), когда дизосмия может выступать одним из важных симптомов.

Существуют скрининговые методы ольфактометрии только для взрослых, поэтому необходима разработка методов, пригодных для использования в педиатрии. Также имеет значение довольно высокая стоимость набора пахучих веществ для ольфактометрии, в том числе использованного в нашей работе.

Метод определения порогов обоняния экономически более выгоден по сравнению с идентификационными тестами, но в то же время более трудоемкий и не подходит для рутинного использования.

Из всего вышеизложенного можно сделать вывод о необходимости отечественных масштабных исследований в области обоняния. По нашему мнению, помимо врачей в научных разработках, касающихся обоняния,

желательно участие химиков, физиков, физиологов и других ученых. Необходима разработка скрининг-тестов, которые соответствуют когнитивному развитию детей разных возрастных групп и которые не должны содержать «взрослых» запахов (например, «виски»). Также следует учитывать региональные и демографические различия.

### Ограничения исследования

В связи с большими трудностями закупки набора пахучих веществ для исследования ольфакторной функции вследствие повышенного интереса к нарушению обоняния во время пандемии COVID-19, а также высокой стоимостью теста дальнейшее исследование не проводилось.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования у детей выявлены недостатки идентификационного теста, разработанного для взрослых, а именно слабо узнаваемые в педиатрической практике запахи. Однако малоизученность обоняния, в том числе при различных патологических состояниях у детей, диктует необходимость разработки и создания идентификационных тестов для конкретных целевых групп.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены за счет средств и в рамках выполнения государственного задания ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», учредитель — Министерство науки и высшего образования РФ.

**Конфликт интересов.** Все авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** И.В. Зеленкова — сбор данных, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов, написание текста рукописи; Л.С. Намазова-Баранова — научное руковод-

ство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов; Г.А. Каркашадзе — поиск источников литературы по теме статьи, их анализ; С.Г. Губанова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи; В.А. Ганковский — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи; А.В. Пашков — обзор и подбор публикаций по теме статьи; Е.А. Вишнева — поиск источников литературы по теме статьи, их анализ; К.Е. Эфендиева — поиск источников литературы по теме статьи, их анализ; Е.В. Кайтукова — поиск источников литературы по теме статьи, их анализ. Все авторы статьи внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пелоси П. *Обоняние: увлекательное погружение в науку о запахах*: пер. с англ. — М.: КоЛибри, 2020. — 303 с. [Pelosi P. *On the Scent: A journey through the science of smell*: trans. from English. Moscow; 2020. 303 p. (In Russ.)]
2. Морозова С.В., Савватеева Д.М., Тимурзиева А.Б. Обонятельные расстройства у пациентов с психическими заболеваниями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2014. — Т. 114. — № 7. — С. 73–78. [Morozova SV, Savvateeva DM, Timurzieva AB. Olfactory disorders in patients with psychiatric diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(7):73–78. (In Russ.)]
3. Schaaf B, Saxton TK, Loos H, et al. Olfaction scaffolds the developing human from neonate to adolescent and beyond. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2020;375(1800):20190261. doi: <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0261>
4. Epple G, Herz RS. Ambient odors associated to failure influence cognitive performance in children. *Dev Psychobiol*. 1999;35(2):103–107. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2302\(199909\)35:2<103::aid-dev3>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2302(199909)35:2<103::aid-dev3>3.0.co;2-4)
5. Вахрушев С.Г., Смбалян А.С., Корнева Ю.С. Диагностика функции обоняния у пациентов с хроническим риносинуситом: обзор литературы // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2022. — № 4. — С. 22–27. [Vakhruшев SG, Smbatyan AS, Korneva YS. Diagnosis of the olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis: a literature review. *Siberian Medical Review*. 2022;4:22–27. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-4-22-27>
6. Лопатин А.С. Современные методы исследования обонятельного анализатора. Динамика функции обоняния у пациентов с полипозным риносинуситом // *Consilium Medicum*. — 2014. — Т. 16. — № 3. — С. 55–59. [Lopatin AS. Sovremennye metody issledovaniya obonyatel'nogo analizatora. *Dinamika funktsii obonyaniya u patsientov s polipoznym rinosinusitom*. *Consilium Medicum*. 2014;16(3):55–59. (In Russ.)] Available from: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94051>
7. Joseph T, Auger SD, Peress L, et al. Screening performance of abbreviated versions of the UPSIT smell test. *J Neurol*. 2019;266(8):1897–1906. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09340-x>
8. Чурюкина Э.В., Уханова О.П. Современные лечебно-диагностические инструменты оценки назальной функции и нарушений обоняния у пациентов с аллергическим ринитом. Алгоритм комплексной терапии // *РМЖ*. — 2020. — № 12. — С. 56–60. [Churyukina EV, Ukanova OP. Modern medical and diagnostic tools for assessing nasal function and olfactory disorders in patients with allergic rhinitis. Complex therapy algorithm. *RMJ*. 2020;12:56–60. (In Russ.)]
9. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Патент № 2770290 С1 Российская Федерация, МПК А01В 5/08, G01N 33/497, A61J 1/06. Способ оценки порога обоняния у детей: № 2021118701: заявл. 28.06.2021: опубл. 15.04.2022; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Центральная клиническая больница Российской академии наук. [Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, i dr. Patent No. 2770290 C1 Rossijskaya Federaciya, MPK A01B 5/08, G01N 33/497, A61J 1/06. Sposob ocenki poroga obonyaniya u detej: No. 2021118701: zayavl. 28.06.2021: opubl. 15.04.2022; zayavitel' Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe nauchnoe uchrezhdenie Central'naya klinicheskaya bol'nica Rossijskoj akademii nauk. (In Russ.)]

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Зеленкова Ирина Валерьевна**, к.м.н. [Irina V. Zelenkova, MD, PhD]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10/1 Fotievoi str., 119333, Moscow, Russia]; e-mail: izelen@mail.ru, SPIN-код: 8275-0163, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6158-9064>

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla 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>

**Каркашадзе Георгий Арчилович**, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; e-mail: karkaga@mail.ru, SPIN-код: 6248-0970, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

**Губанова Светлана Геннадьевна**, к.м.н. [Svetlana G. Gubanov, MD, PhD]; e-mail: svetlanagub@gmail.com, SPIN-код: 9275-0163, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7649-5933>

**Ганковский Виктор Анатольевич**, к.м.н. [Viktor A. Gankovskiy, MD, PhD]; e-mail: s.slom2012@yandex.ru, SPIN-код: 2745-7739, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4962-6998>

**Пашков Александр Владимирович**, д.м.н. [*Alexander V. Pashkov*, MD, PhD]; e-mail: avpashkov.mail@gmail.com, SPIN-код: 2779-8496, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

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

**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>

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