

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

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



3

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

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

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

Учредители:

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

РИНЦ:

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

SCOPUS:

- CiteScore 2022 — 1.0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

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

Ответственный секретарь: И.А. Склиник

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

Зарубежные члены редакционной коллегии:

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

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

2024/том 79/№3

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Тираж 1000 экз. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

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

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

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

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

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

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

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

Founders:

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

SCOPUS:

- CiteScore 2022 — 1,0 (Q3)
- SJR 2022 — 0,138 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

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

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

Editorial secretary: I.A. Sklyanik

Editorial board:

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

Editorial council:

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

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

2024/ 79 (3)

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

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

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

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

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

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

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

Printed at LLC United Printing Complex

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ***Я.А. Орлова, Е.Д. Сорокин, З.Ш. Павлова, А.Г. Плисюк,
А.А. Камалов*Связь уровня эстрадиола с сердечно-
сосудистыми осложнениями у мужчин по данным
систематического обзора

205

**CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR
SURGERY: CURRENT ISSUES***Ia.A. Orlova, E.D. Sorokin, Z.Sh. Pavlova, A.G. Plisyuk,
A.A. Kamalov*Estradiol Level as a Risk Factor
for Cardiovascular Endpoints in Men:
A Systematic Review**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИ***О.П. Ковтун, В.В. Базарный, О.В. Корякина,
М.А. Копенкин*Клиническая ценность определения
фактора стромальных клеток (SDF-1)
при химиоиндуцированной периферической
полиневропатии у пациентов с гемобластомами
(результаты проспективного когортного
исследования)

216

**ONCOLOGY:
CURRENT ISSUES***O.P. Kovtun, V.V. Bazarnyi, O.V. Koryakina,
M.A. Kopenkin*Clinical Value of Stromal
Cell Factor (Sdf-1) Determination
in Chemotherapy-Induced Peripheral
Polyneuropathy in Patients with Hematological
Malignancies (Results of a Prospective
Cohort Study)

203

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ***О.Б. Гордеева, Л.С. Намазова-Баранова,
А.В. Доброток, Н.Л. Алешенко*Исследование агрегационной функции
тромбоцитов у детей, перенесших COVID-19.
Первые результаты одномоментного
проспективного исследования

223

**PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES***O.B. Gordeeva, L.S. Namazova-Baranova,
A.V. Dobrotok, N.L. Aleshchenko*Study of Platelet
Aggregation Function
in Children Undergoing COVID-19.
Initial Results*Е.С. Скворцова, Н.П. Лушкина*Алкоголь и подростки.
Основные тенденции потребления алкоголя
подростками в начале XXI в.

234

*E.S. Skvortsova, N.P. Lushkina*Alcohol and Teenagers. The Main Trends
in Alcohol Consumption by Adolescents at the
Beginning of the XXI Century*С.В. Виссарионов, Н.О. Хусаинов, Д.Н. Кокушин,
А.Н. Филиппова, М.С. Асадулаев*Анализ факторов риска развития синдрома верхней
брыжеечной артерии при хирургической коррекции
деформаций позвоночника у детей

244

*S.V. Vissarionov, N.O. Khusainov, D.N. Kokushin,
A.N. Filippova, M.S. Asadulaev*Analysis of Risk Factors for Development of Superior
Mesenteric Artery Syndrome in Surgical Treatment
of Spine Deformities in Children**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ***Н.Л. Шимановский, В.А. Судаков, В.В. Береговых*
Роль искусственного интеллекта в снижении риска
развития побочных реакций при множественных
лекарственных взаимодействиях

250

**PHARMACOLOGY AND PHARMACY:
CURRENT ISSUES***N.L. Shimanovsky, V.A. Sudakov, V.V. Beregovykh*The Role of Artificial Intelligence
in Reducing the Risk of Adverse Reactions
in Multiple Drug Interactions*В.Е. Новиков, О.С. Левченкова*Возможности фармакологической регуляции
HIF для коррекции опосредованных ими
патологических состояний в клинической практике

261

*V.E. Novikov, O.S. Levchenkova*Pharmacological Regulation Possibilities
of HIF for It's Mediated Pathologies in Clinical
Practice

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

*Е.В. Крюков, О.М. Лесняк, Д.С. Аганов,
М.М. Топорков, Д.В. Овчинников, А.А. Семенов,
Д.Ю. Анохин, Н.Н. Комаров*

Обеспеченность витамином D и ее связь с показателями физического развития и состоянием костной ткани у курсантов военного высшего учебного заведения

271**ENDOCRINOLOGY:
CURRENT ISSUES**

*E.V. Kryukov, O.M. Lesnyak, D.S. Aganov,
M.M. Toporkov, D.V. Ovchinnikov, A.A. Semenov,
D.Yu. Anokhin, N.N. Komarov*

Vitamin D Sufficiency and Its Relationship with Indicators of Physical Development and the State of Bone Tissue in Cadets of a Military Higher Educational Institution

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

Н.И. Брико, Е.Д. Савилов

Периодизация истории эпидемиологии и становление междисциплинарного этапа в развитии этой профилактической дисциплины

281**EPIDEMIOLOGY:
CURRENT ISSUES**

N.I. Briko, E.D. Savilov

Periodization of the History of Epidemiology and the Formation of an Interdisciplinary Stage in the Development of This Preventive Discipline

Я.А. Орлова^{1,2}, Е.Д. Сорокин²,
З.Ш. Павлова¹, А.Г. Плисюк^{1,2}, А.А. Камалов^{1,2}

¹Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Связь уровня эстрадиола с сердечно-сосудистыми осложнениями у мужчин по данным систематического обзора

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) определяют более высокую смертность мужчин среднего и пожилого возраста по сравнению с женщинами. Действие половых гормонов на сердечно-сосудистую систему является наиболее вероятным механизмом этих различий. При этом роль эстрадиола в патофизиологии ССЗ до сих пор не определена. Проведен экстенсивный поиск публикаций в системе MedLine (1961 — июль 2023 г.) с использованием ключевых слов «эстрадиол», «сердечно-сосудистые заболевания», «мужчины», «люди». Методы синтеза не использовались. 24 публикации соответствовали критериям поиска. В 10 исследованиях не было обнаружено связи между уровнями половых гормонов и конечными событиями. В 7 исследованиях найдена ассоциация тестостерона с конечными точками, но не было получено значимых результатов по эстрадиолу. Было выявлено 7 исследований, в которых найдена ассоциация эстрадиола с конечными точками. На различия в опубликованных результатах значимо влияли возраст пациентов, метод определения эстрадиола, дизайн исследования, его длительность и конечные точки. Более 40% опубликованных работ, в которых изучалась ассоциация уровня эстрадиола со смертностью, выявило наличие такой связи. Однако гетерогенность опубликованных данных не позволяет сделать окончательные выводы о влиянии уровня эстрадиола на сердечно-сосудистые риски в мужской популяции в целом. Проведенный нами анализ показывает, что с наибольшей вероятностью уровень эстрадиола может быть ассоциирован с риском развития болезней системы кровообращения у белых мужчин молодого и среднего возраста.

Ключевые слова: эстрогены, сердечно-сосудистый риск, мужчины

Для цитирования: Орлова Я.А., Сорокин Е.Д., Павлова З.Ш., Плисюк А.Г., Камалов А.А. Связь уровня эстрадиола с сердечно-сосудистыми осложнениями у мужчин по данным систематического обзора. Вестник РАМН. 2024;79(3):205–215. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17954>

205

Обоснование

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности населения в развитых странах мира. В Российской Федерации эта проблема особенно актуальна. За 2021 г. от болезней системы кровообращения в трудоспособном возрасте

умерло 270,8 мужчины на 100 тыс. населения против 59,0 женщины [1]. Существенные половые различия в заболеваемости ССЗ между мужчинами и женщинами определяются рядом механизмов, одним из которых выступает функционирование системы половых гормонов.

Эстрадиол хорошо известен как «защитный» гормон у женщин. Однако в отношении его влияния на риск

Ia.A. Orlova^{1,2}, E.D. Sorokin², Z.Sh. Pavlova¹, A.G. Plisyuk^{1,2}, A.A. Kamalov^{1,2}

¹Medical Scientific-Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Estradiol Level as a Risk Factor for Cardiovascular Endpoints in Men: A Systematic Review

Cardiovascular disease is a major cause of higher mortality of middle-aged and elderly males in comparison to women. Sex hormones action on cardiovascular system is the most likely explanation of this differences. Nevertheless, estradiol and cardiovascular disease relationship is still unclear. The authors conducted a systematic review to identify the association of endogenous estradiol with cardiovascular endpoints in men. Articles were identified by a MedLine search (1961 — July 2023) and citation tracking. No evidence synthesis was conducted. 24 eligible articles were found. In 10 studies no association of sex hormones and endpoints was found. In 7 studies there was an association of testosterone and endpoints, but no significant results for estradiol. 7 studies have reported significant association of estradiol and cardiovascular endpoints. Inconsistency in evidence is significantly influenced by differences between studies in patient age, follow-up, researched endpoints and quality of estradiol essay. Over 40% of published studies, that researched the association of estradiol and death, found such a link. However, existing body of literature is largely heterogenous and doesn't provide definite evidence for a pronounced net effect of estradiol on cardiovascular health in general men population. The present systematic review hints, that endogenous estradiol could be linked with cardiovascular risks in white men of young and middle age.

Keywords: estrogens, cardiovascular risk, men

For citation: Orlova IaA, Sorokin ED, Pavlova ZSh, Plisyuk AG, Kamalov AA. Estradiol Level as a Risk Factor for Cardiovascular Endpoints in Men: A Systematic Review. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(3):205–215. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17954>

развития и прогрессирования ССЗ у мужчин имеются противоречивые данные. Целый ряд описанных механизмов позволяет предполагать, что эстрогены могут быть вовлечены в патологические процессы развития ССЗ. Повышенный уровень эстрогена у мужчин ассоциирован с более высоким уровнем хронического воспаления [2]. Полиморфизм одного нуклеотида в альфа-рецепторе эстрогена (ER α) влияет на регуляцию артериального давления у мужчин, но не у женщин [3]. Эстроген изменяет осмотическую регуляцию вазопрессина, что может привести к задержке жидкости и способствовать повышению артериального давления [4]. В ранних работах показано, что экзогенный эстрадиол при использовании для лечения мужчин с инфарктом миокарда приводил к увеличению риска атеротромбозов и повышал смертность этой категории пациентов [5]. Терапия эстрогенами в высоких дозах мужчин с раком простаты также приводила к повышению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6]. Эти и другие данные определяют актуальность исследований роли половых гормонов в развитии и прогрессировании ССЗ. Однако, несмотря на рост количества публикаций, посвященных этой теме, связь между уровнем эстрадиола и риском развития ССЗ у мужчин до сих пор не определена.

Таким образом, **цель исследования** — изучение связи уровня эстрадиола с сердечно-сосудистыми исходами у мужчин по данным систематического обзора публикаций.

Методы анализа литературы

Проведен систематический обзор согласно рекомендациям PRISMA 2020 [7].

В анализ включались публикации, содержащие результаты исследований:

- являющихся наблюдательными когортными и/или имеющими дизайн «случай—контроль»;
- проведенных на общей популяции, включающей мужчин;
- представляющих данные об уровне общего эстрадиола в крови при включении в исследование;
- представляющих данные об исходах в виде ССЗ, острого инфаркта миокарда (ОИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистой или общей смертности.

Из анализа были исключены публикации исследований половых гормонов на когортах пациентов с уже имеющимися ССЗ, сахарным диабетом, другими хроническими заболеваниями, а также статьи, в тексте которых отсутствовала информация об исходах.

При использовании в нескольких статьях одной когорты выбиралась публикация с наиболее релевантными исходами.

Потенциально подходящие статьи были отобраны путем поиска литературы в системе MedLine. Поиск осуществлялся с использованием поисковых тегов Medical Subject Headings: «эстрадиол» (“estradiol”), «сердечно-сосудистые заболевания» (“cardiovascular diseases”) и фильтров «мужчины» (“Male”), «люди» (“Humans”). Поиск был ограничен публикациями с 1 января 1961 по 1 августа 2023 г. Дополнительные исследования отобраны с помощью анализа библиографии и отслеживания цитат. Поиск ограничен англоязычными статьями.

Два исследователя независимо и отдельно друг от друга в ручном режиме проводили оценку исследований на критерии включения в обзор и анализ библиографии для поиска дополнительных исследований. Мы не использовали инструменты автоматизации для отбора статей.

Два исследователя независимо проводили сбор данных из текста отобранных научных работ. Дополнительный сбор и подтверждение данных с помощью корреспонденции с авторами работ не проводились.

Для обзора собирались следующие данные из исследований:

- название, авторы, год публикации;
- название когорты исследования;
- географические характеристики популяции исследования;
- этнические характеристики популяции исследования;
- социальные характеристики когорты (общая популяция или др.);
- даты первичного забора анализов крови для анализа;
- дизайн исследования (когортное, случай—контроль и др.);
- средний возраст пациентов на момент забора анализов;
- средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов на момент забора анализов;
- периоды наблюдения;
- исходы исследования (ССЗ, ОИМ, ИБС, ОНМК, сердечно-сосудистая или общая смертность);
- размер когорты, количество мужчин;
- метод измерения эстрадиола (радиоиммунный анализ, иммуноферментный анализ, масс-спектрометрия);
- данные о связи уровня эстрадиола и исходов;
- данные о связи уровня тестостерона и исходов.

При отсутствии результатов анализов на эстрадиол или тестостерон у части пациентов в качестве размера когорты выведено количество мужчин с анализами на эстрадиол. При наличии нескольких точек вторичного наблюдения в исследовании в результаты выведены точки с ненулевыми результатами и указан период наблюдения. При отсутствии информации о средних показателях переменной в тексте исследования в результаты выведен диапазон значений.

В обзор были включены все подходящие критериям статьи без исключений, даже если основными результатом статьи не были перечисленные исходы. Методы синтеза информации не использовались.

Результаты анализа литературы

В анализ было включено 24 статьи из 37 подходящих по критериям при электронном поиске (табл. 1–3). На рис. 1 представлена схема формирования группы публикаций для анализа.

Исключенные из обзора исследования

Шесть статей было исключено по характеристикам когорты. Это, в частности, исследования, включавшие пациентов с сахарным диабетом [8], с ИБС [9, 10], перенесших геморрагический ОНМК [11], пациентов с клинически значимым стенозом сонных артерий [12], мужчин с хронической сердечной недостаточностью [13].

Четыре статьи исключены по характеристикам исходов, к которых конечными точками исследования были развитие абдоминального ожирения [14], заболевания периферических артерий [15], тромбоэмболические осложнения [16] и развитие фибрилляции предсердий [17].

Таблица 1. Исследования, в которых нет связи между эстрадиолом и тестостероном и исходами

Исследование — автор, год публикации	Когорта, география, характеристики когорты, дата забора анализов	Дизайн исследования	Возраст пациентов, лет	ИМТ	Длительность наблюдения, лет	Исходы	Размер когорты (N мужчин)	Метод измерения эстрадиола	Связь эстрадиола с исходом	Связь тестостерона с исходом
Heller [23], 1983	UK HD PR, Великобритания, рабочие фабрик, 1971–1973	Случай–контроль	46–77	25,46	5–6	ИБС	295	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Sauley [24], 1987	MRFIT, США, общая популяция, 1973–1976	Случай–контроль	48	27,85	6–8	ОИМ	326	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Barrett-Connor [25], 1988,	RV, Южная Калифорния, общая популяция, 1972–1974	Когортное	40–79	—	12	ССС	872	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Winkel [26], 1989,	ССHS, Копенгаген, общая популяция, 1975	Случай–контроль	63	26,00	5	ОИМ	1107	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Не измерялся
Sontoreggi [27], 1990	BLSA, Балтимор, общая популяция, 1958–...	Случай–контроль	62,9	25,21	9,5	ИБС	170	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Yarnell [28], 1993	CPS, Южный Уэльс, общая популяция, 1979–1983	Когортное	52	25,9	5	ИБС	2161	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Mikulec [29], 2004	NHLBI, Массачусетс, Калифорния, Индиана, близнецы, 1969–1973	Когортное	61,5	26,5	20	ИБС	538	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи
Nilsson [30], 2009	GENDER, Швеция, разнополые близнецы, 1995	Когортное	76	—	8	ССЗ, общая смертность	230	Иммуноферментный анализ	Нет связи	Нет связи
Chan [19], 2016	BHS, Западная Австралия, общая популяция, 1994–1995	Когортное	50,3	26,42	14,9	ССЗ, ССС, общая смертность	1804	Масс-спектрометрия	Нет связи	Нет связи
Glisic [31], 2017	ERGO, Роттердам, общая популяция, 1997–2008	Когортное	63,79	26,96	10	ОИМ	1124	Радиоиммунный анализ	Нет связи	Нет связи

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССС — сердечно-сосудистая смертность.

Таблица 2. Исследования, в которых тестостерон, но не эстрадиол значимо связан с исходами

Исследование — авторы, год публикации	Когорта, география, характеристики когорты, дата забора анализов	Дизайн исследования	Возраст пациентов, лет	ИМТ	Длительность наблюдения, лет	Исходы	Размер когорты (N мужчин)	Метод измерения эстрадиола	Связь эстрадиола с исходом	Связь тестостерона с исходом
Laughlin [32], 2008	RV, Южная Калифорния, общая популяция, 1984–1974	Когортное	73,6	25,7	11,8	Общая смертность	794	Радиоиммунный анализ	Нет связи	1 Кв Т против 4 Кв Т; ОР: 1,40; 95%-й ДИ: 1,14–1,71
Vikan [33], 2009	Томсо, Северная Норвегия, общая популяция, 1994	Когортное	59,6	26,0	11,2	Общая смертность	1568	Иммуноферментный анализ	Нет связи	1 Кв Т против 4 Кв Т; ОР: 1,24; 95%-й ДИ: 1,01–1,54
Akishita [34], 2010	Оригинальная, Токио, амбулаторные пациенты, 1996–2000	Когортное	47,3	25,76	6	ССЗ	171	Радиоиммунный анализ	Нет связи	1 Терц Т против 3 Терц Т; ОР: 4,61; 95%-й ДИ: 1,02–21,04
Haring [35], 2013	Framingham Heart Study, Массачусетс, общая популяция, 1981–1989	Когортное	75,5	26,8	5 и 10	Общая смертность	254	Радиоиммунный анализ	Нет связи	ОР на повышение каждой Кв Т — 0,74; 95%-й ДИ: 0,56–0,98 (за 5 лет)
Soisson [36], 2013	3С, Франция, общая популяция, 1999–2001	Случай—когорта	73,8	26,1	4	ССЗ	495	Радиоиммунный анализ	Нет связи	1 Квинт и 5 Квинт против 2 Квинт Т; ОР: 2,23 (95%-й ДИ: 1,02–4,88) и ОР: 3,61 (95%-й ДИ: 1,55–8,45) соответственно
Year [21], 2014	HIMS, Западная Австралия, общая популяция, 1996–1999	Когортное	75,6	—	6,7	Общая смертность	3690	Масс-спектрометрия	Нет связи	3 Кв против 1 Кв Т; ОР: 0,78; 95%-й ДИ: 0,65–0,94
Holmgaard [37], 2016	ССНС, Копенгаген, общая популяция, 1981–1983	Когортное	58	26	20	ОНМК	4615	Иммуноферментный анализ	Нет связи	1 Дец против 2–9 Дец Т; ОР: 1,34; 95%-й ДИ: 1,05–1,72

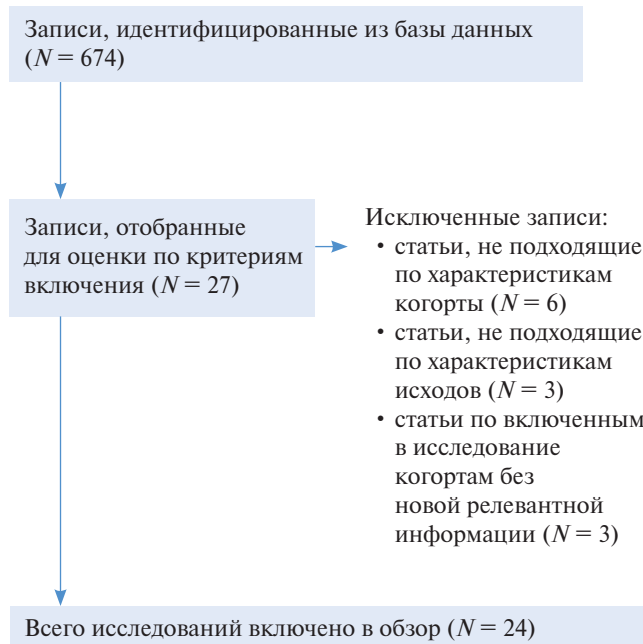
Примечание. ИМТ — индекс массы тела; Дец — дециль; ДИ — доверительный интервал; ИБС — ишемическая болезнь сердца; Кв — квартал; Квинт — квинтиль; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОР — отношение рисков; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ССС — сердечно-сосудистая смертность; Терц — терциль; Т — тестостерон.

Таблица 3. Исследования, в которых эстрадиол связан с конечными событиями

Исследование — автор, год публикации	Когорта, география, характеристика когорты, дата забора анализов	Дизайн исследования	Возраст пациентов, лет	ИМТ	Длительность наблюдения, лет	Исходы	Размер когорты (N мужчин)	Метод измерения Эстрадиола	Связь эстрадиола с исходом	Связь тестостерона с исходом
Arnlov [38], 2006	Framingham Heart Study, Массачусетс, общая популяция, 1981–1991	Когортное	56	27,4	10	ССЗ	2084	Радиоиммунный анализ	ОР на каждое повышение SD $\log E$ 0,9; 95%-й ДИ: 0,82–0,99	Нет связи
Abbot [39], 2007	Honolulu Heart Project, Гавайи, общая популяция японского происхождения, 1991–1993	Когортное	77,6	23,42	6	ОНМК	2197	Иммуноферментный анализ	4 Квint E против остальной когорты; ОР: 2,2; 95%-й ДИ: 1,5–3,4	Нет связи
Szulk [40], 2009	MINOS, Бургундия, общая популяция, 1995–1996	Когортное	65,4	27,98	3 и 10	Общая смертность	782	Радиоиммунный анализ	4 Кв против 1 Кв E; ОР: 2,83; 95%-й ДИ: 1,71–4,67 (за 3 года)	Нет связи
Tivesten [41], 2009	MtOS, Швеция, общая популяция, 2004	Когортное	75,4	26,4	4,5	Общая смертность	3014	Масс-спектрометрия	1 Кв E против остальной когорты; ОР: 1,54; 95%-й ДИ: 1,22–1,95	1 Кв T против остальной когорты; ОР: 1,65; 95%-й ДИ: 1,29–2,12
Menke [42], 2010	NHANES III, США, общая популяция, белые + черные + мексиканцы, 1988–1991	Когортное	40	26,9	9 и 18	Общая смертность, ССС	1114	Иммуноферментный анализ	1 Дец против 10 Дец E; ОР: 2,4; 95%-й ДИ: 1,46–3,95 (ССС за 9 лет)	1 Дец против 10 Дец свободного T; ОР: 1,43; 95% ДИ: 1,09–1,87 (Общая смертность за 9 лет)
Holmboe [43], 2015	MONICA I–III и Inter99, Дания, общая популяция, 1982–1992, 1999–2001	Когортное	46,3	—	18	Общая смертность, ССС	5323	Иммуноферментный анализ	4 Кв против 1 Кв E; ОР: 1,23; 95%-й ДИ: 1,06–1,43 (общая смертность)	4 Кв против 1 Кв T; ОР: 0,72; 95%-й ДИ: 0,53–0,98 (ССС)
Arriah [44], 2022	NHANES, США, общая популяция, белые + черные + мексиканцы, 1988–1991	Когортное	35,7	26,14	25,2	ССС	954	Иммуноферментный анализ	ОР на каждое снижение SD $\log E$ 2,33; 95%-й ДИ: 1,11–5,00	Не указаны

Примечание. Дец — дециль; ДИ — доверительный интервал; ИБС — ишемическая болезнь сердца; Кв — квартал; Квint — квинтиль; Квint — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОР — отношение рисков; ССС — сердечно-сосудистые заболевания; СССЗ — сердечно-сосудистая смертность; E — эстрадиол; SD — стандартное отклонение; T — тестостерон.

Записи через поиск в базе данных MedLine



Записи, полученные другими методами

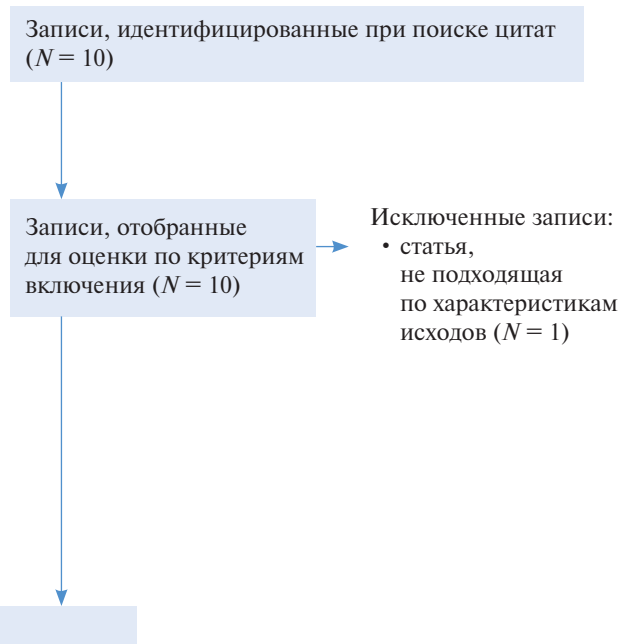


Рис. 1. Схема систематического обзора

Три статьи написаны по уже включенным в обзор когортам пациентов без новой, релевантной для цели исследования информации: исследование [18] проводилось по когорте BHS, как и включенная в обзор статья [19], но на меньшей по размеру когорте и с изучением уровня физической активности пациентов; [20] было проведено по когорте HIMS, как и включенная в обзор статья [21], но с акцентом на физическую активность и на меньшем количестве пациентов; в [22] была проанализирована та же когорта, что и во включенном в анализ исследовании [21], но с акцентом на отдельных ССЗ.

В табл. 1 представлено 10 исследований, в которых не было обнаружено связи между уровнями половых гормонов и конечными событиями. 40% из этих исследований имело дизайн «случай–контроль», медианный год начала набора пациентов — 1974, медианный год написания статей — 1991. Медианный размер когорт — 705 мужчин, медианный период наблюдения — 8,75 года. Во все исследования включены только белые мужчины, медианный возраст пациентов на момент включения — 62 года, медианный ИМТ — 26,2 кг/м².

Таким образом, в этот блок попали преимущественно более ранние работы, характеризующиеся самым коротким временем наблюдения и самым маленьким размером когорт. Только 3 из них в качестве конечной точки использовали смертность. Обращает на себя внимание, что 80% исследований, не показавших связи уровня половых гормонов с сердечно-сосудистыми исходами, проводилось методом радиоиммунного анализа, который в настоящее время считается устаревшим.

В табл. 2 представлено 7 исследований, в которых найдена ассоциация тестостерона с конечными точками, но не было получено значимых результатов по эстрадиолу. Одно исследование использовало специальную статистическую методику «случай–когорты» [36], остальные исследования когортные. Медианный год начала набора пациентов — 1994, медианный год написания статей — 2013. Медианный размер когорт — 794 мужчины, медианный период наблюдения — 10 лет. Одно исследование

проводилось на пациентах японского происхождения, в остальные исследование были включены белые мужчины, медианный возраст пациентов на момент включения — 73,6 года, медианный ИМТ — 26 кг/м².

В этот блок вошли преимущественно работы последних лет. Их отличительной характеристикой было включение наиболее пожилых пациентов, 4 исследования из 7 включали исходы в виде смертности. Несмотря на их новизну, 57% исследований, не получивших результатов по эстрадиолу, но нашедших связь с тестостероном, использовало метод радиоиммунного анализа для оценки эстрадиола.

В табл. 3 представлено 7 исследований, в которых найдена ассоциация эстрадиола с конечными точками. Все исследования когортные, медианный год начала набора пациентов — 1988, медианный год написания статей — 2009. Медианный размер когорт — 2084 мужчины, медианный период наблюдения — 10 лет. Два исследования включали в себя несколько этносов, 1 исследование проводилось на мужчинах японского происхождения, в 4 исследования включены белые мужчины, медианный возраст пациентов на момент включения — 56 лет, медианный ИМТ — 26,65 кг/м². Смертность была конечной точкой большинства этих исследований (5 из 7), что снижает вероятность предвзятости в трактовке результатов.

В этот блок вошли работы с самым большим размером когорт. По сравнению с работами остальных блоков эти работы отличаются самым молодым возрастом пациентов на начало исследования и самой большим временем наблюдения. В этих исследованиях использовались более современные методы измерения гормонов, 57% исследований было выполнено методом иммуноферментного анализа, 1 исследование — методом масс-спектрометрии.

ИМТ может в значительной степени влиять на ось половых гормонов и ее сердечно-сосудистыми исходами. К сожалению, индивидуальные данные пациентов не были доступны, а медианные значения ИМТ различались минимально.

Обсуждение

В 2012 г. был опубликован системный обзор и мета-анализ проспективных исследований о связи эндогенного эстрадиола и ССЗ [45]. Для анализа в тот момент было доступно 14 публикаций, подходивших по критериям отбора. По результатам синтеза данных не было получено значимых ассоциаций между уровнем эстрадиола и исходами. Это не позволило авторам сделать выводы о положительном или отрицательном эффекте эстрадиола на развитие ССЗ.

С этого времени был опубликован ряд работ, изучавших влияние эстрадиола на сердечно-сосудистую систему у мужчин, которые мы рассмотрели в представленном обзоре вместе с более ранними публикациями. Результаты части исследований продемонстрировали связь уровня эстрадиола с риском развития ССЗ, в других работах такие ассоциации найдены не были. Для выявления причин подобной гетерогенности данных и возможных закономерностей мы попытались систематизировать отобранные исследования по нескольким признакам.

Конечные точки исследований

Исследования, вошедшие в обзор, выбирали своей целью изучение различных исходов — от отдельных заболеваний, таких как ИБС и ОНМК, до показателей общей смертности. Среди 16 исследований, изучавших ССЗ, 2 работы [38, 39] выявили связь между уровнем эстрадиола и ССЗ. В обзор вошло 12 исследований, предоставивших результаты о связи уровней половых гормонов и смертности. Исследователи выбирали в качестве конечных точек как смертность от всех причин, так и смертность от ССЗ, 5 (42%) работ [40–44] нашли связь между уровнем эстрадиола и смертностью.

Косвенное подтверждение этих данных предоставляет анализ Датского национального регистра, включивший 140 тыс. мужчин. Всего в когорте у 23 429 (16,7%) мужчин была диагностирована гинекомастия, из них у 16 253 (69,4%) выявлена идиопатическая гинекомастия, в 44,3% это были молодые люди в возрасте 19–40 лет на момент постановки диагноза. Гинекомастия у мужчин, как правило являющаяся следствием гиперэстрогении, была ассоциирована с повышением смертности от всех причин на 37%. Риск смерти от новообразований увеличивался статистически значимо на 40%, от болезней системы кровообращения — на 24%. При рассмотрении причин смерти от ССЗ выявлено увеличение смерти от ИБС (ОР: 1,86; 95%-й ДИ: 1,53–2,28) и легочно-сердечной недостаточности (ОР: 2,92; 95%-й ДИ: 1,19–7,17) [46]. Ранее были опубликованы данные, полученные на этой же когорте, которые демонстрируют значимое увеличение заболеваний системы кровообращения у пациентов с идиопатической гинекомастией (ОШ: 1,36; 95%-й ДИ: 1,29–1,43). К сожалению, сведений об уровне половых гормонов в этой когорте нет [47].

В настоящее время недостаточно данных, чтобы выделить отдельный параметр сердечно-сосудистого здоровья как наиболее вероятно связанный с эстрадиолом. Необходимо проведение исследований, прицельно направленных на изучение потенциальных механизмов этой связи.

Физиологические уровни гормонов

Уровни эстрадиола у здоровых мужчин изучены в популяционных исследованиях [48], однако окончательный консенсус по нормальному диапазону в настоящее время не достигнут. Для взрослых белых мужчин эксперты пред-

лагают использование диапазона от 10 до 40 пг/мл [49]. В 7 исследованиях, в которых эстрадиол был связан с конечными точками, большинство исследуемых мужчин имели физиологические уровни гормонов. Только в 3 исследованиях [38, 42, 44] верхняя квартиль когорты, поделенной по уровню эстрадиола, состояла по большей части из мужчин с гиперэстрогемией (> 40 пг/мл). Остальные квартили пациентов и пациенты в остальных исследованиях имели нормальные уровни эстрадиола. Уровни тестостерона были в пределах нормы во всех работах.

В исследованиях, включенных в обзор, пациенты имели преимущественно физиологические значения эстрадиола, и при анализе данных ученые полагались на деление когорты по квартилям и использование других методов статистического анализа. Это приводит к повышению статистической мощности исследований, однако результаты таких исследований сложнее интерпретировать. В вышеупомянутом Датском национальном регистре гинекомастия, т.е. значительное, клинически выраженное проявление гиперэстрогении, было ассоциировано с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [46, 47]. Использование в будущих исследованиях признанного диапазона половых гормонов может изменить взгляд на связь гипо- и гиперэстрогении с ССЗ.

Возраст и длительность наблюдения

В анализ вошли исследования, проводившиеся на разных по возрасту пациентах. Работы, получившие ненулевые результаты по ассоциации эстрадиола с конечными точками в среднем проводились на более молодых пациентах. В обзор включено 5 исследований [24, 34, 42–44], проведенных на пациентах со средним возрастом на момент первого исследования меньше 50 лет. Из исследований, проведенных на молодых пациентах, 3 выявили связь между уровнем эстрадиола и конечными точками [42–44]. Напротив, в исследованиях, проведенных на пожилых пациентах, получены противоречивые результаты.

Представляется логичным, что физиологические уровни половых гормонов [48] и их потенциальное влияние на сердечно-сосудистую систему человека должны зависеть от возраста человека. В когорте исследования [42] пациенты наблюдались 18 лет с промежуточной оценкой на 9-й год наблюдения. По результатам исследования были построены графики отношения рисков смертности в зависимости от уровней половых гормонов. Профили риска значительно различались при использовании результатов в разные периоды наблюдения. Таким образом, вероятно, наибольшее значение для понимания потенциальных патогенетических механизмов связи половых гормонов и ССЗ может иметь изучение влияния эстрадиола на показатели сердечно-сосудистой системы у мужчин в молодом и среднем возрастах.

Проспективные исследования, вошедшие в обзор, существенно различались по времени наблюдения. Длительность периодов наблюдения составляла от 3 лет [40] до 25,2 года [44]. Исследования, получившие ненулевые результаты по ассоциации эстрадиола с конечными точками, в среднем имели большее время наблюдения.

Индекс массы тела

Состав тела тесно связан с состоянием оси половых гормонов. Ожирение ассоциировано с высоким уровнем эстрадиола и низким уровнем тестостерона, преимущественно вызванными повышенной активностью ароматазы [50]. Для оценки ожирения исследователями чаще

всего используется ИМТ. Высокий ИМТ также ассоциирован с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Поэтому поправка на уровень ИМТ обязательна при исследовании ССЗ и половых гормонов.

Только в 1 исследовании [30], включенном в обзор, при анализе результатов не оценивался ИМТ исследуемых пациентов. Средний ИМТ был в пределах нормы только в 1 исследовании [39], проведенном на мужчинах японского происхождения. В остальных исследованиях, включенных в обзор, ИМТ исследуемых мужчин был избыточным. При этом в большинстве исследований пациенты не были сгруппированы по уровню ИМТ.

В тексте большинства научных работ, вошедших в обзор, не было опубликовано распределение ИМТ в исследуемой когорте, а показатели среднего ИМТ слабо различались. Мы не могли сделать выводы о влиянии ИМТ на связь половых эстрадиолов с сердечно-сосудистыми рисками, основываясь на имеющихся усредненных данных. Однако в метаанализе 2012 г. [45] проводился дополнительный сбор индивидуальных характеристик пациентов из включенных исследований. При анализе данных было выявлено, что ИМТ пациентов являлся одним из источников гетерогенности полученных результатов.

При планировании будущих исследований необходимо закладывать проведение поправок на ИМТ при оценке связи уровня половых гормонов с ССЗ и смертностью. Такой подход позволит существенно повысить понимание причинности такой связи.

Раса

Существуют этнические различия в уровнях эстрадиола у мужчин. Некоторые исследования продемонстрировали уровни эстрадиола у черных мужчин выше, чем у мужчин других этнических групп, и эти различия сильнее проявляются в молодом и среднем возрастах [48, 51].

Большинство исследований, вошедших в обзор, проведено на здоровых белых мужчинах в странах Западной Европы, США и Австралии. Два исследования [42, 44] были выполнены по данным когорты NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). В эту когорту были включены как белые американцы, так и афроамериканцы и мужчины мексиканского происхождения. В исследовании [44] уровень эстрадиола был выше у черных мужчин. Выявленная исследователями связь между низким уровнем эстрадиола и высокой сердечно-сосудистой смертностью была значимой у белых мужчин и в меньшей степени проявлялась у мужчин африканского и мексиканского происхождения.

Метод оценки гормонов

Анализы на уровень эстрадиола применяются в клинике уже длительное время. Однако чаще всего они используются у женщин детородного возраста. По мнению исследователей, для оценки уровня половых стероидов необходимо использовать более точные анализы, чем считалось ранее [52, 53]. В метаанализе [45] проводилась оценка качества использованных в исследованиях экспертом по лабораторной диагностике половых гормонов. По мнению авторов, качество биохимических анализов выступало важным источником гетерогенности результатов метаанализа.

Радиоиммунный анализ — первый метод измерения уровня стероидных гормонов, широко использовавшийся в исследованиях. Он очень чувствителен к минимальным концентрациям веществ в среде. Несмотря на это, его результаты плохо воспроизводимы и обладают невысокой

точностью [54]. В работах, вошедших в этот обзор, использование данного метода чаще всего давало нулевые результаты по ассоциации исследуемых гормонов с конечными точками.

Иммуноферментный анализ широко используется в клинике [55]. Важными преимуществами этого метода является стандартизация и способность долговременно хранить тесты. Это позволяет обеспечить отличную воспроизводимость результатов. Несмотря на это, точность и чувствительность этого метода ограничены [55]. Тем не менее из 7 исследований, включенных в обзор, 4 [39, 42–44] выявили связь между уровнем эстрадиола и конечными точками.

Масс-спектрометрия в настоящее время является «золотым стандартом» для анализа биоорганических веществ, в том числе и стероидных гормонов [52, 53]. В обзор было включено только 3 исследования [19, 21, 41] с использованием методики масс-спектрометрии для определения уровней половых гормонов. Первая статья, в которой исследователи использовали метод масс-спектрометрии для оценки уровня эстрадиола [41], написана по материалам Шведской когорты международного исследования MgOS; 2 более новых исследования [19, 21], проведенные в Австралии, не выявили связи между уровнем эстрадиола и конечными точками. Несмотря на высокое качество этих исследований, на сегодняшний день их недостаточно, чтобы сформировать окончательное мнение об ассоциации эстрадиола с ССЗ и смертностью.

Использование различных, в том числе устаревших, методов оценки уровня стероидных гормонов может быть важным источником противоречий в результатах исследований.

Ось половых гормонов

Эстрадиол в организме человека синтезируется путем ароматизации тестостерона. Уровни эстрадиола и тестостерона у мужчин тесно взаимосвязаны. Эта связь нелинейная и не до конца изучена, однако исследования, в которых изолированно измеряется уровень только эстрадиола или тестостерона, могут маскировать важные особенности изучаемой когорты. В этот обзор включены только 2 исследования [26, 44], в которых не указаны уровни тестостерона.

Несмотря на то что половые гормоны могут определять различия в ССЗ между мужчинами и женщинами, анализ отдельных гормонов не всегда дает однозначные результаты. В последнее время обсуждается использование интегративных показателей активности оси половых гормонов, таких как отношение эстрадиола и тестостерона [56]. Среди публикаций, включенных в обзор, только в 4 статьях представлены результаты по отношению эстрадиола и тестостерона [24, 27, 36, 42]. Ни одна из этих статей не выявила связь между этим отношением и конечными точками. Однако в нескольких одномоментных исследованиях отношения эстрадиола и тестостерона показали свою перспективность [10, 12]. Только проведение будущих проспективных исследований может определить применимость такого подхода к оценке состояния оси половых гормонов.

Ограничения методики обзора

Дополнительный сбор и подтверждение данных с помощью корреспонденции с авторами работ не проводились. По этой причине более точные данные об исследованиях были не доступны для анализа. Из-за разнородности исходов и особенностей когорты в условиях

ограниченной информации синтез имеющихся данных не проводился. Мы имели ограниченные возможности оценки качества исследований. Отсутствие данных о возрасте и ИМТ пациентов в публикации ограничивает ценность результатов и возможности их анализа. Неполные данные о состоянии оси половых гормонов у включенных мужчин также выступают важным ограничением.

Заключение

Более 40% опубликованных работ, в которых изучалась ассоциация уровня эстрадиола со смертностью, выявило наличие такой связи. Однако гетерогенность представленных данных не позволяет сделать окончательные выводы о влиянии уровня эстрадиола на сердечно-сосудистые риски в мужской популяции в целом. Косвенным подтверждением вклада повышения уровня эстрадиола в развитие и прогрессирование болезней системы кровообращения могут служить результаты Датского национального регистра, продемонстрировавшие связь наличия гинекомастии, преимущественно у мужчин молодого возраста, с ССЗ и смертностью. Проведенный нами анализ показывает, что с наибольшей вероятностью уровень эстрадиола может быть ассоциирован с риском развития болезней системы кровообращения у белых мужчин молодого и среднего возрастов. Выраженность такой связи, ее причинно-следственная направленность должны стать предметом популяционных исследований с использова-

нием современных методов лабораторной диагностики, комплексной оценки состояния оси половых гормонов и учетом традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Перспективы одномоментных и среднесрочных исследований связаны, на наш взгляд, с изучением сердечно-сосудистого риска в когортах мужчин с гипо- и гиперэстрогенией.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова.

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

Участие авторов. Я.А. Орлова — разработка идеи исследования, анализ результатов исследования, написание статьи; Е.Д. Сорокин — сбор и извлечение данных, систематизация данных, написание статьи; З.Ш. Павлова — сбор, извлечение и систематизация данных; А.Г. Плисюк — анализ результатов исследования, написание статьи; А.А. Камалов — разработка идеи, анализ результатов исследования, одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

213

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики. Женщины и мужчины России 2022: стат. сборник. — М., 2022. — 208 с. [Federalnaya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Zhenshchiny i muzhchiny Rossii 2022: Statisticheskij sbornik. Moscow; 2022. 208 p. (In Russ.)]
2. Tsilidis KK, Rohrmann S, Mcglynn KA, et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men. *Andrology*. 2013;1(6):919–928. doi: <https://doi.org/10.1111/J.2047-2927.2013.00129.x>
3. Ellis JA, Infantino T, Harrap SB. Sex-dependent association of blood pressure with oestrogen receptor genes ERalpha and ERbeta. *J Hypertens*. 2004;22(6):1127–1131. doi: <https://doi.org/10.1097/00004872-200406000-00013>
4. Stachenfeld NS, Keefe DL. Estrogen effects on osmotic regulation of AVP and fluid balance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283(4):E711–721. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00192.2002>
5. The Coronary Drug Project: Findings Leading to Discontinuation of the 2,5-mg/day Estrogen Group. *JAMA*. 1973;226(6):652–657. doi: <https://doi.org/10.1001/JAMA.1973.03230060030009>
6. Blackard CE, Doe RP, Mellinger GT, Byar DP. Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1970;26(2):249–256. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197008\)26:2<249::aid-cnrc2820260202>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197008)26:2<249::aid-cnrc2820260202>3.0.co;2-7)
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: <https://doi.org/10.1136/BMJ.n71>
8. Haffner SM, Moss SE, Klein BE, et al. Sex Hormones and DHEA-SO₄ in Relation to Ischemic Heart Disease Mortality in Diabetic subjects: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1996;19(10):1045–1050. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.19.10.1045>
9. Lerchbaum E, Pilz S, Grammer TB, et al. High estradiol levels are associated with increased mortality in older men referred to coronary angiography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(8):490–496. doi: <https://doi.org/10.1055/S-0031-1284370>
10. Raparelli V, Nocella C, Proietti M, et al. Testosterone-to-estradiol ratio and platelet thromboxane release in ischemic heart disease: the EVA project. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(7):1367–1377. doi: <https://doi.org/10.1007/S40618-022-01771-0>
11. Cai J, Li J, Chen S, et al. Early post-haemorrhagic stroke testosterone and oestradiol levels and long-term risk of death. *Brain Inj*. 2017;31(3):401–405. doi: <https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1265668>
12. Van Koevorden ID, De Bakker M, Haitjema S, et al. Testosterone to oestradiol ratio reflects systemic and plaque inflammation and predicts future cardiovascular events in men with severe atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2019;115(2):453–462. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy188>
13. Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B, et al. Circulating Estradiol and Mortality in Men with Systolic Chronic Heart Failure. *JAMA*. 2009;301(18):1892–1901. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.639>
14. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol*. 1992;2(5):675–682. doi: [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(92\)90012-f](https://doi.org/10.1016/1047-2797(92)90012-f)
15. Haring R, Travison TG, Bhasin S, et al. Relation between Sex Hormone Concentrations, Peripheral Arterial Disease, and Change in Ankle-Brachial Index: Findings from the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3724–3732. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1068>
16. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Schnohr P, et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):297–305. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.12484>

17. Magnani JW, Moser CB, Murabito JM, et al. Association of sex hormones, aging, and atrial fibrillation in men the framingham heart study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(2):307–312. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001322>
18. Chasland LC, Knuiman MW, Divitini ML, et al. Greater physical activity and higher androgen concentrations are independently associated with lower cardiometabolic risk in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):466–474. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13407>
19. Chan YX, Knuiman MW, Hung J, et al. Neutral associations of testosterone, dihydrotestosterone and estradiol with fatal and non-fatal cardiovascular events, and mortality in men aged 17–97 years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(4):575–582. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13089>
20. Chasland LC, Knuiman MW, Divitini ML, et al. Higher circulating androgens and higher physical activity levels are associated with less central adiposity and lower risk of cardiovascular death in older men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(2):375–383. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13905>
21. Yeap BB, Alfonso H, Paul Chubb SA, et al. In Older Men an Optimal Plasma Testosterone Is Associated with Reduced All-Cause Mortality and Higher Dihydrotestosterone with Reduced Ischemic Heart Disease Mortality, While Estradiol Levels Do Not Predict Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E9–E18. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3272>
22. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. In Older Men, Higher Plasma Testosterone or Dihydrotestosterone Is an Independent Predictor for Reduced Incidence of Stroke but Not Myocardial Infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4565–4573. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2664>
23. Heller RF, Miller NE, Wheeler MJ, et al. Coronary heart disease in “low risk” men. *Atherosclerosis.* 1983;49(2):187–193. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(83\)90196-x](https://doi.org/10.1016/0021-9150(83)90196-x)
24. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, et al. Usefulness of sex steroid hormone levels in predicting coronary artery disease in men. *Am J Cardiol.* 1987;60(10):771–777. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)91021-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)91021-6)
25. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation.* 1988;78(3):539–545. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.78.3.539>
26. Eldrup E, Winkel P, Lindholm J, et al. Coronary risk factors, development of myocardial infarction, and plasma oestrogens: a prospective case-control study in men. *J Intern Med.* 1989;225(6):367–372. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00098.x>
27. Contoreggi CS, Blackman MR, Andres R, et al. Plasma Levels of Estradiol, Testosterone, and DHEAS Do Not Predict Risk of Coronary Artery Disease in Men. *J Androl.* 1990;11(5):460–470. doi: <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1990.tb00178.x>
28. Yarnell JW, Beswick AD, Sweetnam PM, et al. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb.* 1993;13(4):517–520. doi: <https://doi.org/10.1161/01.atv.13.4.517>
29. Mikulec KH, Holloway L, Krasnow RE, et al. Relationship of Endogenous Sex Hormones to Coronary Heart Disease: A Twin Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1240–1245. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031333>
30. Nilsson SE, Fransson E, Brismar K. Relationship between serum progesterone concentrations and cardiovascular disease, diabetes, and mortality in elderly Swedish men and women: An 8-Year prospective study. *Genet Med.* 2009;6(3):433–443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genm.2009.09.011>
31. Glisic M, Mujaj B, Rueda-Ochoa OL, et al. Associations of Endogenous Estradiol and Testosterone Levels with Plaque Composition and Risk of Stroke in Subjects with Carotid Atherosclerosis. *Circ Res.* 2018;122(1):97–105. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311681>
32. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):68–75. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1792>
33. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, et al. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):435–442. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-09-0284>
34. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, et al. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis.* 2010;210(1):232–236. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.037>
35. Haring R, Teng Z, Xanthakis V, et al. Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):629–634. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12013>
36. Soisson V, Brailly-Tabard S, Helmer C, et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: the French 3C cohort study. *Maturitas.* 2013;75(3):282–288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.04.012>
37. Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Sex Hormones and Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study and Meta-Analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):69–78. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2687>
38. Ärnlöv J, Pencina MJ, Amin S, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med.* 2006;145(3):176–184. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00005>
39. Abbott RD, Launer LJ, Rodriguez BL, et al. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology.* 2007;68(8):563–568. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000254473.88647.ca>
40. Szulc P, Claustrat B, Delmas PD. Serum concentrations of 17β-E2 and 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) in relation to all-cause mortality in older men – the MINOS study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):594–602. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03530.x>
41. Tivesten Å, Vandenput L, Labrie F, et al. Low Serum Testosterone and Estradiol Predict Mortality in Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2482–2488. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2650>
42. Menke A, Guallar E, Rohrmann S, et al. Sex Steroid Hormone Concentrations and Risk of Death in US Men. *Am J Epidemiol.* 2010;171(5):583–592. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwp415>
43. Holmboe SA, Vradi E, Jensen TK, et al. The Association of Reproductive Hormone Levels and All-Cause, Cancer, and Cardiovascular Disease Mortality in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4472–4480. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2460>
44. Appiah D, Luitel S, Nwabuo CC, et al. Low endogenous estradiol levels are associated with elevated risk of cardiovascular disease mortality in young and middle-aged men in the United States. *Atherosclerosis.* 2022;361:34–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.09.006>
45. Vandenplas G, De Bacquer D, Calders P, et al. Endogenous oestradiol and cardiovascular disease in healthy men: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Heart.* 2012;98(20):1478–1482. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301587>
46. Bräuner EV, Uldbjerg C, Lim YH, et al. Is male gynecomastia associated with an increased risk of death? A nationwide register-based cohort study. *BMJ Open.* 2024;14(2):e076608. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-076608>
47. Uldbjerg CS, Lim YH, Bräuner EV, et al. Increased Morbidity in Males Diagnosed With Gynecomastia: A Nationwide Register-based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):e380–e387. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad048>

48. Chadid S, Barber JR, Rohrmann S, et al. Age-Specific Serum Total and Free Estradiol Concentrations in Healthy Men in US Nationally Representative Samples. *J Endocr Soc.* 2019;3(10):1825. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00178>
49. EEST — Overview: Estradiol, Serum. Available from: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/81816#Clinical-and-Interpretive> (accessed: 21.01.2024).
50. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism — Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *Eur Endocrinol.* 2019;15(2):83. doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2019.15.2.83>
51. Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, et al. Serum estrogen, but not testosterone, levels differ between black and white men in a nationally representative sample of Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2519–2525. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0028>
52. Fiers T, Casetta B, Bernaert B, et al. Development of a highly sensitive method for the quantification of estrone and estradiol in serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry without derivatization. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012;893–894:57–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.02.034>
53. Shackleton C. Clinical steroid mass spectrometry: a 45-year history culminating in HPLC-MS/MS becoming an essential tool for patient diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(3–5):481–490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.017>
54. Cerda-Kipper AS, Montiel BE, Hosseini S. Radioimmunoassays and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering.* doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14510-X>
55. Ohlsson C, Nilsson ME, Tivesten Å, et al. Comparisons of immunoassay and mass spectrometry measurements of serum estradiol levels and their influence on clinical association studies in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1097–1102. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3861>
56. Figtree GA, Ngo DTM, Bubb KJ. Testosterone to estradiol ratio and plaque inflammation: mechanistic insights and biomarker potential? *Cardiovasc Res.* 2019;115(2):255–257. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy260>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сорокин Егор Дмитриевич [Egor D. Sorokin, MD]; адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10 [address: 27-10 Lomonosovsky Prospekt, 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** srknegor@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0002-5730-4286>

Орлова Яна Артуровна, д.м.н., профессор [Iana Art. Orlova, MD, PhD, Professor]; e-mail: YAOrolova@mc.msu.ru, **SPIN-код:** 3153-8373, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

Павлова Зухра Шариповна, д.м.н. [Zukhra Sh. Pavlova, MD, PhD]; e-mail: zukhra73@gmail.com, **SPIN-код:** 9329-7628, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7954-0437>

Плюсюк Алина Геннадьевна, к.м.н., доцент [Alina G. Plisyuk, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: apl.cardio@yandex.ru, **SPIN-код:** 3541-2077, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2015-4712>

Камалов Армаис Альбертович, д.м.н., профессор, академик РАН [Armais A. Kamalov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: AAKamalov@mc.msu.ru, **SPIN-код:** 6609-5468, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

О.П. Ковтун, В.В. Базарный,
О.В. Корякина, М.А. Копенкин

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Клиническая ценность определения фактора стромальных клеток (SDF-1) при химиоиндуцированной периферической полиневропатии у пациентов с гемобластозами (результаты проспективного когортного исследования)

Обоснование. Одним из частых осложнений химиотерапии гемобластозов у детей является химиоиндуцированная периферическая полиневропатия (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN), которая встречается, по мнению исследователей, у 30–100% пациентов при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Надежных лабораторных маркеров CIPN не установлено, в то время как их применение было бы целесообразно в мониторинге пациентов. **Цель исследования** — установить клиническую значимость определения фактора стромальных клеток (SDF-1, CXCL12) в лабораторном мониторинге химиоиндуцированной полиневропатии при лечении ОЛЛ у детей. **Методы.** Проведено одноцентровое, проспективное, когортное, нерандомизированное исследование в период с 2019 по 2022 г. пациентов с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу, включая препарат винкристин. У части детей в процессе лечения развилась винкристин-индуцированная периферическая полиневропатия как вариант CIPN. На этом основании все пациенты были разделены на две группы — с CIPN (группа основная) и без CIPN (группа сравнения). Выполнено клиничко-нейрофизиологическое исследование, а также определение в плазме крови и ликворе пациентов фактора стромальных клеток (SDF-1, CXCL12) иммунофлуоресцентным методом на разных этапах терапии. **Результаты.** В плазме крови детей с CIPN содержание SDF-1 не отличалось от показателей здоровых детей и группы сравнения, а в процессе химиотерапии отмечалась тенденция к снижению его уровня. В ликворе пациентов основной группы концентрация SDF-1 повышалась в конце индукции. Определена клиническая ценность данного параметра, при его содержании в ликворе > 410 пкг/мл она составляет: $AUC = 0,75$; $OR = 2,200$. **Заключение.** Одним из кандидатов на роль лабораторного маркера химиоиндуцированной периферической полиневропатии является хемокин — SDF-1, концентрация которого в ликворе повышалась у пациентов с нейротоксическим поражением. В данном исследовании установлена клиническая ценность изучаемого параметра, на основании чего можно сделать заключение о том, что этот лабораторный параметр с умеренной точностью позволяет установить диагноз CIPN, а совместное определение указанного фактора в крови и ликворе несколько повышает точность диагностики.

Ключевые слова: химиоиндуцированная периферическая полиневропатия, гемобластоzy, винкристин

Для цитирования: Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В., Копенкин М.А. Клиническая ценность определения фактора стромальных клеток (SDF-1) при химиоиндуцированной периферической полиневропатии у пациентов с гемобластозами (результаты проспективного когортного исследования). *Вестник РАМН.* 2023;79(3):216–222. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11609>

Обоснование

Современная химиотерапия онкологических заболеваний существенно улучшила результаты лечения. Однако это сопровождается увеличением частоты токсических химиоиндуцированных осложнений со стороны сердечно-сосудистой, нервной, иммунной и других систем организма. Достаточно актуальной эта проблема остается в детской онкогематологии, в частности при лечении наиболее распространенного гемобластоzy у детей — острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Актуальные методы лечения сделали более оптимистичным прогноз и увеличили 5-летнюю выживаемость пациентов до 89–94% [1–3]. Это привело к возрастанию частоты нейротоксических осложнений. Одним из них является химиоиндуцированная периферическая полиневропатия (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN), которая встречается у 30–100% больных при лечении ОЛЛ, с последующим сохранением симптомов в течение нескольких месяцев

после завершения химиотерапии, а порой до двух и более лет у большинства пациентов [4–6]. Данное осложнение не только повышает расходы на лечение, но и заметно снижает качество жизни как пациентов, так и их родственников. Это диктует необходимость дальнейших исследований в области борьбы с токсическими эффектами противоопухолевых препаратов, в частности поиска доступных маркеров для лабораторного мониторинга (оценки степени тяжести, диагностики, прогнозирования, контроля эффективности и безопасности терапии) CIPN, поскольку в ряде обзоров подчеркивается, что при данной патологии однозначные (бесспорные) маркеры не выявлены [7, 8].

Накопленные сведения о патогенезе CIPN указывают на то, что её инициация и прогрессирование связаны с повреждением внутриэпидермальных нервных волокон, окислительным стрессом, активацией ионных каналов, усилением продукции провоспалительных цитокинов и дисфункцией нейроиммунной системы

[9–11]. На основании последнего была сформулирована концепция, согласно которой нейровоспаление является одним из основных механизмов, лежащих в основе CIPN, а хемокины относятся к важнейшим триггерам, участвуя в сложнейших нейроиммунных взаимодействиях. Накоплены данные об увеличении экспрессии провоспалительных цитокинов и изменениях в иммунных сигнальных путях при нейротоксических проявлениях химиотерапии. Однако они пока имеют определенные ограничения, и остается неясным, являются ли нейровоспалительные реакции причиной невропатии, индуцированной химиотерапевтическими препаратами [12, 13].

Хемокины обеспечивают клеточную связь и направленный транспорт клеток в организме. Они оказывают существенное влияние и на формирование центральной нервной системы, развитие в ней патологических и восстановительных процессов.

Одним из представителей данного семейства иммуноактивных молекул является хемокин CXCL12, называемый также фактором стромальных клеток (cell-derived stromal factor-1, SDF-1). Первоначально он был описан К. Tashiro et al. в 1993 г. как продукт линии клеток стромы костного мозга. Сегодня это признанный фактор хемотаксиса для лимфоцитов и макрофагов, продуцируемый иммунокомпетентными клетками, а его выраженная экспрессия выявлена в различных тканях, в том числе нервной. Показана ключевая роль SDF-1 в ряде важных процессов в нервной системе: миграции клеток-предшественников и их индукции к дифференцировке в нейрональном направлении, инициации роста нейронов, активации дифференцировки астроци-

тов [14]. В то же время он ингибирует синтез миелина [15–17]. Способность данного хемокина рекрутировать клетки в очаг повреждения объясняет его участие в процессах повреждения и восстановления нервной ткани. Он способен действовать как классический нейромедиатор, его эффекты являются дозозависимыми [18, 19]. В целом SDF-1 и его рецепторы признаны основным фактором в обеспечении взаимодействия иммунной и нервной систем [20].

На основании многочисленных данных о нейротропных эффектах SDF-1 мы предположили возможность его участия в реализации процессов нейротоксичности/нейровоспаления при CIPN, что обозначило **цель исследования** — установить клиническую ценность определения SDF-1 в лабораторном мониторинге химиоиндуцированной периферической полиневропатии при лечении ОЛЛ у детей.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое, проспективное, когортное, нерандомизированное исследование в период с 2019 по 2022 г. Обследовано 27 пациентов с ОЛЛ. Диагноз был установлен на основании общепринятых критериев, преобладал В-клеточный вариант заболевания. Возраст детей составил от 3 до 17 лет (медиана — 7,5 года (4–11 лет)), из них 15 мальчиков и 12 девочек. Всем проводилась химиотерапия, которая в качестве основного препарата включала винкристин. У части пациентов в процессе лечения развилась винкристин-индуцированная пери-

O.P. Kovtun, V.V. Bazarnyi, O.V. Koryakina, M.A. Kopenkin

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Clinical Value of Stromal Cell Factor (Sdf-1) Determination in Chemotherapy-Induced Peripheral Polyneuropathy in Patients with Hematological Malignancies (Results of a Prospective Cohort Study)

Background. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is one of the most common complications of chemotherapy for hemoblastoses in children, which, according to researchers, occurs in 30–100% of patients in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). Reliable laboratory markers of this disease have not been established, while their use would be appropriate in patient monitoring. **Aims** — to establish the clinical value of determining the stromal cell factor (SDF-1, CXCL12) in the laboratory monitoring of chemotherapy-induced polyneuropathy in the treatment of ALL in children. **Methods.** A single-center prospective cohort non-randomized study was conducted in the period from 2019 to 2022 of patients with ALL treated with vincristine as the main treatment. Some of them developed vincristine-induced peripheral polyneuropathy as a variant of CIPN during treatment. On this basis, all patients were divided into two groups — with CIPN (main) and without peripheral polyneuropathy (comparison group). A clinical neurophysiological study was performed, as well as the determination of stromal cell factor (SDF-1, CXCL12) in the plasma and cerebrospinal fluid (CSF) of patients at different stages of therapy. **Results.** In the blood plasma of children with CIPN, the content of SDF-1 did not differ from the of healthy children and the comparison group, and during chemotherapy there was a tendency to decrease its level. In the CSF of patients of the main group the concentration of SDF-1 increased at the end of induction. The clinical value of this parameter was determined, with its content in the CSF > 410 pg/ml AUC = 0.75; OR = 2.200. **Conclusion.** One of the candidates for the role of a laboratory marker of chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy is the chemokine SDF-1, the concentration of which in the CSF increased in patients with ALL. In this study, the clinical value of this parameter has been established, on the basis of which it can be concluded that this laboratory parameter allows the diagnosis of CIPN with moderate accuracy, and the joint determination of this factor in blood and liquor slightly increases the accuracy of diagnosis.

Keywords: chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy, hematological malignancies, vincristine

For citation: Kovtun OP, Bazarnyi VV, Koryakina OV, Kopenkin MA. Clinical Value of Stromal Cell Factor (Sdf-1) Determination in Chemotherapy-Induced Peripheral Polyneuropathy in Patients with Hematological Malignancies (Results of a Prospective Cohort Study). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;79(3):216–222. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11609>

ферическая полиневропатия как вариант CIPN. На этом основании все пациенты были разделены на две группы: с нейротоксическим осложнением в виде CIPN (основная — 15 человек) и без периферической полиневропатии (группа сравнения — 12 человек). Различий по половозрастной структуре между группами не было.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- дети в возрасте от 3 до 17 лет с впервые установленным диагнозом ОЛЛ (G91.0 по МКБ-10);
- информированное согласие родителей детей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- больные с критическим состоянием по основному заболеванию;
- пациенты, имеющие до дебюта ОЛЛ поражение центральной нервной системы и патологию периферической нервной системы;
- отказ родителей детей или законных представителей от участия в исследовании.

Диагноз ОЛЛ был установлен на основании стандартных диагностических критериев, включающих результаты клинико-гематологических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований.

Условия проведения

В исследование включены пациенты, которые получали лечение в ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, где проводилось клиническое и нейрофизиологическое исследование. Определение содержания фактора стромальных клеток (CXCL12, SDF-1) в биожидкостях и статистическая обработка результатов проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного медицинского университета.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования составила два года (728 дней). Основные этапы обследования соответствовали этапам химиотерапии ОЛЛ: индукционный, консолидирующий и поддерживающий с назначением винкристина по схеме в соответствии с протоколом лечения. Продолжительность индукционного этапа составляла 36 дней, консолидирующей терапии — 24 недели, поддерживающая терапия продолжалась до достижения общей длительности лечения 728 дней.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам терапию основного заболевания проводили по протоколу лечения ОЛЛ «Москва–Берлин 2015» (Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow–Berlin 2015, ALL-MB, 2015). Протокол предусматривает стратификацию больных на терапевтические группы, которые изначально определяются в зависимости от иммунофенотипа бластных клеток (В- или Т-клетки-предшественники, Ph – позитивный вариант ОЛЛ с наличием транслокации 9;22). В каждой группе выделяют несколько терапевтических подгрупп, принимая во внимание риск (стандартный, промежуточный и высокий). Среди критериев, которые учитывают при стратификации на подгруппы, выделяют инициальный лейкоцитоз, наличие транслокации 12;21, статус центральной нервной системы, возраст, размер селезенки при рутинной пальпации. Протокол включает ряд базовых препаратов. В протокол лечения входили ряд базовых препаратов,

включая винкристин, на всех этапах лечения из расчета 1,5 мг/м² (максимальная доза — 2 мг), препарат вводился внутривенно 1 раз в неделю.

Исходы исследования

В зависимости от формирования винкристин-индуцированной периферической полиневропатии (G62.0 по МКБ-10) пациенты были разделены на две группы. В основную группу включены больные с клиникой CIPN (n = 15). В группу сравнения вошли пациенты без клинических признаков периферической полиневропатии (n = 12). Размер групп предварительно не рассчитывался.

Диагноз химиоиндуцированной периферической полиневропатии устанавливался на основании клинических и нейрофизиологических признаков. Степень тяжести нейротоксичности химиотерапевтических препаратов оценивали в соответствии с общепринятой шкалой «Общие критерии терминологии нежелательных явлений» National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), версия 5.0 от 2017 г.

Методы регистрации исходов

В диагностике CIPN важное значение придавалось электронейромиографическому исследованию с использованием электронейромиографа Нейро-МВП-4 («Нейрософт», Россия). Методика заключалась в регистрации и изучении биопотенциалов мышц и периферических нервов, вызванных активацией нерва на протяжении электрическим стимулом с помощью поверхностных (накожных) электродов. Для объективизации поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов определяли следующие параметры: амплитуду моторного ответа мышцы (М-ответ), амплитуду потенциала действия сенсорного ответа (S-ответ) и скорость распространения возбуждения (СРВ).

В плазме крови и ликворе пациентов определяли концентрацию SDF-1 методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) с использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, США) согласно протоколу производителя. Технология выполнения метода аналогична технологии сэндвич-ELISA, когда применяются пары соответствующих антител для идентификации изучаемого белка при содействии магнитных частиц диаметром 6,45 мкм, окрашенных красным и инфракрасным флуорофорами и несущих на себе специфические антитела. Образующийся комплекс визуализируется с помощью биотинилированных антител и стрептавидин-R-фикоэритрина (RPE) и идентифицируется системой Luminex. Методика включала инкубацию 25 мкл плазмы крови или ликвора со смесью специально подготовленных магнитных микросфер в 96-луночном плоскостном планшете. После ряда промывок моющим раствором на магните в каждую лунку добавляли смесь детектирующих антител, специфичных для данного хемокина и RPE. С целью обнаружения магнитных частиц с помощью Luminex 200 применяли два лазера: репортный — зеленый с длиной волны 534 нм, классификационный — красный с длиной волны 635 нм. Красный лазер использовался для различий спектральной сигнатуры, зеленый — для определения интенсивности флуоресценции RPE, которое пропорционально количеству белка, присутствующего в образце. Концентрацию SDF-1 в пробе рассчитывали на основе средней интенсивности флуоресценции частиц (MFI) с использованием программного обеспечения xPONENT и ProcartaPlex.

Этическая экспертиза

Проект исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (протокол № 69 от 23 ноября 2021 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием компьютерной статистической программы Statistica, версия 10 (StatSoft, USA). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро–Уилка. Анализ продемонстрировал, что все переменные, включенные в исследование, не имели нормального распределения. Поэтому в дальнейшем использовались непараметрические статистические критерии. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и 25-го; 75-го квартилей (Q_1 – Q_3). Для сравнения независимых совокупностей количественных данных использовался U -критерий Манна–Уитни. Был установлен критический уровень значимости $p = 0,05$.

Для оценки диагностических характеристик изученных показателей были рассчитаны диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность. Для суммарной оценки диагностической эффективности был использован ROC-анализ, заключающийся в построении ROC-кривой, отображающей чувствительность и специфичность модели логистической регрессии, и определении площади под ней — AUC (area under curve). AUC от 0,5 до 0,7 интерпретировали как тест с низкой точностью, от 0,7 до 0,9 — с умеренной точностью, от 0,9 и более — с высокой точностью. Эти параметры рассчитывали в соответствии с ГОСТ РФ [21]. Для оценки связи между развитием CIPN и концентрацией SDF-1 рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR) с помощью четырехпольной таблицы на онлайн-калькуляторе (statistic.ru).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В группе пациентов с CIPN неврологические симптомы манифестировали в основном на индукционном этапе, медиана составила 17 дней (11,0–21,0 дня), и у четырех человек — в период консолидации. В клинической картине преобладали сенсорные симптомы, которые наблюдались у 11 больных и характеризовались изолированными или сочетанными признаками в виде боли в нижней челюсти ($n = 8$), нижних конечностях ($n = 7$), парестезий и чувства «онемения» в нижних конечностях (по одному человеку соответственно). При этом болевой синдром контролировался ненаркотическими препаратами у 6 детей, наркотическими анальгетиками — у 3 пациентов. Медиана продолжительности сенсорных расстройств составила 14 дней (6,5–17,0 дня). Неврологические проявления со стороны двигательной сферы отмечались у 8 детей, основным признаком у каждого ребенка была мышечная слабость, которая в большинстве случаев привела к нарушению походки. При этом у 2 человек расстройство функции нижних конечностей значительно повлияло на повседневную двигательную активность.

Медиана продолжительности моторных симптомов составила 30 дней (26,2–33,2 дня). Вегетативные нарушения наблюдались у 1 пациента в виде кишечной дисфункции с запорами и метеоризмом в течение 14 дней. По шкале нейротоксичности NCI-CTCAE больные распределились следующим образом: 1-я степень — 2 пациента, 2-я степень — 9 пациентов, 3-я степень — 4 пациента.

По данным ЭНМГ-исследования, проведенного на этапе манифестации неврологических симптомов, у всех пациентов с периферической полиневропатией определялись признаки поражения периферических нервов (табл. 1). У 11 детей отмечались двусторонние изменения, у 4 больных — асимметричные. При этом по типу и характеру изменений доминировало аксональное поражение моторных волокон малоберцовых нервов ($n = 13$).

Основные результаты исследования

У пациентов обеих групп перед началом лечения (начало индукции), в конце индукционного этапа, на консолидирующей и поддерживающей терапии определяли уровень SDF-1 в плазме крови. Дополнительно изучали содержание данного хемокина в ликворе в период индукции (в начале и конце).

В плазме крови детей обеих групп до лечения концентрация изучаемого хемокина не различалась (табл. 2). В процессе индукционной терапии отмечалась некоторая тенденция к снижению содержания плазменного SDF-1 на 23% в основной группе и на 20% — в группе сравнения, хотя статистических различий между этапами лечения, как и между группами, не выявлено ($p > 0,05$).

В ликворе динамика данного параметра в группах была несколько иной. В основной группе содержание SDF-1 имело тенденцию к повышению, и в конце индукционного этапа оно было достоверно выше, чем в группе сравнения.

Для оценки клинической ценности изучаемого показателя в диагностике периферической полиневропатии при лечении ОЛЛ винкристином рассчитывали диагностическую чувствительность, диагностическую специфичность, AUC и отношение шансов (OR) (табл. 3).

Как следует из полученных данных, клиническая ценность определения SDF-1 в плазме может быть оценена ограниченно, в то время как определение его в ликворе было более весомым и позволяло выделить группу детей с CIPN с умеренной точностью.

Нежелательные явления

У детей в процессе лечения развивались токсические осложнения химиотерапии, которые кроме описанной выше нейротоксичности проявлялись гепатотоксическим синдромом, выраженным в равной степени в обеих группах. Об этом свидетельствовало, в частности, повышение активности трансаминаз к концу индукции.

Обсуждение

В проведенном исследовании сделана попытка оценить клиническую (диагностическую) ценность определения SDF-1 в плазме крови и ликворе у пациентов с CIPN. Диагностика данного заболевания не вызывает затруднений, когда у пациента уже сформировалась патология и ее терапия зачастую малоэффективна [22]. Ранняя диагностика до появления выраженных клинических симптомов и нейрофизиологических признаков не так однозначна. Поэтому понятен интерес исследователей

Таблица 1. Результаты ЭНМГ-исследования у детей с CIPN

Оценка моторных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда М-ответа, мВ (норма — > 3,0) медиана, Me (Q ₁ –Q ₃)	СРВ, м/с (норма — > 40) медиана, Me (Q ₁ –Q ₃)
n. tibialis (dextra)	6,7 (5,7–8,9)	49,5 (44,5–53,1)
n. tibialis (sinistra)	6,0 (4,8–7,0)	51,1 (47,3–54,6)
n. peroneus profundus (dextra): точка 1 точка 2 точка 3	1,6 (0,9–2,1) 1,3 (1,1–1,8) 1,3 (1,2–1,8)	47,5 (46,4–51,0) 44,8 (41,5–50,8)
n. peroneus profundus (sinistra) точка 1 точка 2 точка 3	1,6 (1,1–2,1) 1,8 (1,0–2,1) 1,8 (1,1–2,2)	46,1 (44,3–50,6) 46,2 (43,4–48,3)
Оценка сенсорных волокон		
Исследуемый нерв	Амплитуда ПД S-ответа, мкВ (норма — 5,0–30,0) медиана, Me (Q ₁ –Q ₃)	СРВ, м/с (норма — > 40) медиана, Me (Q ₁ –Q ₃)
n. peroneus superficialis (dextra)	9,7 (8,8–12,3)	47,6 (46,3–51,6)
n. peroneus superficialis (sinistra)	11,1 (8,6–15,0)	46,7 (46,2–49,2)
n. suralis (dextra)	8,9 (7,1–12,6)	45,2 (41,6–48,6)
n. suralis (sinistra)	12,1 (7,7–18,4)	42,1 (38,2–45,5)

Примечание. dextra — справа; sinistra — слева; n. tibialis — большеберцовый нерв; n. peroneus profundus — глубокий малоберцовый нерв; n. peroneus superficialis — поверхностный малоберцовый нерв; n. suralis — икроножный нерв. М-ответ — моторный ответ; СРВ — скорость распространения возбуждения; ПД — потенциал действия.

Таблица 2. Содержание SDF-1 в крови и ликворе детей с CIPN

Этапы исследования	Основная группа	Группа сравнения
<i>Плазма крови</i>		
Начало индукционного этапа	2237,4 (1666,0–2669,0)	1743,1 (1288,5–1834,9)
Конец индукционного этапа	1722,6 (1699,8–2048,7)	1665,7 (1437,1–1742,9)
Консолидирующий этап	1719,2 (1499,3–1642,6)	1391,5 (1189,2–1548,9)
Поддерживающий этап	1526,3 (1394,6–1658,1)	1405,8 (1093,2–1587,5)
<i>Ликвор</i>		
Начало индукционного этапа	416,7 (370,5–467,8)	396,4 (305,0–460,5)
Конец индукционного этапа	471,8 (396,2–547,1) <i>p</i> = 0,05	328,1 (314,6–547,1)

Таблица 3. Клиническая ценность определения SDF-1 в биологических жидкостях у детей с CIPN

Биоматериал	Критическая точка (cut-off), пг/мл	ДЧ, %	ДС, %	AUC	OR
Плазма	> 1200	74	67	0,70	1,182
Ликвор	> 410	73	68	0,75	2,200
Плазма + ликвор	> 1200 > 410	78	72	0,78	2,306

Примечание. ДЧ — диагностическая чувствительность; ДС — диагностическая специфичность.

к поиску маркеров CIPN. В проведенном ранее исследовании мы показали, что обычно используемые лабораторные показатели аксонального повреждения — основной мозговой нейротрофический фактор (BDNF), фактор роста нервов — не изменялись существенно в данной когорте пациентов и не могли служить для оценки тяжести повреждения нервной ткани. В последние годы на эту роль претендуют хемокины, которые являются прежде всего активными участниками воспаления. Наряду с этим они играют заметную роль в развитии нервной ткани, регуляции гематоэнцефалического барьера, а также в раз-

витии воспаления и канцерогенеза в нервной ткани [23, 24]. Показано, что хемокины могут играть роль в прогнозировании опухолевой прогрессии. Однако уровень их экспрессии на клетках и содержание в сыворотке крови, в частности SDF-1, обладают низкой прогностической ценностью [25], хотя в одном исследовании показана связь данного хемокина с неблагоприятным прогнозом при раке пищевода [26].

В фокусе проведенного исследования стоял вопрос о значении SDF-1 в лабораторном мониторинге CIPN при ОЛЛ у детей. По данным литературы содержание хе-

мокина в плазме крови составляет 1609,3 (1242,6–2086,3) [27], что соответствует полученным нами значениям у пациентов группы сравнения и несколько ниже, чем в основной группе. В процессе химиотерапии винкристином отмечалась тенденция к снижению уровня данного хемокина в плазме крови, но достоверных различий между группами не установлено. В то же время зафиксировано повышение его концентрации в ликворе к концу индукционного этапа лечения.

Клиническая (диагностическая) ценность изучаемого параметра в плазме крови оказалась невысокой, о чем свидетельствуют AUC и OR. Более значимые величины установлены для SDF-1 в ликворе, а совместное определение его содержания в плазме крови и ликворе несколько повышало клиническую ценность этого лабораторного показателя.

Резюме основного результата исследования

Определение концентрации SDF-1 в ликворе позволяет вполне достоверно выявить детей с CIPN в процессе лечения ОЛЛ при его содержании выше 410 пкг/мл. Совместное определение этого параметра в плазме крови и ликворе несколько повышает его клиническую ценность.

Ограничения исследования

Хотя статистические методы были подобраны адекватно и применимы при данном объеме групп, все же стоит отметить их относительную малочисленность. Поэтому мы не исключаем, что при увеличении когорты пациентов будут получены несколько отличающиеся результаты.

Заключение

Химиоиндуцированная периферическая полиневропатия становится все более актуальной проблемой в связи с увеличением распространенности онкологических заболеваний, расширением возможностей химиотерапии и повышением частоты развития нейротоксических осложнений. В настоящее время не существует доказанных стратегий ранней диагностики, прогнозирования и профилактики развития CIPN, поэтому понятен

интерес исследователей к поиску биомаркеров данной патологии. Одним из кандидатов на эту роль является хемокин SDF-1. В данном исследовании установлена клиническая ценность этого параметра. У пациентов с ОЛЛ и развившейся CIPN в процессе терапии винкристином концентрация SDF-1 в плазме крови не изменялась, как и в группе сравнения, а в ликворе повышалась к концу индукционного этапа лечения. Интегральные величины клинической ценности свидетельствуют о том, что данный показатель с умеренной точностью позволяет установить диагноз CIPN, а совместное определение указанного фактора в плазме крови и ликворе несколько повышает точность диагностики. Мы далеки от мысли, что на этом поиск лабораторных маркеров нейротоксических эффектов завершен, но SDF-1 может рассматриваться потенциальным кандидатом на эту роль.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении Уральского государственного медицинского университета.

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

Участие авторов. О.П. Ковтун — концепция исследования, редактирование текста; В.В. Базарный — проведение лабораторных исследований, написание текста; О.В. Корякина — выполнение клинической части исследования, обследование пациентов, описание клинических групп; М.А. Копенкин — статистическая обработка результатов и их интерпретация. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Выражение признательности. Авторы признательны заместителю главного врача по онкологии и гематологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» (г. Екатеринбург) Л.Г. Фечиной за поддержку данного исследования, Л.Г. Полушиной, А.Ю. Максимовой, С.И. Михайловской, А.В. Репаковой — за техническую помощь в проведении лабораторных и нейрофизиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(1):81–112. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0001>
2. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Schmiegelow K, et al. Age- and sex-specific incidence of childhood leukemia by immunophenotype in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(20):1539–1544. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djg064>
3. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2938–2948. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1636>
4. Политова Е.А., Румянцев А.Г., Заваденко Н.Н., и др. Полинейропатии и миопатии при остром лимфобластном лейкозе в педиатрической практике // *Детская больница.* — 2015. — № 1 (59). — С. 11–18. [Politova EA, Rumyantsev AG, Zavadenko NN, i dr. Polineuropatii i miopatii pri ostrom limfoblastnom lejkeze v pediatricheskoj praktike. *Detskaya Bol'nica.* 2015;(59):11–18. (In Russ.)]
5. Kelley MR, Fehrenbacher JC. Challenges and opportunities identifying therapeutic targets for chemotherapy-induced peripheral neuropathy resulting from oxidative DNA damage. *Neural Regen Res.* 2017;12(1):72–74. doi: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.198986>
6. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461–2470. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
7. Ibrahim EY, Ehrlich BE. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;145:102831. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102831>
8. Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В. Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии // *Вестник РАМН.* — 2022. — Т. 77. — № 3. — С. 208–213. [Kovtun OP, Bazarnyi VV, Koryakina OV. Potential Laboratory Markers of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(3):208–213. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2007>
9. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms

- and Treatment. *Oncol Ther.* 2021;9(2):385–450. doi: <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y>
10. Hu LY, Mi WL, Wu GC, et al. Prevention and Treatment for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Therapies Based on CIPN Mechanisms. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(2):184–196. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170915143217>
 11. Makker PGS, Duffy SS, Lees JG, et al. Characterisation of immune and neuroinflammatory changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170814. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170814>
 12. Lees JG, Makker PG, Tonkin RS, et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur J Cancer.* 2017;73:22–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.006>
 13. Zhou L, Ao L, Yan Y, et al. The Therapeutic Potential of Chemokines in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2020;21(3):288–301. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450120666190906153652>
 14. Tashiro K, Tada H, Heilker R, et al. Signal sequence trap: a cloning strategy for secreted proteins and type I membrane proteins. *Science.* 1993;261(5121):600–603. doi: <https://doi.org/10.1126/science.8342023>
 15. Filippo TRM, Galindo LT, Barnabe GF, et al. CXCL12 N-terminal end is sufficient to induce chemotaxis and proliferation of neural stem/progenitor cells. *Stem Cell Res.* 2013;11(2):913–925. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.06.003>
 16. Kassondra H, Stabenfeldt SE. Using biomaterials to modulate chemotactic signaling for central nervous system repair. *Biomed Mater.* 2018;13(4):044106. doi: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aaad82>
 17. Opatz J, Küry P, Schiwy N, et al. SDF-1 stimulates neurite growth on inhibitory CNS myelin. *Mol Cell Neurosci.* 2009;40(2):293–300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.11.002>
 18. Ardelt AA, Bhattacharyya BJ, Belmadani A, et al. Stromal derived growth factor-1 (CXCL12) modulates synaptic transmission to immature neurons during post-ischemic cerebral repair. *Exp Neurol.* 2013;248:246–253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.06.017>
 19. Li S, Wei M, Zhou Z, et al. SDF-1 α induces angiogenesis after traumatic brain injury. *Brain Res.* 2012;1444:76–86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.12.055>
 20. Guyon A. CXCL12 chemokine and its receptors as major players in the interactions between immune and nervous systems. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:65. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00065>
 21. ГОСТ Р 53022.3-2008 Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Ч. 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов: национальный стандарт Российской Федерации. Утвержден и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 18 декабря 2008 г. № 557-ст. — М.: Стандартинформ, 2009. — 18 с. [GOST R 53022.3-2008 Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Ch. 3. Pravila ocenki klinicheskoy informativnosti laboratornykh testov: nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii. Utverzhen i vveden v dejstvie prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii Rossijskoj Federacii ot 18 dekabrya 2008 g. № 557-st. Moscow: Standartinform; 2009. 18 s. (In Russ.)]
 22. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther.* 2021;9(2):385–450. doi: <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y>
 23. Watson AES, Goodkey K, Footz T, et al. Regulation of CNS precursor function by neuronal chemokines. *Neurosci Lett.* 2020;715:134533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134533>
 24. Williams JL, Holman DW, Klein RS. Chemokines in the balance: maintenance of homeostasis and protection at CNS barriers. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:154. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00154>
 25. Do HTT, Lee CH, Cho J. Chemokines and their Receptors: Multifaceted Roles in Cancer Progression and Potential Value as Cancer Prognostic Markers. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):287. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12020287>
 26. Uchi Y, Takeuchi H, Matsuda S, et al. CXCL12 expression promotes esophageal squamous cell carcinoma proliferation and worsens the prognosis. *BMC Cancer.* 2016;16:514. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2555-z>
 27. Khandany BK, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, et al. Evaluation of circulating concentrations of CXCL1 (Gro- α), CXCL10 (IP-10) and CXCL12 (SDF-1) in ALL patients prior and post bone marrow transplantation. *Pathol Res Pract.* 2012;208(10):615–619. doi: [10.1016/j.prp.2012.06.009](https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.06.009)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Базарный Владимир Викторович, д.м.н., профессор [*Vladimir V. Bazarnyi*, MD, PhD, Professor]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russia]; e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru, SPIN-код: 4813-8710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

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>

Корякина Оксана Валерьевна, к.м.н., доцент [*Oksana V. Koryakina*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: koryakina09@mail.ru, SPIN-код: 4880-6913, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

Копенкин Максим Александрович, аспирант [*Maksim A. Kopenkin*, PhD Student]; e-mail: maximkopenkin@yandex.ru, SPIN-код: 5660-5708, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

О.Б. Гордеева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2},
А.В. Доброток¹, Н.Л. Алешенко¹

¹Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского,
Москва, Российская Федерация

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

Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей, перенесших COVID-19. Первые результаты одномоментного проспективного исследования

Обоснование. Есть данные, свидетельствующие, что дисфункция тромбоцитов при коронавирусной инфекции нового типа может приводить как к тромботическим, так и к геморрагическим событиям. Синдром гиперкоагуляции, приводящий к тромбозам, является одним из самых грозных осложнений COVID-19; не менее важен и геморрагический синдром, который может наблюдаться после данного заболевания. Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей, переболевших коронавирусной инфекцией нового типа, крайне актуально: уроки пандемии в настоящее время широко обсуждаются в научном сообществе во всем мире, и результаты агрегатометрии могут помочь спрогнозировать развитие осложнений со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. **Цель исследования** — оценить направленность изменений тромбоцитарного звена гемостаза у детей, перенесших COVID-19. **Методы.** На первом этапе работы были уточнены нормативные значения агрегации тромбоцитов у детей с различными индукторами в цельной крови импедансным методом (на основании данных обследования 105 условно здоровых детей, не болевших COVID-19). На втором (основном) этапе проведено сплошное одномоментное проспективное исследование, в которое включено 250 пациентов детского возраста, проживающих на территории Российской Федерации. Группу пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, составили 143 ребенка, группу сравнения — 107 пациентов, не болевших коронавирусной инфекцией нового типа. Всем детям (перенесшим COVID-19 и неболевшим) было проведено комплексное обследование, которое включало: физикальный осмотр, агрегатометрию и лабораторные методы исследования (для исключения острого воспалительного процесса, а также отклонений в гемограмме, потенциально влияющих на показатели агрегации тромбоцитов). **Результаты.** Почти у половины пациентов после перенесенного COVID-19 наблюдаются нарушения в агрегационной функции тромбоцитов. При этом у каждого третьего ребенка отмечены сочетанные разнонаправленные нарушения в виде гипо- и гиперагрегации с различными индукторами, в отличие от группы детей, не болевших COVID-19 ($p < 0,05$). В группе COVID-19 чаще всего выявлялись нарушения при агрегации с арахидоновой кислотой: почти у каждого второго пациента — гиперагрегация, у каждого четвертого — гипоагрегация, что статистически значимо отличалось от группы неболевших ($p < 0,05$). Анализ результатов в зависимости от временного интервала после перенесенного заболевания (1–3 мес, 3–6, 6–12, более 12 мес) продемонстрировал гиперагрегацию тромбоцитов со всеми индукторами в интервале 1–3 мес; в дальнейшем наблюдалась тенденция к снижению агрегации с тромбином и АДФ, однако с арахидоновой кислотой гиперагрегация сохранялась на протяжении года после заболевания. В интервале более года после COVID-19 у каждого второго пациента отмечалось снижение функции тромбоцитов (гипоагрегация со всеми индукторами). При этом статистически значимых отличий по половому признаку в зависимости от временного интервала после перенесенной инфекции выявлено не было. **Заключение.** Результаты исследования демонстрируют векторы нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей, перенесших COVID-19 в легкой форме (определены временные интервалы нарушений функций тромбоцитов после заболевания), и могут помочь разработать стратегию наблюдения за детьми, перенесшими коронавирусную инфекцию нового типа, для предупреждения развития осложнений со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Ключевые слова: COVID-19, агрегация тромбоцитов, гиперагрегация, гипоагрегация, агрегатометрия, дети, референсные интервалы, тромбоциты, гемостаз

Для цитирования: Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С., Доброток А.В., Алешенко Н.Л. Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей, перенесших COVID-19. Первые результаты одномоментного проспективного исследования. *Вестник РАМН.* 2024;79(3):223–233. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12777>

Обоснование

В настоящее время известно, что одним из основных звеньев дисбаланса свертывающей системы при коронавирусной инфекции нового типа является нарушение коагуляции, которое может реализоваться клиническими проявлениями геморрагического, цитопенического или тромбогеморрагического синдромов. Поражение

микроциркуляторного русла играет важную роль в патогенезе COVID-19 (Coronavirus Infectious Disease 2019) [1].

На данный момент наибольшую роль в развитии гиперкоагуляции у пациентов с коронавирусной инфекцией нового типа отводят нарушениям в тромбоцитарном звене гемостаза — базовом звене свертывающей системы [2]. Ряд исследователей публикует данные о том, что у детей при COVID-19 наблюдалась повышенная активация

тромбоцитов, что, в свою очередь, способствовало образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов. Эти сведения позволяют предположить наличие дисфункции тромбоцитов при коронавирусной инфекции нового типа у детей [3]. Есть исследования, подтверждающие нарушения функции тромбоцитов (тромбовоспалительный процесс с участием клеток иммунной системы) у данной группы пациентов при COVID-19, наиболее выраженные — при тяжелом или критическом течении заболевания [4].

Вирус SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) способен инициировать провоспалительный иммунный ответ, активирующий свертывающую систему крови. С одной стороны, противовирусный ответ связан с высвобождением про- и противовоспалительных цитокинов: макрофагального (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF), гранулоцитарного (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF), гранулоцитарно-макрофагального (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, MG-CSF) колониестимулирующих факторов, интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, IL-13), которые участвуют в активации клеток, некоторые из них прямо или косвенно могут активировать тромбоциты. С другой стороны, при вирусной инфекции происходит стимуляция нейтрофильного ряда лейкоцитов, представляющих собой первую линию защиты организма. Они мигрируют к очагу воспаления для борьбы с инфекцией и продуцируют активные формы кислорода, интер-

лейкины, хемокины, гидролитические протеазы, а также формируют нейтрофильные внеклеточные «ловушки» (neutrophil extracellular traps, NETs) [5]. Процесс образования NETs — NETosis — может быть вызван различными индукторами (микроорганизмами, бактериальными компонентами, активированными тромбоцитами, системой комплемента, аутоантителами, интерлейкинами и т.д.). Механизм NETosis заключается в том, что отрицательно заряженная ДНК обеспечивает каркас для компонентов ловушки. В результате нейтрофилы теряют гетерохроматические области ядра, происходит деконденсация хроматина, ядерная оболочка растворяется, разрушаются митохондрии и содержимое клетки выбрасывается наружу через перфорированную цитоплазматическую мембрану, что способствует поглощению патогенов фагоцитами. Кроме того, нейтрофильные ловушки играют фундаментальную роль для прокоагулянтных эффекторов, состоящих из тромбоцитов, фактора фон Виллебранда, тканевого фактора, внеклеточных гистонов, сериновых протеаз нейтрофильных клеток и фибриногена [6]. Было также показано, что внеклеточные ловушки нейтрофилов связываются с фактором XII (фактор Хагемана), что приводит к его активации [7].

В ряде научных исследований выявлено, что SARS-CoV-2 напрямую потенцирует нейтрофилы и NETosis. Об этом свидетельствуют увеличенные концентрации интерлейкинов (IL-8, IL-1 β , фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF- α) и IL-6), а также присутствие

O.B. Gordeeva^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2}, A.V. Dobrotok¹, N.L. Aleshchenko¹

¹Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center for Surgery, Moscow, Russian Federation

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

Study of Platelet Aggregation Function in Children Undergoing COVID-19. Initial Results

Background. There is evidence that platelet dysfunction in new-type coronavirus infection can lead to both thrombotic and hemorrhagic events: hypercoagulation syndrome leading to thrombosis is one of the most threatening complications of COVID-19; equally important is the hemorrhagic syndrome that can be observed after this disease. The study of platelet aggregation function in children with new-onset coronavirus infection is highly relevant: the results of aggregometry in pediatric practice may help to predict the development of complications from vascular and platelet hemostasis. **Aims** — to evaluate the direction of changes in platelet haemostasis in children undergoing COVID-19. **Methods.** In the first phase of the work, we clarified the normal values of platelet aggregation in children with different inducers in whole blood by impedance testing (based on examination data from 105 conditionally healthy children who had not had COVID-19). At the second (main) phase of the study we conducted a single-stage prospective study including 250 pediatric patients residing in the Russian Federation: 143 children suffered mild COVID-19, while the comparison group consisted of 107 patients who had not been ill with a new-type coronavirus infection. All children (those who had COVID-19 and those who had no disease) underwent a comprehensive examination, which included: physical examination, aggregometry and laboratory tests (to rule out acute inflammatory process and hemogram abnormalities potentially affecting platelet aggregation rates). **Results.** Almost half of the patients after COVID-19 had platelet aggregation abnormalities. At the same time, in every third child there were combined multidirectional disorders in the form of hypo- and hyperaggregation with different inducers, in contrast to the group of children who did not have COVID-19 ($p < 0.05$). In the COVID-19 group aggregation abnormalities with arachidonic acid were most frequently detected: almost every second patient had hyperaggregation and every fourth patient had hypoaggregation, which was statistically significantly different from the non-disease group ($p < 0.05$). Analysis of the results depending on the time interval after the disease (1–3 months, 3–6, 6–12 months, more than 12 months) showed platelet hyperaggregation with all inducers at 1–3 months, and there was a tendency to reduce aggregation with thrombin and ADP, but hyperaggregation with arachidonic acid persisted for one year after the disease. At an interval of more than one year after COVID-19 every second patient showed a decrease in platelet function (hypoaggregation with all inducers). No statistically significant differences by gender were observed depending on the time interval after the infection. **Conclusions.** The results of the study demonstrate the vectors of impaired vascular and platelet hemostasis in children with mild COVID-19: The time intervals of platelet dysfunction after the disease have been determined. The results of the study may help to develop a surveillance strategy for children who have had a new type of coronavirus infection to prevent the development of complications from vascular and platelet hemostasis.

Keywords: COVID-19, platelet aggregation, hyperaggregation, hypoaggregation, aggregometry, children, reference intervals, platelets, hemostasis

For citation: Gordeeva OB, Namazova-Baranova LS, Dobrotok AV, Leshchenko NL. Study of Platelet Aggregation Function in Children Undergoing COVID-19. Initial Results. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(3):223–233. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12777>

инфильтрированных нейтрофилов в тканях у пациентов с COVID-19.

NETosis при COVID-19 подтверждается наличием микроваскулярных тромбов, содержащих множество нейтрофилов с внеклеточными ловушками нейтрофилов [6, 7].

Известно, что при COVID-19 происходит активация тромбоцитов, миелоидных клеток, ангиотензина II, тромбина, дисфункция эндотелия, вирус может оказывать непосредственное воздействие на гемостаз. Активированные тромбоциты, в свою очередь, усиливают воспалительный ответ, стимулируют лейкоциты, что способствует еще большему повреждению тканей. Сформированные тромбоцитарно-нейтрофильные агрегаты усиливают образование NETs, что приводит к выраженным нарушениям коагуляционного равновесия в сторону гиперкоагуляции. Взаимодействие тромбоцитов и фактора фон Виллебранда с нейтрофильными внеклеточными ловушками способно усиливать прокоагулянтную активность эндотелия.

В ряде публикаций представлен подробный обзор механизмов, с помощью которых вирус при COVID-19 может вызывать дисфункции тромбоцитов. Эти механизмы включают проникновение вируса в тромбоциты, иммуноопосредованное разрушение тромбоцитов и эндотелиальную дисфункцию [8].

По данным некоторых публикаций, у детей с COVID-19 отмечается повышенная активация тромбоцитов и агрегация тромбоцитов с лейкоцитами [8]. Это позволяет предположить, что дисфункция тромбоцитов может способствовать патогенетическим изменениям при коронавирусной инфекции нового типа у детей. Повышенная активация тромбоцитов при COVID-19 была подтверждена высвобождением биоактивных веществ из альфа- и плотных гранул, активацией интегрина альфа P β 3 и выделением внеклеточных везикул тромбоцитов. Кроме того, тромбоциты у пациентов с COVID-19 обладают большей адгезией к фибриногену и коллагену, а также более чувствительны к агонистам PAR-1 и P2Y $_{12}$, что приводит к синтезу тромбоксана A $_2$ (TXA $_2$), агрегации и секреции цитокинов [8].

Есть сведения об увеличении образования агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов, включающих нейтрофилы, моноциты и CD4+CD8+ Т-лимфоциты у пациентов с COVID-19 [9], формировании агрегатов тромбоцитомоноцитов у пациентов с тяжелым течением COVID-19, сопровождающимся гиперкоагуляцией [9]. Важно отметить, что циркулирующие агрегаты тромбоцитов-моноцитов и тромбоцитов-нейтрофилов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдаются на фоне высокой экспрессии уровней тканевого фактора — основного триггера внутрисосудистого свертывания и тромбоза [9].

Эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся дисбалансом в синтезе вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов с преобладанием вазоконстрикции, приводит к снижению периферического кровотока. Нарушение сосудистой функции эндотелия оказывает существенное влияние на тонус и тромбогенность сосудистой стенки, так как вырабатываемые эндотелием нейромедиаторы могут усугублять функциональное состояние сосудов и сердца. Одним из проявлений системной эндотелиальной дисфункции является повышенная адгезия и агрегация тромбоцитов, так как эндотелий нейтрализует и преобразует вазоактивные субстанции, освобождающиеся при агрегации тромбоцитов, в том числе серотонин и эндопероксиды. Он взаимодействует с продуктами активации тромбоцитов, трансформируя

их, и моделирует тонус гладких мышц, регулируя просвет сосуда [10].

Наличие публикаций, свидетельствующих, что у детей, перенесших COVID-19 тяжелого или критического течения, вероятность нарушений функции тромбоцитов выше в сравнении с детьми, болевшими легкой или среднетяжелой формой, позволяет предполагать, что дисфункция тромбоцитов — важный фактор степени тяжести течения COVID-19 у детей.

В доступных научных источниках также обсуждаются последствия дисфункции тромбоцитов у пациентов с COVID-19 и потенциальные стратегии ведения. В настоящее время предполагается, что инфекция SARS-CoV-2 индуцирует процесс, известный как иммунотромбоз, при котором активированные нейтрофилы и моноциты взаимодействуют с тромбоцитами и каскадом свертывания, приводя к образованию внутрисосудистых сгустков в мелких и крупных сосудах. Микротромботические осложнения могут способствовать развитию острого респираторного дистресс-синдрома и других органных дисфункций. Именно поэтому наиболее перспективными могут стать терапевтические стратегии, направленные на снижение иммунотромбоза. Дисфункция эндотелия является важным патофизиологическим фактором при инфекциях; вирус SARS-CoV-2, вероятно, непосредственно инфицирует эндотелиальные клетки сосудов и приводит к повреждению клеток и апоптозу, тем самым снижая антитромботическую активность нормального эндотелия [11]

Установленные особенности патогенеза COVID-19 дают основания полагать, что более уязвимы для данной инфекции дети с патологией сердечно-сосудистой системы. Однако тяжесть и степень клинических проявлений, кратко- и долгосрочные изменения на фоне коронавирусной инфекции нового типа у таких пациентов в настоящее время тщательно не исследованы. В некоторых публикациях высказаны предположения о том, что активированные макрофаги и другие клетки иммунной системы привлекают в очаг воспаления Т- и В-лимфоциты, которые способны запустить механизм апоптоза кардиомиоцитов с дальнейшей систолической дисфункцией миокарда. Высока вероятность возможного прямого повреждения кардиомиоцитов вирусом SARS-CoV-2 [12]. Эти данные позволяют предполагать высокий риск неблагоприятного исхода у пациентов с отягощенным анамнезом со стороны сердечно-сосудистой системы. В настоящее время отсутствует точная информация об отдаленных последствиях перенесенной инфекции, однако есть свидетельства развития кардиальных осложнений после купирования острой симптоматики COVID-19, а также их возникновения уже после выздоровления. Более поздние последствия влияния вируса на сердечно-сосудистую систему и, в свою очередь, их влияние на долгосрочный прогноз у пациентов с кардиоваскулярной патологией не изучены [13].

У пациентов на фоне COVID-19 может развиваться гиперкоагуляционное состояние, но не коагулопатия потребления, как при диссеминированном внутрисосудистом свертывании и сепсис-индуцированной коагулопатии. По мере прогрессирования заболевания при тяжелом течении может развиваться полиорганная дисфункция, что, в свою очередь, приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию [14].

Таким образом, потенциальные клинические последствия дисфункции тромбоцитов, в том числе потенцированные вирусным воздействием, определяют сте-

пень риска развития тромботических и геморрагических осложнений [15]. Изменения функциональных свойств тромбоцитов могут быть выявлены при определении их агрегационной способности с применением различных индукторов, в том числе методом импедансной агрегатометрии в цельной крови.

Агрегация тромбоцитов — одна из главных функций первичного звена гемостаза, которая служит важнейшим показателем реологических свойств крови. Поэтому изменение функционального состояния тромбоцитов не только свидетельствует о состоянии свертывающей системы крови, но и косвенно указывает на функциональные возможности эндотелия. Тромбоциты играют значительную роль в инициации ответа на различные провоспалительные компоненты. В настоящее время известно, что адгезия тромбоцитов может способствовать реализации внутриклеточной сигнализации и активации тромбоцитов в результате дегрануляции. При этом происходят высвобождение аденозиндифосфата (АДФ), образование тромбоксана, активация GP IIb/IIIa (гликопротеина IIb/IIIa) комплекса, появление ионов фосфолипидов, генерация прокоагулянтов из микровезикул. Эти реакции способствуют вовлечению остальных тромбоцитов в процесс агрегации путем опосредованной агрегации с фактором фон Виллебранда и фибриногеном через «мостики» между активированными GP IIb/IIIa рецепторами соседних клеток. В свою очередь, активированные тромбоциты секретируют биологически активные соединения, дополнительно усиливающие их активацию АДФ, ТХА₂ (тромбоксан А₂), серотонин и др. и способствующие привлечению новых циркулирующих тромбоцитов в зону повреждения. Эти агонисты высвобождаются из внутриклеточных гранул или же синтезируются *de novo* из арахидоновой кислоты, освобождающейся из мембранных фосфолипидов (ТХА₂) [16].

Реакция тромбоцитов на тромбин, образующийся в результате активации плазменных факторов свертывающей системы, характеризуется повышенной агрегацией в микроциркуляторном русле. В свою очередь, АДФ и тромбоксан А₂ высвобождаются из самих тромбоцитов и/или из поврежденных клеток крови и сосудистой стенки. Взаимодействие этих адгезивных субстратов и растворимых индукторов агрегации со специфическими рецепторами на поверхности тромбоцитов инициирует их активацию. В дальнейшем происходит изменение их морфологии, внутренней структуры. Также тромбоциты способны активироваться и в результате воздействия на них многочисленных эндогенных индукторов из эндотелия сосудистой стенки. Многообразие путей активации тромбоцитов обеспечивает их участие в различных реакциях. При этом они приобретают способность к взаимодействию с фибриногеном. Активированные тромбоциты взаимодействуют с лейкоцитами крови, способствуя их мобилизации в зону повреждения. В этих взаимодействиях ключевую роль играют белки клеточной адгезии — Р-селектин и гликопротеин IIb-IIIa. Также тромбоциты являются источником некоторых хемокинов, привлекающих лейкоциты (RANTES, тромбоцитарный фактор 4 и др.), и цитокинов, вызывающих провоспалительную активацию эндотелиальных клеток. Тромбоциты вовлечены и в процессы заживления (репарации) тканей. Они секретируют факторы роста, стимулирующие пролиферацию гладкомышечных и некоторых других типов клеток.

Метод импедансной агрегатометрии в цельной крови с применением различных индукторов основан на изучении агрегации активированных тромбоцитов

на поверхности электродов. Агрегационная кривая и ее основные параметры рассчитываются автоматически, результат представляет собой измерение величины площади под кривой (AUC). Измерения выполняются в образцах цельной крови, обработанной антикоагулянтами (гирудином, литий-гепарином, цитратом натрия). Использование данного способа позволяет исключить преаналитические погрешности, при этом отсутствуют стадия активации тромбоцитов во время подготовки и необходимость в центрифугировании крови. Доступность стандартизированных активаторов упрощает измерения и, следовательно, позволяет проводить мониторинг функции тромбоцитов быстро и точно [17]. Исследование проводят с использованием различных индукторов агрегации — аденозиндифосфорной кислоты (АДФ), коллагена, арахидоновой кислоты (АК), тромбина, ристомидина и др. [18, 19].

Так, например, агрегация с арахидоновой кислотой (ASPI-тест) сопровождается активацией фосфолипазы и последующим образованием вторичных посредников, мобилизацией внутриклеточного Ca²⁺ и высвобождением арахидоновой кислоты [20].

Действие аденозиндифосфата (АДФ) в качестве индуктора опосредуется через связывание с рецепторами P2Y₁ и P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов. При взаимодействии тромбоцитов с АДФ происходит первичная кальций-зависимая агрегация. Данный тест используется для обнаружения ингибирования тромбоцитарных рецепторов P2Y₁ и P2Y₁₂.

Агрегация с тромбином (TRAP-тест) отражает потенциальную способность тромбоцитов к агрегации. В качестве индуктора выступает пептид (Thrombin Receptor Agonist Peptide), активирующий рецептор тромбина PAR-1 [21].

Референсные значения данных параметров ранее были установлены у взрослых; параметры для детской популяции определены нами ранее на малой выборке пациентов с несколькими стабилизаторами, за исключением гирудина [22].

Потенциальные клинические последствия дисфункции тромбоцитов, в том числе потенцированные вирусным воздействием, определяют степень риска развития тромботических и геморрагических осложнений [15]. Изменения функциональных свойств тромбоцитов могут быть выявлены при определении их агрегационной способности с применением различных индукторов, в том числе методом импедансной агрегатометрии в цельной крови, однако изменения функции тромбоцитов у детей при COVID-19 ранее не изучались. Выявление таких нарушений может помочь уточнить механизмы и последствия заболевания, позволит оптимизировать стратегии ведения пациентов, в том числе у детей с кардиоваскулярной патологией, что подтверждает актуальность проведенного исследования.

Цель исследования — оценить направленность изменений тромбоцитарного звена гемостаза у детей, перенесших COVID-19.

Методы

Дизайн исследования

На первом этапе работы для уточнения нормативных значений агрегации тромбоцитов с различными индукторами в цельной крови (стабилизированной гирудином) было обследовано 105 условно здоровых детей, не болевших коронавирусной инфекцией нового типа. Для анали-

за результатов ее участников разделили на три возрастные подгруппы: подгруппа 1 — 21 пациент в возрасте 3 мес — 5 лет; подгруппа 2 — 39 пациентов в возрасте 6–10 лет; подгруппа 3 — 47 пациентов в возрасте 11–17 лет включительно. Всем детям проводили физикальный осмотр (сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр), лабораторные исследования (исследование воспалительных маркеров (СРБ) и общий клинический анализ крови для исключения острого воспалительного процесса, а также отклонений в гемограмме, потенциально влияющих на показатели агрегации тромбоцитов), импедансным методом в цельной крови определяли показатели агрегации тромбоцитов.

На втором (основном) этапе работы было проведено сплошное одномоментное проспективное исследование 250 пациентов детского возраста, проживающих на территории Российской Федерации.

В группу пациентов, перенесших COVID-19, включили 143 ребенка (основная группа исследования), которые перенесли COVID-19 в легкой форме (80 мальчиков и 63 девочки), в возрасте от 4 мес до 17 лет включительно. Медиана возраста в данной группе наблюдения составила 9,3 (6,2; 13,8) года.

Группу сравнения (контрольную) составили 107 пациентов, не болевших коронавирусной инфекцией нового типа (53 мальчика и 54 девочки), в возрасте от 4 мес до 17 лет 11 мес. Медиана возраста составила 8,9 (5,6; 12,8) года.

Детям группы COVID-19 и группы сравнения было проведено комплексное обследование, которое включало: физикальный осмотр (сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр), агрегатометрию и лабораторные исследования (исследование воспалительных маркеров (СРБ) для исключения острого воспалительного процесса, а также отклонений в гемограмме, потенциально влияющих на показатели агрегации тромбоцитов). Агрегацию тромбоцитов оценивали у всех детей в установленные временные интервалы после перенесенной коронавирусной инфекции нового типа (1–3 мес, 3–6 мес, 6–12 мес, 12 мес и более).

Критерии соответствия

Критериями соответствия для участия в исследовании являлись детский возраст и перенесенная коронавирусная инфекция нового типа, отсутствие симптомов острого воспалительного заболевания, а также врожденных нарушений плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Продолжительность исследования

Исследование проведено на базе консультативно-диагностического центра для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва) с ноября 2021 по март 2023 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Определение направленности нарушений агрегации тромбоцитов у пациентов, перенесших COVID-19, проживающих на территории Российской Федерации.

Методы регистрации исходов. Физикальный осмотр — сбор анамнеза, жалоб, клинический осмотр.

Исследование воспалительных маркеров (СРБ) для исключения острого воспалительного процесса проводили с использованием автоматического биохимического анализатора (AU 680, Beckman Coulter, США).

Общий клинический анализ крови для выявления отклонений в гемограмме, потенциально влияющих на показатели агрегации тромбоцитов, осуществляли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS 100i (Sysmex Corporation, Япония).

Исследование агрегации тромбоцитов проводили в цельной крови с помощью полуавтоматического агрегометра Multiplate (Roche, Франция) с использованием различных индукторов агрегации. Обеспечено ежегодное техническое обслуживание автоматического агрегометра Multiplate (Verum Diagnostica, Roche, Франция).

Агрегационную кривую и ее основные параметры рассчитывали автоматически, результат представлял измерение величины площади под кривой (AUC). Измерения выполняли в образцах цельной крови, обработанной антикоагулянтами (гирудином); исследование проводили с использованием следующих индукторов агрегации: тромбин-активирующего пептида (TRAP), аденозиндифосфорной кислоты (АДФ), арахидоновой кислоты. Результаты указывались в единицах U.

Контроль качества импедансной агрегатометрии осуществляли с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества согласно инструкции по эксплуатации анализатора в декретированные сроки.

Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венепункции и анализировали через 30–35 мин с момента поступления биологического материала.

Импедансометрию проводили с помощью агрегометра Multiplate (Roche, Франция) в цельной крови.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБНУ ЦКБ РАН (в настоящее время — ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»), протокол № 148 от 15 января 2021 г. Законные представители ребенка или ребенок, достигший возраста 15 лет, подписывали информированное добровольное согласие на обследование. При формировании базы данных исследования все сведения участвовавших пациентов были деперсонализированы.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет объема выборки не производился.

Методы статистического анализа данных

В настоящем исследовании для статистического анализа был использован язык программирования R версии 4.1.3. Для проверки нормальности распределения количественных показателей при условии, что объем выборки составлял не менее 50 наблюдений, был применен критерий Колмогорова–Смирнова. Однако все рассматриваемые распределения значительно отличались от нормального. В связи с этим количественные показатели были описаны с использованием медианы и интерквартильного размаха (25–75-й перцентили). Для сравнения независимых групп, содержащих две выборки, был применен критерий Манна–Уитни. Для сравнения независимых групп, содержащих три и более выборок, использовался критерий Краскела–Уоллиса.

Сравнение категориальных признаков проверялось с помощью критерия χ^2 . При наличии наблюдений в одной из ячеек таблицы 2×2, меньших или равных 5, был применен точный критерий Фишера. Гипотезы проверялись двусторонне, и значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Для уточнения референсных интервалов показателей был использован статистический пакет Reference Intervals версии 1.3.0, который представляет собой набор инструментов, позволяющих рассчитать соответствующие эталонные диапазоны (референсные интервалы) с доверительными интервалами для медицинских диагностических целей. Пакет был сформирован в соответствии со стандартами для определения референсных интервалов в клинической лаборатории [18].

Результаты

Объекты (участники) исследования

Для выполнения первого этапа работы — уточнения нормативных значений агрегации тромбоцитов с различными индукторами в цельной крови (стабилизированной гирудином) — была сформирована группа из 105 детей. Данные физикального осмотра и лабораторного обследования свидетельствовали об отсутствии у них изменений в гемограмме и позволили исключить острые воспалительные процессы. Для анализа результатов ее участников разделили на три возрастные подгруппы: подгруппа 1 — 21 пациент в возрасте 3 мес — 5 лет; подгруппа 2 — 39 пациентов в возрасте 6–10 лет; подгруппа 3 — 47 пациентов в возрасте 11–17 лет включительно.

На втором (основном) этапе работы было отобрано 250 детей; с учетом предполагаемой уязвимости пациентов с кардиоваскулярной патологией и наследственным заболеваниями именно детям с отягощенным анамнезом

отдавали предпочтение. Были сформированы две группы детей — болевшие (143 ребенка) и не болевшие COVID-19 (107 детей). В группе перенесших COVID-19 в легкой форме преобладали дети без хронических отклонений в состоянии здоровья 90/143 (62,9%); дети с сердечно-сосудистой патологией составили 34/143 (23,8%) случаев; дети с заболеваниями нервной системы — 2/143 (1,4%); дети с наследственными моногенными синдромами — 7/143 (4,90%); дети с мукополисахаридозом (МПС) — 9/143 (6,3%), из них с МПС I типа — 2 детей, II типа — 2, III типа — 1 и IV типа — 4 ребенка; с синдромом микроделеции хромосомы — 1/143 (0,7%). Распределение по нозологическим формам представлено на рис. 1.

В репрезентативную группу сравнения были подобраны дети, не болевшие COVID-19: как условно здоровые — 67/107 (62,6%), так и с различной сердечно-сосудистой патологией — 24/107 (22,4%); патологией нервной системы — 1/107 (1%); с наследственными моногенными синдромами — 6/107 (5,6%); с МПС — 9/107 (8,4%), из них с МПС I типа — 1 ребенок, II типа — 3, III типа — 3 и IV типа — 2 детей (рис. 2).

Статистически значимых различий в структуре групп пациентов не установлено ($p < 0,05$).

Основные результаты исследования

На первом этапе работы в группе условно здоровых детей, сформированной для уточнения нормативных значений агрегации тромбоцитов с различными индукторами в цельной крови (стандартизация преаналитического этапа обеспечена международными и отечественными стандартами) [19], были определены параметры при стабилизации крови гирудином. Медианы и оптимальные интервалы для оценки агрегации тромбоцитов в крови, стабилизированной гирудином, представлены в табл. 1. Референсные значения для других индукторов были определены нами ранее [22].

228



Рис. 1. Характеристика группы пациентов, перенесших COVID-19

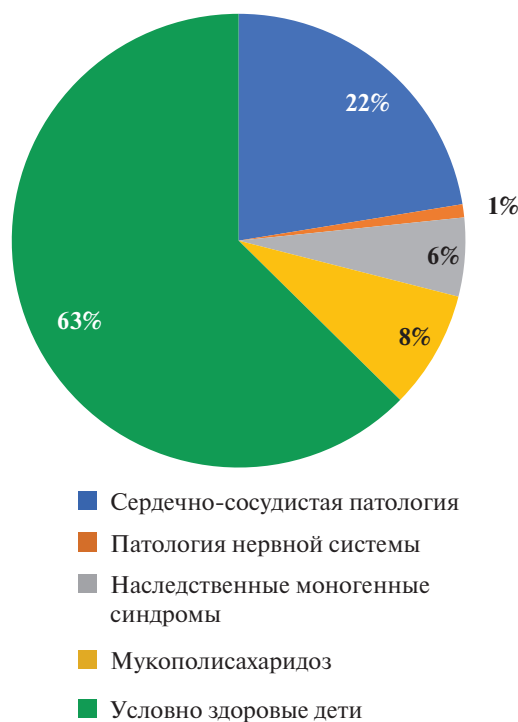


Рис. 2. Характеристика группы пациентов, не болевших COVID-19

Таблица 1. Медианы и межквартильные интервалы агрегации тромбоцитов в цельной крови, стабилизированной гирудином, с различными индукторами в группе условно здоровых детей

Показатель	Группа 1 (3 мес – 5 лет) Me (IQR), U	Группа 2 (6–10 лет) Me (IQR), U	Группа 3 (11–17 лет 11 мес) Me (IQR), U	p-value* между группами
TRAP	80 (68, 98)	95 (84, 104)	94 (80, 103)	0,129
АДФ	69 (44, 80)	74 (63, 84)	62 (50, 78)	0,080
ASP	89 (79, 106)	104 (92, 114)	96 (83, 112)	0,067

Примечание. p-value* – статистически значимые результаты, $p < 0,05$.

Далее на втором этапе в исследовании для определения направленности нарушений агрегации тромбоцитов у пациентов детского возраста, перенесших COVID-19, использовали уточненные для гирудина, а также установленные ранее параметры нормативных значений агрегационной функции тромбоцитов.

При анализе результатов агрегации тромбоцитов у детей в зависимости от временного интервала после перенесенного COVID-19 были выявлены статистически значимые изменения функции тромбоцитов (рис. 3).

С тромбином гиперагрегация развивалась преимущественно в интервале 1–3 мес и 6–12 мес после за-

болевания, с преобладанием в интервале 6–12 мес; гипоагрегация — в сроки 3–6 мес и более 12 мес после перенесенного заболевания, с преобладанием в наиболее отдаленном интервале ($p < 0,05$).

С АДФ гиперагрегация чаще встречалась в интервалах 1–3 мес и более года, с преобладанием в последнем; гипоагрегация преобладала через 12 мес и более после перенесенного заболевания, имела тенденция к неуклонному росту во всех временных точках.

Таким образом, даже по прошествии временного интервала более года после перенесенного заболевания у пациента может отмечаться как гипер-, так и гипоагрегация тромбоцитов с АДФ (рис. 4).

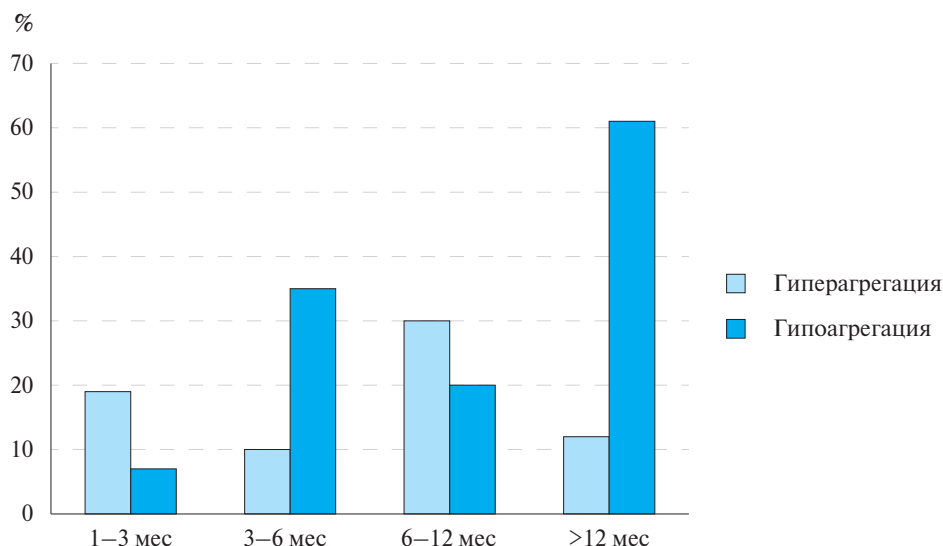


Рис. 3. Частота изменений агрегации тромбоцитов с тромбином в зависимости от временного интервала после перенесенного COVID-19

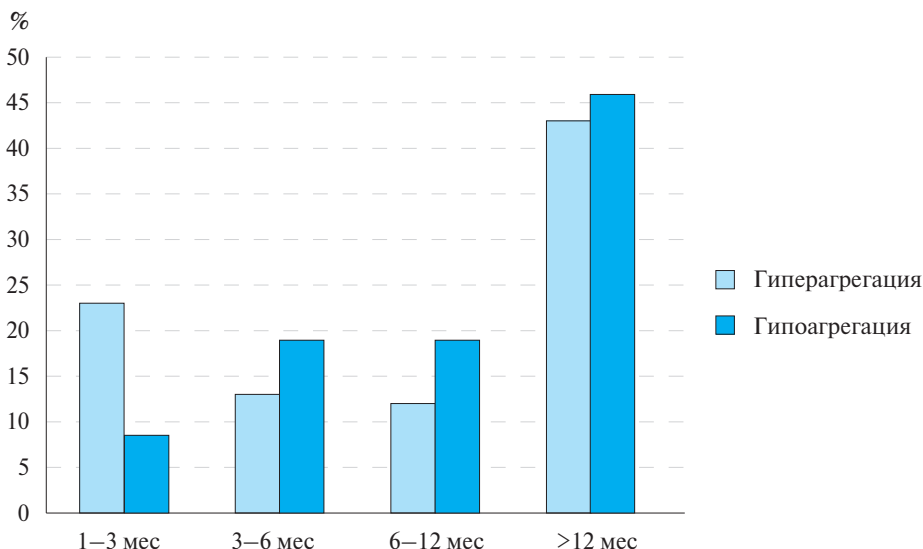


Рис. 4. Частота изменений агрегации тромбоцитов с АДФ в зависимости от временного интервала после перенесенного COVID-19

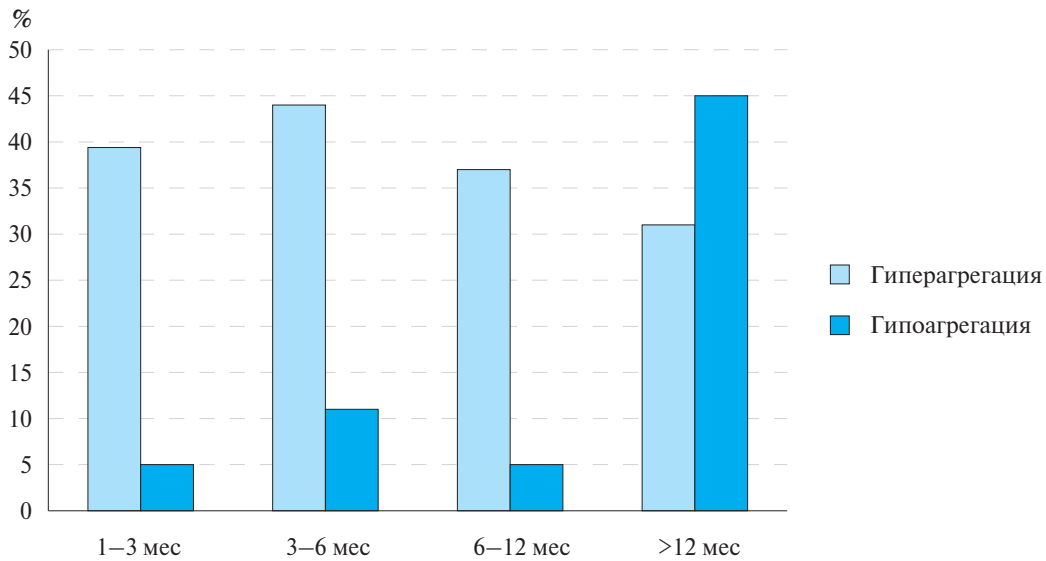


Рис. 5. Частота изменений агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой в зависимости от временного интервала после перенесенного COVID-19

Таблица 2. Медианы агрегации тромбоцитов с различными индукторами у пациентов, перенесших COVID-19

Индуктор	Медиана в основной группе (n = 143)	Медиана в группе сравнения (n = 107)	p-value* между группами
Арахидоновая кислота	96 (81,108) U	94 (84,105) U	p = 0,008
АДФ	63 (51,75) U	74(60,80) U	p = 0,002
TRAP	86 (74,96) U	91 (80,104) U	p = 0,006

Примечание. p-value* — статистически значимые результаты, p < 0,05.

С арахидоновой кислотой гиперагрегация отмечалась на протяжении всех временных интервалов с преобладанием в 3–6 мес, с тенденцией к снижению лишь через год после инфекции; гипоагрегация чаще встречалась в отдаленный период — более года после заболевания (p < 0,05) (рис. 5).

Таким образом, нарушения в агрегационной функции тромбоцитов по типу гиперагрегации наблюдались более чем у половины пациентов 79/143 (55,2%) после перенесенного COVID-19. При этом гиперагрегация тромбоцитов со всеми индукторами отмечалась у них на ранних сроках после COVID-19 (1–3 мес), с тенденцией к снижению с тромбином и АДФ в дальнейшем, а снижение

агрегации со всеми индукторами чаще отмечалось в срок более года после перенесенного заболевания. В то же время гиперагрегация с арахидоновой кислотой сохранялась в течение длительного времени (до 12 мес).

При сравнении результатов агрегации тромбоцитов между группой пациентов, перенесших COVID-19, и неболевшими детьми установлены статистически значимая разница между значениями агрегации с АДФ и арахидоновой кислотой (p < 0,05) и отличия по результатам с TRAP. Медианы значений агрегации с различными индукторами приведены в табл. 2.

Сравнительный анализ параметров агрегации тромбоцитов у детей исследуемых групп представлен на рис. 6–8.

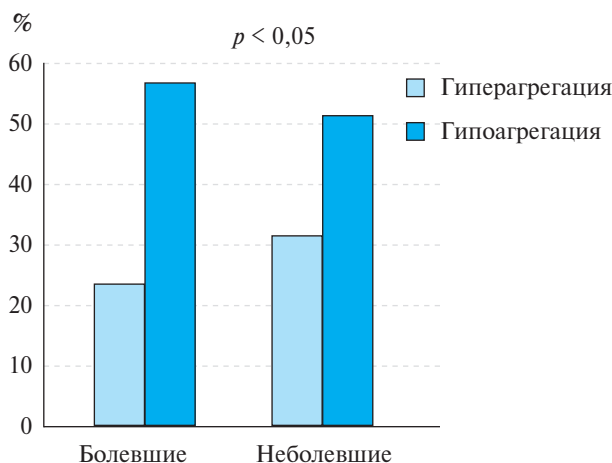


Рис. 6. Нарушения агрегации тромбоцитов с тромбином в группе болевших COVID-19 и неболевших

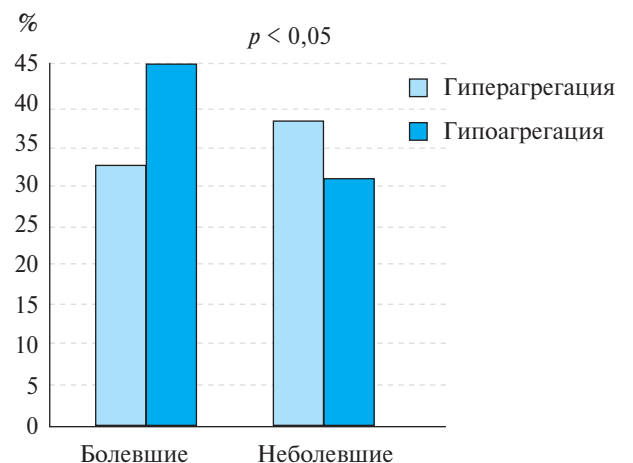


Рис. 7. Нарушения агрегации тромбоцитов с АДФ в группе болевших COVID-19 и неболевших

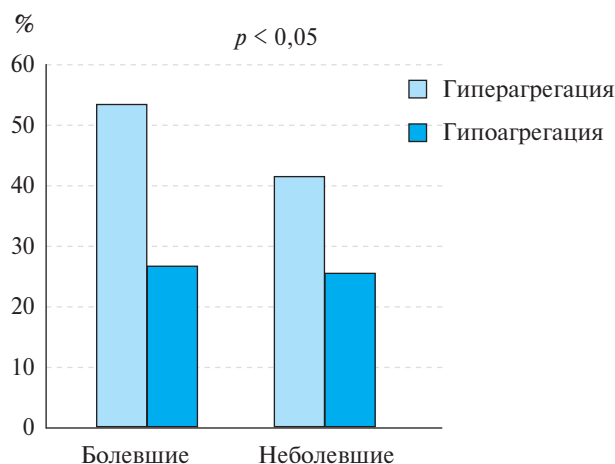


Рис. 8. Нарушения агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой в группе болевших COVID-19 и неболевших

При исследовании с тромбином установлено, что тромбоцитопатия по типу гиперагрегации развивалась у каждого пятого пациента 31/143 (21,7%), а гипоагрегация — более чем у половины пациентов 80/143 (55,7%), перенесших COVID-19, что статистически значимо отличалось от группы сравнения ($p < 0,05$).

При исследовании агрегации с АДФ дисфункция по типу гиперагрегации наблюдалась почти у трети пациентов 45/143 (31,5%), а гипоагрегация — почти у 2/3 пациентов 64/143 (44,8%) ($p < 0,05$).

При исследовании с арахидоновой кислотой дисагрегация тромбоцитов по типу гиперагрегации установлена почти у каждого второго пациента — 73/143 (51%), а гипоагрегация — у каждого четвертого пациента — 35/143 (24,5%), что статистически значимо отличалось от группы сравнения ($p < 0,05$).

Также в группе детей, перенесших COVID-19, у каждого третьего — 42/143 (29,3%) отмечались сочетанные нарушения в виде гипо- и гиперагрегации с различными индукторами, что значимо отличалось от группы детей, не болевших коронавирусной инфекцией нового типа ($p < 0,05$).

Кроме того, при исследовании агрегации тромбоцитов не было установлено статистически значимых отличий между мальчиками и девочками ($p > 0,05$), также не выявлено значимых отличий в зависимости от сопутствующего заболевания ($p > 0,05$) и возраста ($p > 0,05$).

Дополнительные результаты

При исследовании показателей СРБ в группах пациентов не выявлено изменений в зависимости от пола, временного периода после перенесенного COVID-19, а также возраста.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Анализ результатов исследования параметров агрегации тромбоцитов, полученных методом импедансной агрегатометрии (прибор Multiplate, Roche, Франция), показал, что наиболее часто нарушения в агрегационной функции тромбоцитов наблюдаются у пациентов, перенесших COVID-19, при этом каких-либо статистически значимых отличий между мальчиками и девочками не выявлено ($p > 0,05$).

При оценке результатов исследования функции тромбоцитов в зависимости от срока после перенесенного заболевания установлено, что активация тромбоцитов со всеми индукторами отмечается в интервале 1–3 мес после заболевания, с тенденцией к снижению в дальнейшем с тромбином и АДФ. Однако гиперагрегация с арахидоновой кислотой сохраняется на протяжении года и более после заболевания.

Почти у половины пациентов через год после COVID-19 развивается гипоагрегация со всеми индукторами. При этом сочетанные нарушения агрегации тромбоцитов с несколькими индукторами выявлены у трети пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные результаты свидетельствуют об активации тромбоцитов после перенесенного COVID-19, что проявляется гиперагрегацией со всеми индукторами в ранние сроки после перенесенного заболевания.

Очевидно, что при COVID-19 происходит изменение активации рецепторов тромбоцитов, что проявляется в нарушении агрегационной функции тромбоцитов с различными индукторами. Вызываемая тромбином агрегация, опосредуемая рецепторами PAR (protease-activated receptors), активирует тромбоциты и приводит к активации фосфолипазы beta и ингибированию аденилатциклазы. Происходящие изменения как внутри тромбоцитов, так и на поверхности (рецепторы) могут менять агрегационную функцию тромбоцитов в сторону как гипо-, так и гиперагрегации. Возникающая при этом гипоагрегация может играть защитную роль в отношении тромбоза вследствие потери тромбинового сигнального пути в тромбоцитах.

Изменения функциональной активности тромбоцитов (чаще в сторону повышения), вероятно, связаны в том числе с развитием эндотелиальной дисфункции на фоне вирусной инфекции и сохранением данных изменений в постинфекционном периоде. Установленные в исследовании нарушения функции тромбоцитов, возможно, в перспективе выступят предикторами развития нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, определяя прогноз развития тромботических осложнений в микроциркуляторном русле в ранние сроки после болезни.

Выявленный факт наличия гиперагрегации с арахидоновой кислотой и сохранения данного отклонения в течение продолжительного периода после заболевания (до 12 мес) может свидетельствовать о хроническом воспалительном процессе в стенках сосудов в течение длительного времени после перенесенной коронавирусной инфекции нового типа. Такие изменения при неблагоприятных условиях (таких как тяжелое течение заболевания, травмы, хирургические операции, в/в катетеризация и т.д.) могут инициировать каскад патологических реакций, запускающих нарушения не только в первичном, но и в плазменном звене гемостаза. Таким образом, данный параметр агрегации, вероятно, также может быть рассмотрен в качестве предиктора нарушений гемостаза и маркера эндотелиального воспаления. Кроме того, в условиях ограниченного выбора индукторов агрегации предпочтение следует отдать именно арахидоновой кислоте как более информативному показателю.

Еще не до конца понятно, почему агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой повышается после перенесенного COVID-19. Можно предположить, что вирус вызывает воспаление, приводящее к увеличению выработки арахидоновой кислоты и ее метаболитов, которые,

в свою очередь, могут стимулировать агрегацию тромбоцитов. Кроме того, инфекция COVID-19 может вызывать дисфункцию эндотелия, которая, в свою очередь, также может способствовать активации и агрегации тромбоцитов. Таким образом, увеличение агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой может быть вызвано несколькими факторами, включая воспаление, окислительный стресс и изменения в липидном обмене. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью понять лежащие в основе развивающейся тромбоцитопатии механизмы.

Снижение функции тромбоцитов (со всеми индукторами) в интервале более года у пациентов, перенесших COVID-19, предположительно объясняется развитием синдрома «истощения» тромбоцитов и нарушением функционирования их рецепторного аппарата и/или нарушением высвобождения биоактивных веществ из гранул. Данные изменения могут стать причиной развития геморрагического синдрома в поздние сроки (более 12 мес) после перенесенного заболевания; такие изменения параметров агрегации тромбоцитов могут указывать на минимальное субэндотелиальное воспаление, у детей длительно сохраняющееся (до года после перенесенной коронавирусной инфекции нового типа), что необходимо учитывать при ведении пациентов после COVID-19.

Установленные нарушения в первичном звене гемостаза свидетельствуют о высокой частоте развития дисагрегационных тромбоцитопатий после перенесенного COVID-19. Очевидно, что после перенесенной коронавирусной инфекции нового типа у детей длительно сохраняется риск развития осложнений со стороны системы гемостаза, особенно у пациентов с тяжелыми формами хронических заболеваний, а также на фоне травм и операций, что обуславливает потребность организации в комплексе медицинских мероприятий «особого внимания» — диспансерного наблюдения таких больных. Изучение функции тромбоцитов у детей может помочь оценить прогноз развития нарушений в свертывающей системе, а также определить направленность вмешательств по осуществлению клинического и профилактического контроля коагуляционного равновесия. Выявленные особенности агрегационной функции тромбоцитов у детей с арахидоновой кислотой в качестве индуктора, возможно, могут быть применены и для возрастной популяции.

Заключение

Исследование параметров агрегации тромбоцитов позволяет оценить состояние тромбоцитарного звена гемостаза у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Метод импедансной агрегатометрии с учетом

феномена лейкоцитарно-тромбоцитарной адгезии дает возможность оценить нарушения функции тромбоцитов как на фоне инфекции, так и в течение длительного временного периода после нее.

В результате проведенного исследования уточнено состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме. Определены векторы направлений и временные интервалы развития нарушений функций тромбоцитов после перенесенного заболевания. При исследовании маркеров воспаления (СРБ) в группах пациентов не выявлено изменений в зависимости от пола, возраста и временного периода после перенесенного COVID-19.

При исследовании агрегации тромбоцитов в зависимости от давности перенесенного заболевания статистически значимых отличий по полу, возрасту и временному интервалу не установлено ($p > 0,05$).

Накопление данных агрегатометрии позволит в дальнейшем оптимизировать стратегию наблюдения за детьми, перенесшими коронавирусную инфекцию нового типа, повышая важность принципов междисциплинарности, для предупреждения развития осложнений со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

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 Российской Федерации.

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

Участие авторов. О.Б. Гордеева — непосредственное участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа при написании статьи, участие в написании текста рукописи, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации; Л.С. Намазова-Баранова — руководство и организация проведения исследования, участие в редактировании и утверждении окончательного варианта статьи для публикации; А.В. Доброток — участие в проведении исследования, проведение поисково-аналитической работы при написании статьи, проведение статистического анализа, участие в написании текста рукописи; Н.Л. Алешенко — участие в проведении исследования, выполнение лабораторных исследований. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. — 2021. — Т. 2. — № 2. — С. 6–15. [Shatohin YuV, Snezhko IV, Ryabikina EV. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):6–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15>
- Шоалимова З.М., Султонов С.О., Максудов Ж.И. Агрегация тромбоцитов как показатель эндотелиальной дисфункции при постинфарктном кардиосклерозе и ее коррекция // *Молодой ученый*. — 2017. — № 4 (138). — С. 266–269. [Shalimova ZM, Sultanov S.O., Maksudov J.I. Platelet aggregation as an indicator of endothelial dysfunction in postinfarction cardiosclerosis and its correction. *Young Scientist*. 2017;4(138):266–269. (In Russ.)] Available from: <https://moluch.ru/archive/138/38754/>
- Марочков А.В., Липницкий А.Л., Купреева И.А., и др. Показатели коагуляционного равновесия и агрегация тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 // *Новости хирургии*. — 2021. — Т. 29. — № 4. — С. 462–469. [Marochkov AV, Lipnitski AL, Kupreyeva IA, et al. Coagulation Balance and Platelet Aggregation Indicators in Patients with Infection COVID-19. *Novosti Khirurgii*. 2021;29(4):462–469. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.4.462>

4. Caillon A, Trimaille A., Favre J, et al. Role of neutrophils, platelets, and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy. *J Thromb Haemost.* 2022;20(1):17–31. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15566>
5. Гашимова Н.Р., Бицадзе В.О., Панкратьева Л.Л., и др. Дисрегуляция функции тромбоцитов у больных COVID-19 // *Акушерство, гинекология и репродукция.* — 2022. — Т. 16. — № 6. — С. 692–705. [Gashimova NR, Bitsadze VO, Pankratyeva LL, et al. Dysregulated platelet function in COVID-19 patients. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(6):692–705. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.372>
6. Caillon A, Trimaille A, Favre J, et al. Role of neutrophils, platelets, and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy. *J Thromb Haemost.* 2022;20(1):17–31. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15566>
7. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С., и др. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение // *Лекарственный вестник.* — 2021. — Т. 15. — № 2 (82). — С. 21–27. [Petrov VI, Gerasimenko AS, Kulakova IS, et al. Mekhanizmy razvitiya COVID-19 associirovannoy koagulopatii. Diagnostika. Lechenie. *Lekarstvennyj Vestnik.* 2021;15(2(82)):21–27. (In Russ.)]
8. Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний // *Вестник РАМН.* — 2021. — Т. 76. — № 1. — С. 75–85. [Bitsadze VO, Slukhanchuk EV, Khizroeva JK, et al. Extracellular Neutrophil Traps (NETs) in the Pathogenesis of Thrombosis and Thromboinflammation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(1):75–85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1395>
9. Hottz ED, Bozza PT. Platelet-leukocyte interactions in COVID-19: Contributions to hypercoagulability, inflammation, and disease severity. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(3):e12709. doi: <https://doi.org/10.1002/rth2.12709>
10. Swenson SS. Platelet dysfunction in COVID-19: mechanisms and implications for patient management. *Thrombosis and Haemostasis.* 2021.
11. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(5):319–329. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
12. Ларина В.Н., Головки М.Г., Ларин В.Г. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему // *Вестник РГМУ.* — 2020. — № 2. — С. 5–13. [Larina VN, Golovko MG, Larin VG. Vliyanie koronavirusnoy infekcii (COVID-19) na serdечно-sosudistuyu sistemu. *Vestnik RGMU.* 2020;2:5–13. (In Russ.)]
13. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* — 2020. — Т. 9. — № 2. — С. 17–28. [Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV, et al. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(2):17–28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
14. Тихомирова И.А., Рябов М.М. Сравнительный анализ показателей состояния системы гемостаза при тяжелом течении COVID-19 // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* — 2021. — Т. 20. — № 4. — С. 87–94. [Tikhomirova IA, Ryabov MM. Comparative analysis of hemostasis system state indicators in severe COVID-19. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2021;20(4):87–94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94>
15. Castro RA, Frishman WH. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review. *Cardiol Rev.* 2021;29(1):43–47. doi: <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000347>
16. Ярец Ю.И., Ромашевская И.П., Ходулева С.А., и др. Агрегатометрия в диагностике тромбоцитопатий у детей // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа.* — 2021. — Т. 7. — № 4. — С. 507–511. [Yarets Y, Romashevskaya I, Choduleva S. Aggregatometry in the diagnosis of thrombocytopenias in children. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe.* 2021;7(4):507–511. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.013>
17. Soliman M, Hartmann M. Multiplate Platelet Aggregation Findings Are Dependent on Platelet Count but Can Be Corrected by Use of a Ratio. *Appl Sci.* 2020;10:7971. doi: <https://doi.org/10.3390/app10227971>
18. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010;149(2):209–220. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x>
19. Halimeh S, de Angelis G, Sander A, et al. Multiplate whole blood impedance point of care aggregometry: preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents. *Klin Padiatr.* 2010;222(3):158–163. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1249081>
20. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 декабря 2008 г. № 554-ст). [Nacional'nyj standart RF GOST R 53079.4-2008 "Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Obespechenie kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovanij. Chast' 4. Pravila vedeniya preanaliticheskogo etapa" (utv. prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 18 dekabrya 2008 g. № 554-st) (In Russ.)]
21. NCCLS. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. 2nd ed. Wayne, PA: NCCLS; 2000. 38 p.
22. Гордеева О.Б., Карасева М.С., Бабайкина М.А., и др. Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей для определения нормативных значений в различных возрастных группах // *Лечащий врач.* — 2022. — Т. 4. — № 25. — С. 27–32. [Gordeeva OB, Karaseva MS, Babaikina MA, et al. Platelet aggregation function test for children in order to determine the normative values in different age groups. *Lechaschi Vrach.* 2022;4(25):27–32. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.4.005>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н., доцент [*Olga B. Gordeeva*, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10 bldg 1 Fotieva str., 119333, Moscow, Russia]; e-mail: obr@yandex.ru, SPIN-код: 2562-7725, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

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

Доброток Альбина Витальевна [*Albina V. Dobrotok*]; e-mail: dobrotokav@gmail.com, SPIN-код: 4248-8015, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

Алешенко Наталья Леопидовна [*Natalia L. Aleshenko*]; e-mail: nl.aleshenko@gmail.com, SPIN-код: 7387-8709, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-9959>

Е.С. Скворцова, Н.П. Лушкина

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

Алкоголь и подростки. Основные тенденции потребления алкоголя подростками в начале XXI в.

Обоснование. Употребление алкоголя (алкоголизация) — один из самых распространенных факторов риска здоровья, зарождающийся, как правило, в подростковом возрасте. **Цель исследования** — выявить основные тенденции и особенности алкоголизации российских подростков-школьников в начале XXI в. **Методы.** Центром мониторинга вредных привычек среди детей и подростков ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России изучена алкоголизация среди подростков-школьников 15–17 лет в рамках мониторинга за периоды с 1999–2000 по 2019–2020 гг. При формировании выборки использовался многоступенчатый отбор: от типологического и случайного к сплошному анонимному анкетированию. В 1999–2000 гг. было опрошено 12 912 городских подростков (5939 мальчиков и 6973 девочки), в 2010–2011 гг. — 15 323 подростка (6961 мальчик и 8362 девочки), в 2019–2020 гг. — 14 084 подростка (6535 мальчиков и 7549 девочек). Статистическая обработка материалов проводилась с помощью компьютерной программы *АпкПроc* («Факторы риска») и включала получение абсолютных и относительных показателей, расчет коэффициента корреляции и статистической значимости различий с использованием непараметрического критерия Пирсона χ^2 . **Результаты.** За рассматриваемый период распространенность алкоголизации сократилась среди мальчиков в 2,2 раза, среди девочек — в 1,8 раза и составила в 2019–2020 гг. 37,0 из 100 мальчиков и 49,0 из 100 девочек. Одновременно с сокращением распространенности алкоголизации распространенность частого употребления алкоголя среди как мальчиков, так и девочек снизилась, в 2019–2020 гг. составил среди мальчиков 6,7 из 100, среди девочек — 7,8 из 100 подростков соответствующего возраста и пола. Сократились неконтролируемое потребление алкоголя «с друзьями за компанию» и интенсивность приобщения к алкоголю практически в 2 раза по сравнению с 1999–2000 гг. Наиболее часто употребляемым алкогольным напитком среди мальчиков является пиво, среди девочек — шампанское. Не изменилась за рассматриваемый период повозрастная структура приобщения подростков к алкоголю: пик приобщения к алкоголю среди мальчиков и девочек продлился с возрастной группы 13–14 лет до возрастной группы 15–16 лет и стал приходиться на возрастную группу 13–16 лет. **Заключение.** За 20 лет XXI в. наблюдалось статистически значимое сокращение потребления алкоголя среди городских подростков России.

Ключевые слова: городские подростки, динамика, распространенность, алкоголизация, мотивы

Для цитирования: Скворцова Е.С., Лушкина Н.П. Алкоголь и подростки. Основные тенденции потребления алкоголя подростками в начале XXI в. *Вестник РАМН.* 2024;79(3):234–243. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17768>

Обоснование

Употребление алкоголя — один из наиболее распространенных поведенческих факторов риска здоровья. Как утверждают Т. Calvey et al. (2020), употребление алкоголя является фактором риска многих инфекционных и неинфекционных заболеваний, всех форм насилия и многих травм и ежегодно становится причиной более 3 млн смертей во всем мире [1]. Негативные последствия употребления алкоголя тяжелым бременем ложатся на все сферы деятельности общества и напрямую зависят от уровня потребления алкоголя населением.

В последнее десятилетие в России существенно снизился уровень потребления алкоголя, о чем свидетельствуют данные Роспотребнадзора, Центра исследований федерального и региональных рынков алкоголя [2, 3]. По данным Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ЕРБ ВОЗ), потребление алкоголя в России в 2016 г. составило 8,42 л на душу населения, хотя некоторые эксперты считают, что эта цифра выше [4, 5]. Тем не менее вместе с сокращением потребления алкоголя снизилось число страдающих хроническим алкоголизмом больных, как стоящих на учете, так и с впервые установленным диагнозом, уменьшилось также число смертей, связанных с употреблением алкоголя [2].

Снижению потребления алкоголя в нашей стране способствовали политика, проводимая государством в отношении ограничения и регламентации предложения алкогольной продукции [6], а также широкая пропаганда здорового образа жизни и развитие спорта и массовой физической культуры. В связи с этим представляет интерес анализ ситуации с потреблением алкогольной продукции среди российских подростков за период 1999–2020 гг. Являясь центром мониторинга вредных привычек среди детей и подростков (на базе ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России) и проводя с 1999 г. на регулярной основе мониторинг потребления психоактивных веществ (ПАВ) среди 15–17-летних подростков (городских, сельских, учащихся начальных профессиональных училищ), мы имеем возможность изучить основные изменения в потреблении ПАВ (алкоголя, табака, наркотиков) среди данного контингента подростков за период 1999–2020 гг. [7, 8].

В данной статье анализируется ситуация с потреблением алкоголя среди городских подростков-школьников — учащихся 9–11-х классов — в 1999–2000, 2010–2011 и 2019–2020 гг.

Цель исследования — выявить основные тенденции и особенности алкоголизации российских подростков-школьников в начале XXI в.

Методы

Дизайн исследования

Изучение основных параметров употребления алкоголя подростками, жителями городов — учащихся 9–11-х классов — проводилось в рамках общероссийского мониторинга в 1999–2000, 2010–2011 и 2019–2020 учебные годы. Исследования проводились по единой методике (идентичной анкете, методике формирования выборки и технологии проведения опроса).

Формирование выборки осуществлялось методом многоступенчатого отбора в несколько этапов:

- первый этап — выбор субъектов РФ (областей, республик, краев, автономных областей);
- второй этап — отбор городов в отобранных субъектах РФ (старые административные и культурные центры) (типологическая выборка);
- третий этап — типологический отбор районов в отобранных городах («спальные», промышленные, центральные, удаленные от центра районы города);
- четвертый этап — отбор методом случайной выборки общеобразовательных школ в районах города, исходя из средней численности школьников 9–11-х классов (примерно 150 школьников из каждой отобранной школы);
- пятый этап — сплошное анонимное анкетирование школьников 9–11-х классов в отобранных школах.

Однако необходимо отметить, что основной отбор субъектов РФ и отбор городов в них (типологическая выборка) был осуществлен в 1999–2000 гг. В дальнейших исследованиях 2010–2011 и 2019–2020 гг. для сопоставимости и сравнения результатов, выявления динамики в уровнях распространенности потребления ПАВ среди

подростков использовался тот же набор городов с некоторыми изменениями (из-за экономических, административных и реорганизационных проблем часть территорий временно выбывала, а добавлялись другие по тем же критериям типологического отбора).

Последующие три этапа — отбор районов в каждом городе (типологическая выборка), отбор школ в отобранных районах методом случайной выборки и сплошное анонимное анкетирование учащихся 9–11-х классов — были обязательными при формировании выборки во всех исследованиях.

Критерии соответствия

Критерием отнесения подростков к «употребляющим алкоголь» являлось всякое употребление алкоголя независимо от частоты, количества и вида алкогольного напитка в течение года.

К «частому», или «рискованному» (группа риска), употреблению алкоголя относилось употребление алкоголя от 2 раз в месяц и чаще.

Условия проведения

В проведении анкетирования подростков участвовали сотрудники региональных групп мониторинга центров общественного здоровья и медицинской профилактики следующих городов и территорий:

- 1999–2000 гг. — Белгород, Воронеж, Ижевск, Калининград, Краснодар, Красноярск, Москва, Мурманск, Самара, Смоленск, Тюмень, Тула;
- 2010–2011 гг. — Архангельск, Великий Новгород, Волгоград, Воронеж, Московская область, Ижевск, Казань, Калининград, Калуга, Кемерово, Красноярск, Москва, Нарьян-Мар, Чебоксары;

E.S. Skvortsova, N.P. Lushkina

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

Alcohol and Teenagers. The Main Trends in Alcohol Consumption by Adolescents at the Beginning of the XXI Century

Background. Alcohol consumption (alcoholism) is one of the most common health risk factors, usually originating in adolescence. **Aims** — to identify the main trends and features of alcoholization of Russian teenage schoolchildren at the beginning of the XXI century. **Methods.** The Center for Monitoring Bad Habits among Children and Adolescents of the Federal State Budgetary Institution “СНИИОИЗ” of the Ministry of Health of the Russian Federation studied alcoholism among schoolchildren aged 15–17 years as part of monitoring for the period from 1999–2000 to 2019–2020. When forming the sample, a multi-stage selection was used: from typological and random to a continuous anonymous questionnaire. In 1999–2000, 12 912 urban teenagers (5939 boys and 6973 girls) were interviewed, in 2010–2011 — 15 323 teenagers (6961 boys and 8362 girls) and in 2019–2020 — 14 084 teenagers (6535 boys and 7549 girls). Statistical development of the materials was carried out using the computer program AnkProc (“Risk Factors”) and included obtaining absolute and relative indicators, calculating the correlation coefficient and statistical significance of differences using the nonparametric Pearson criterion χ^2 . **Results.** During the period under review, the prevalence of alcoholism decreased 2.2 times among boys, 1.8 times among girls and amounted to 37.0 out of 100 boys and 49.0 out of 100 girls, respectively, in 2019–2020. Simultaneously with the reduction in the prevalence of alcoholism, the prevalence of frequent alcohol consumption among both boys and girls decreased, and amounted to 6.7 out of 100 among boys and 7.8 out of 100 adolescents of the corresponding age and gender in 2019–2020. Reduced: uncontrolled alcohol consumption “with friends for company” and the intensity of alcohol addiction almost 2 times compared to 1999–2000. The most commonly consumed alcoholic beverage among boys is beer, and among girls — champagne. The age-related structure of adolescents’ involvement in alcohol has not changed during the period under review. The peak of alcohol addiction among boys and girls lasted from the age group of 13–14 years to the age group of 15–16 years and began to occur in the age group of 13–16 years. **Conclusions.** For 20 years of the XXI century, there was a statistically significant reduction in alcohol consumption among urban teenagers in Russia.

Keywords: urban teenagers, dynamics, prevalence, alcoholism, motives

For citation: Skvortsova ES, Lushkina NP. Alcohol and Teenagers. The Main Trends in Alcohol Consumption by Adolescents at the Beginning of the XXI Century. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(3):234–243. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17768>

- 2019–2020 гг. — Архангельск, Волгоград, Екатеринбург, Ижевск, Казань, Калуга, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Мурманск, Самара, Чебоксары.

Продолжительность исследования

Анкетирование подростков проводилось в течение учебных годов — с сентября по май в 1999–2000, 2010–2011 и 2019–2020 гг.

Анкета для опроса подростков (разработана в Центре мониторинга вредных привычек среди детей и подростков) включала следующие блоки: социальный статус, курение табачных изделий, употребление наркотиков, употребление алкоголя, информированность о вреде алкоголя, табака и наркотиков, источники информации, лекции и занятия по профилактике потребления алкоголя, табака и наркотиков среди учащихся.

Описание медицинского вмешательства

Медицинское вмешательство не предусмотрено социологическим исследованием.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Расчет необходимого числа наблюдений для получения репрезентативных данных во всех исследованиях проводился по известной формуле с учетом 5% неправильно заполненных анкет [9]. Необходимое число наблюдений составило 1076 подростков в возрасте 15–17 лет в каждом городе.

Методы статистического анализа данных. Свод материалов анкетирования, формирование баз данных и их статистическая обработка проводились с помощью компьютерной программы «Ank Proс» («Факторы риска») [10] и включали получение абсолютных и относительных показателей, расчет коэффициента корреляции и статистической значимости различий с использованием непараметрического критерия Пирсона χ^2 .

пространности потребления алкоголя среди школьников 15–17 лет (рис. 1).

За 10-летний период к 2010–2011 гг. по сравнению с 1999–2000 гг. число подростков, употреблявших алкоголь, сократилось: среди мальчиков — с 81,4 до 53,9 на 100 подростков соответствующего пола (на 33,8%); среди девочек произошло несколько меньшее сокращение — с 87,4 до 65 на 100 (на 25,6%) (среди мальчиков: d.f. = 1; $\chi^2 = 1120,700$; $p < 0,001$; среди девочек: d.f. = 1; $\chi^2 = 1047,237$; $p < 0,001$).

В 2019–2020 гг. по сравнению с 2010–2011 гг. уровень распространенности потребления алкоголя снизился среди мальчиков до 37 на 100 подростков соответствующего пола и возраста (на 31,4%), а среди девочек — до 49,0 (на 24,6%). Различия статистически значимы (среди мальчиков: d.f. = 1; $\chi^2 = 400,739$; $p < 0,001$; среди девочек: d.f. = 1; $\chi^2 = 434,357$; $p < 0,001$).

На протяжении всего рассматриваемого периода уровень распространенности потребления алкоголя среди девочек был статистически значимо выше, чем среди мальчиков. Причем разница в показателях распространенности к 2019–2020 гг. стала максимальной и превышала в 2 раза различия показателей 1999–2000 гг.

В целом за 20-летний период уровень частоты распространности потребления алкоголя среди мальчиков-подростков снизился в 2,2 раза, среди девочек — в 1,8 раза.

Важной характеристикой алкоголизации является частота употребления алкоголя, включающая «редкое» употребление (до 5 раз в год), «традиционное» (от 10 до 15 раз в год) и «частое» (от 2 раз в месяц и чаще) употребление алкоголя.

Наиболее опасно для подростков «частое» употребление. При таком типе употребления спиртных напитков не только нарушается интеллектуальная сфера (снижаются когнитивная способность, успеваемость и т.д.), но и возникает потенциальный риск развития зависимости от алкоголя.

Следует отметить, что между уровнем распространенности алкоголизации и уровнем распространенности частого употребления алкоголя имеется четко выраженная прямая корреляционная взаимосвязь средней силы (среди мальчиков $r = 0,61$; среди девочек $r = 0,67$). Поэтому одновременно со снижением уровня распространенности алкоголизации среди подростков за период 1999–2020 гг.

Результаты

Основные результаты исследования

Сравнение основных параметров алкоголизации подростков-школьников в 1999–2000, 2010–2011 и 2019–2020 гг. показало существенное снижение частоты рас-

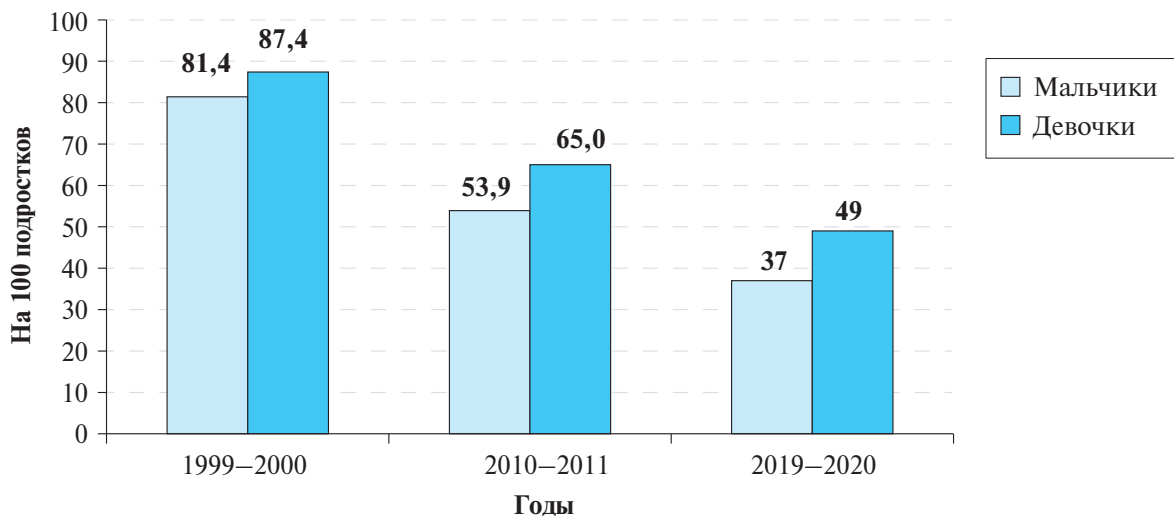


Рис. 1. Динамика частоты распространенности потребления алкоголя среди городских подростков-школьников 15–17 лет за период с 1999–2000 по 2019–2020 гг., на 100 подростков соответствующего пола и возраста

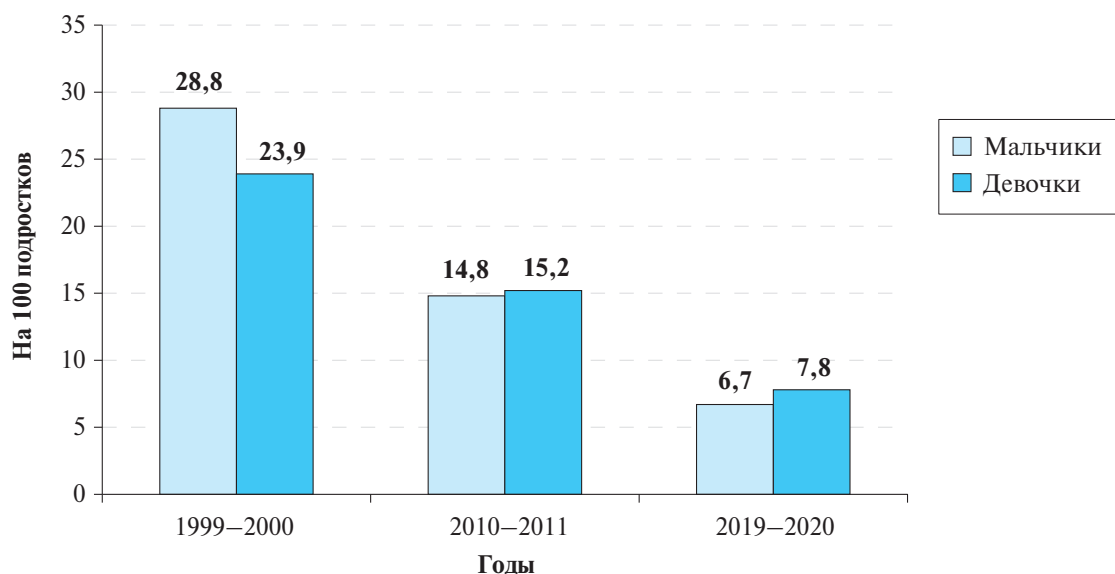


Рис. 2. Динамика распространенности частого употребления алкоголя среди городских подростков-школьников 15–17 лет за период с 1999–2000 по 2019–2020 гг., на 100 подростков соответствующего пола и возраста

следует ожидать снижения и уровня распространенности частого употребления алкоголя.

Так, если в 1999–2000 гг. уровень распространенности частого употребления алкоголя среди мальчиков составлял 28,8 из 100 мальчиков и 23,9 из 100 девочек, то к 2019–2020 гг. этот уровень снизился среди мальчиков до 6,7 ($d.f. = 1$; $\chi^2 = 1070,749$; $p < 0,001$), а среди девочек — до 7,8 из 100 подростков соответствующего возраста и пола ($d.f. = 1$; $\chi^2 = 713,50$; $p < 0,001$) (рис. 2). В целом за рассматриваемый период уровень распространенности частого употребления алкоголя снизился среди мальчиков в 4,3 раза, среди девочек — в 3,1 раза.

Необходимо также отметить, что за рассматриваемый период снизилась доля подростков, часто употреблявших алкоголь, по отношению к общему числу употреблявших спиртное. Если в 1999–2000 гг. она составляла среди мальчиков 35,4% от общего числа употреблявших, а среди девочек — 27,3%, то к 2019–2020 гг. эта доля снизилась до 18,1% среди мальчиков и до 15,9% среди девочек. Таким образом, снизились не только число часто употреблявших алкоголь, но и их доля в общем числе употреблявших алкоголь подростков.

Кроме того, за период с 1999–2000 по 2019–2020 гг. произошли важные изменения в уровне распространенности частого употребления алкоголя девочками. Если в 1999–2000 гг. показатель распространенности частого употребления алкоголя среди мальчиков был статистически значимо выше, чем среди девочек, то в 2010–2011 гг. девочки употребляли алкоголь так же часто, как и мальчики ($d.f. = 1$; $\chi^2 = 0,694$; $p > 0,05$), а в 2019–2020 гг. показатель частого употребления алкоголя девочками статистически значимо стал превышать аналогичный показатель среди мальчиков ($d.f. = 1$; $\chi^2 = 7,128$; $p < 0,01$).

Наблюдаемая положительная динамика снижения потребления алкоголя подростками, безусловно, связана с законодательными актами, принятыми в этот период. Большую роль в снижении распространенности употребления алкоголя сыграли поправки, внесенные в Федеральный закон от 22.11.1995 № 171-ФЗ «О государствен-

ном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции» в 2006–2018 гг.¹, в которых пиво и напитки, изготавливаемые на его основе, впервые были приравнены к алкогольной продукции, что позволило существенно ограничить доступность алкоголя, в частности пива, для несовершеннолетних. Кроме того, немаловажное значение для сокращения потребления алкоголя несовершеннолетними имело принятие Федерального закона от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе» (ст. 21), который полностью запретил рекламу алкогольной продукции в средствах массовой информации (на телевидении, радио, в газетах, журналах, информационно-телекоммуникационной сети Интернет), на транспорте, при проведении спортивных и зрелищных массовых мероприятий.

Основными мотивами употребления алкоголя и в 1999–2000 гг., и в 2019–2020 гг. как среди мальчиков, так и среди девочек являлись мотивы «с друзьями по случаю праздника» и «праздники в кругу семьи», а также «с товарищами за компанию». Доля этих мотивов в мотивации алкоголизации составляла в целом более 90% (табл. 1).

Однако за период с 1999–2000 по 2019–2020 гг. произошли существенные количественные изменения в основных мотивах и изменилась их иерархия. Если в 1999–2000 гг. первое место как среди мальчиков, так и среди девочек занимал мотив «с друзьями по случаю праздника», т.е. «вне семьи», то начиная с 2010–2011 и в 2019–2020 гг. первое место стал занимать мотив «праздники в кругу семьи» (см. табл. 1).

Мотив «с товарищами за компанию» за период с 1999–2000 по 2019–2020 гг. статистически значимо несколько увеличился. По этому поводу в 2019–2020 гг. стали употреблять алкоголь 12,8% мальчиков и 10,8% девочек. Мотивации «просто так, от нечего делать» и «из-за неприятностей» не претерпели существенных изменений среди мальчиков. По этим поводам употребляли алкоголь соответственно 6,6 и 2,4% мальчиков. К 2019–2020 гг. статистически значимо увеличилось число девочек, упо-

¹ Федеральные законы от 13.03.2006 № 38-ФЗ «О рекламе» (ст. 21), а также от 18.07.2011 № 218-ФЗ, от 21.07.2014 № 235-ФЗ, от 31.12.2014 № 490-ФЗ о внесении изменений в соответствующие федеральные законы.

Таблица 1. Основные мотивы потребления алкоголя среди городских подростков-школьников 15–17 лет за период с 1999–2000 по 2019–2020 гг., % от числа потреблявших

Основной мотив	Пол	1999–2000 гг.	2010–2011 гг.	2019–2020 гг.	1999–2000 / 2010–2011		2010–2011 / 2019–2020		1999–2000 / 2019–2020	
					Критерий χ^2	Уровень значимости (p)	Критерий χ^2	Уровень значимости (p)	Критерий χ^2	Уровень значимости (p)
«С друзьями по случаю праздника»	М	44,6	35,0	29,2	89,195	< 0,001	22,604	< 0,001	159,843	< 0,001
	Д	46,6	35,9	30,2	147,269	< 0,001	33,742	< 0,001	255,925	< 0,001
«Праздники в кругу семьи»	М	36,6	40,4	49,1	14,001	< 0,001	48,477	< 0,001	104,539	< 0,001
	Д	39,6	45,8	53,8	48,797	< 0,001	59,525	< 0,001	186,442	< 0,001
«С товарищами за компанию»	М	10,8	11,3	12,8	0,704	> 0,05; = 0,402	3,409	> 0,05; = 0,065	6,717	< 0,01
	Д	8,8	8,1	10,8	2,219	> 0,05; = 0,137	21,070	< 0,001	10,498	< 0,01
«Просто так, от нечего делать»	М	5,7	5,6	6,5	0,059	> 0,05; = 0,808	2,322	> 0,05; = 0,128	1,802	> 0,05; = 0,180
	Д	2,6	2,7	3,5	0,250	> 0,05; = 0,618	4,467	< 0,05; = 0,035	6,429	< 0,05; = 0,012
«Из-за неприятностей»	М	1,7	5,9	2,4	108,241	< 0,001	42,434	< 0,001	2,452	> 0,05; = 0,118
	Д	1,7	6,5	1,7	177,694	< 0,001	115,042	< 0,001	0,018	> 0,05; = 0,894

Примечание. М — мальчики; Д — девочки.

реб-лявших алкоголь «просто так, от нечего делать», до 3,5%. Число девочек, употреблявших алкоголь «из-за неприятностей», крайне мало: за рассматриваемый период не изменилось и составило 1,7%.

Представляет интерес анализ предпочтений алкогольной продукции подростками за период с 2010–2011 по 2019–2020 гг.² Наиболее употребляемыми видами

алкогольной продукции среди подростков являлись пиво, шампанское и вино.

На протяжении 2010–2011 и 2019–2020 гг. первое место среди мальчиков по популярности занимало пиво, хотя к 2019–2020 гг. число мальчиков, употреблявших пиво, существенно снизилось и составило 25,3% (табл. 2). К 2019–2020 гг. среди мальчиков существенно

Таблица 2. Виды алкогольных напитков, чаще всего употребляемые городскими подростками-школьниками 15–17 лет с 2010–2011 по 2019–2020 гг., % от числа употреблявших

Алкогольный напиток	Пол	2010–2011		2019–2020		2010–2011 / 2019–2020	
		%	95%-й ДИ	%	95%-й ДИ	Критерий χ^2	Уровень значимости (p)
Пиво	М	36,8	36,1–37,5	25,3	24,4–26,2	90,875	< 0,001
	Д	19,2	18,7–19,7	12,9	12,4–13,4	64,334	< 0,001
Шампанское	М	21,9	21,3–22,5	23,6	22,8–24,4	2,618	> 0,05; = 0,106
	Д	35,5	34,9–36,1	37,6	36,8–38,4	4,435	< 0,05; = 0,036
Вино	М	16,3	15,7–16,8	24,2	23,3–25,1	59,526	< 0,001
	Д	27,4	26,9–27,9	33,1	32,3–33,9	34,902	< 0,001
Водка и другие крепкие спиртные напитки	М	16,6	16,1–17,1	15,2	14,5–15,9	2,054	> 0,05; = 0,152
	Д	9,5	9,1–9,9	6,8	6,4–7,2	21,144	< 0,001
Слабоалкогольные коктейли	М	8,4	8,0–8,8	11,7	11,1–12,3	19,232	< 0,001
	Д	8,4	8,1–8,7	9,6	9,1–10,1	4,20	< 0,05; = 0,041

Примечание. М — мальчики; Д — девочки.

² Вопрос о видах алкогольной продукции, употребляемой подростками, был впервые включен в анкету в 2010–2011 гг.

выросло употребление вина, которое стало занимать в иерархии предпочтений второе место, а шампанское сместилось на третье, хотя количество употреблявших его мальчиков не изменилось. Не изменилось и количество мальчиков, предпочитающих крепкие спиртные напитки (15–16%).

Шкала предпочтений алкогольных напитков имеет существенные гендерные различия. У девочек на первом месте и в 2010–2011, и в 2019–2020 гг. по частоте употребления стояло шампанское, и число употреблявших его девочек даже возросло. Второе место у девочек и в 2010–2011, и в 2019–2020 гг. занимало вино, и число употреблявших его девочек также выросло. А вот количество девочек, предпочитающих пиво, к 2019–2020 гг. существенно сократилось и составило 12,9%. Значительно сократилось за этот период и число девочек, употреблявших крепкие спиртные напитки (до 6,8%).

Необходимо отметить, что и среди мальчиков, и среди девочек к 2019–2020 гг. существенно возросла популярность слабоалкогольных напитков.

Важную роль в развитии алкоголизации играет возраст приобщения к алкоголю. Чем раньше ребенок-под-

росток приобщился к алкоголю, тем выше риск перехода к опасному типу потребления (частому употреблению алкоголя) и потенциального развития зависимости от алкоголя в будущем.

На протяжении рассматриваемого периода возрастные рамки приобщения к алкоголю среди детей и подростков не изменились — от 10 до 17 лет включительно (рис. 3).

Однако за этот 20-летний период произошли три существенные изменения в приобщении детей и подростков к алкоголю. Во-первых, уже к 2010–2011 гг. снизилась интенсивность приобщения к алкоголю, особенно к 2019–2020 гг. Во-вторых, если в 1999–2000 и 2010–2011 гг. пик приобщения к алкоголю как среди мальчиков, так и среди девочек приходился на 13–14 лет, то в 2019–2020 гг. он стал пролонгированным и охватил период от 13 до 16 лет. В-третьих, существенно снизилось число детей и подростков, как мальчиков, так и девочек, впервые пробовавших алкоголь в раннем возрасте, — до 12 лет включительно (см. рис. 3). Если в 1999–2000 гг. доля впервые пробовавших алкоголь мальчиков до 12 лет составляла 44,7%

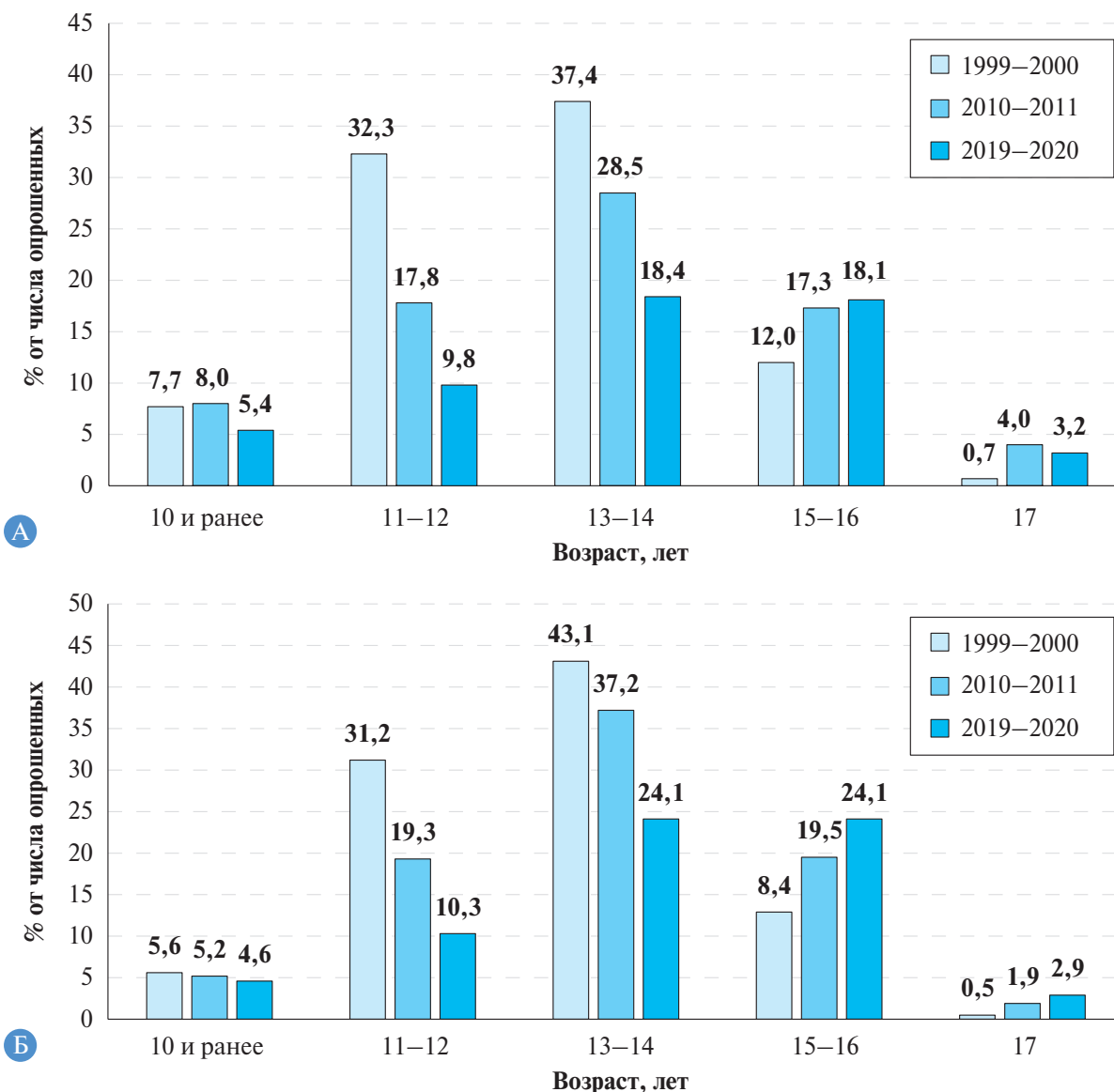


Рис. 3. Возраст первой пробы алкоголя среди городских школьников 15–17 лет за период с 1999–2000 по 2019–2020 гг., % от числа опрошенных: А — мальчики; Б — девочки

от общего числа пробовавших, то в 2019–2020 гг. она снизилась до 29,4%.

Аналогична ситуация и среди девочек. Если в 1999–2000 гг. доля впервые пробовавших алкоголь девочек до 12 лет составляла 41,6% от общего числа пробовавших, то в 2019–2020 гг. она снизилась до 23,6%.

Как в употреблении алкоголя, так и в приобщении к алкоголю детей и подростков главную роль играют сложившиеся традиции — употребление алкоголя на праздники.

Поэтому ведущим мотивом первой пробы алкоголя среди как мальчиков, так и девочек на протяжении всего рассматриваемого периода остался мотив «праздник, семейное торжество». Но к 2010–2011 гг. количественно этот мотив существенно снизился, составив среди мальчиков 47,8%, среди девочек — 63,9%, а к 2019–2020 гг. доля этого мотива сократилась до 46,7% среди мальчиков и 61,1% среди девочек (табл. 3). Существенно уменьшилось число подростков, пробовавших алкоголь в первый раз «с товарищами за компанию» (11,4% мальчиков и 8,3% девочек). Увеличилось к 2019–2020 гг. число подростков, пробовавших впервые алкоголь «из любопытства» (21,6% мальчиков и 15,1% девочек) (см. табл. 3). Необходимо отметить, что к 2019–2020 гг. значительно возросло число детей и подростков, пробовавших алкоголь «случайно», — до 13,8% среди мальчиков и 10,1% среди девочек (см. табл. 3).

Анализ видов алкогольной продукции, которую дети и подростки пробовали в первый раз, показал,

что как в 2010–2011, так и в 2019–2020 гг. приобщение к алкоголю у мальчиков начиналось с пива, а у девочек — с шампанского (табл. 4).

За рассматриваемый период рейтинг видов алкогольных напитков, пробуемых впервые мальчиками, не изменился, хотя количественно снизилось число детей и подростков, пробовавших впервые пиво, шампанское, слабоалкогольные напитки, но увеличилось число пробовавших вино и крепкие спиртные напитки.

Среди девочек произошло некоторое изменение в рейтинге впервые пробуемых спиртных напитков: хотя первое место сохранило за собой шампанское, второе место заняло вино, а на третьем оказалось пиво (см. табл. 4).

Таким образом, приобщение детей и подростков к алкоголю начинается с употребления преимущественно пива, шампанского и вина, которые считаются наиболее легкими алкогольными напитками.

Обсуждение

Результаты анализа данных наших исследований за 1999–2000, 2010–2011 и 2019–2020 гг. позволили выявить основные тенденции в потреблении алкоголя городскими подростками-школьниками: существенное (в разы) снижение уровня алкоголизации, включая частое употребление алкоголя; снижение интенсивности приобщения детей и подростков к алкоголю, особенно в младших возрастных группах — до 12 лет включитель-

240

Таблица 3. Основные мотивы первой пробы алкоголя среди городских подростков-школьников 15–17 лет за период с 1999–2000 по 2019–2020 гг., % от числа пробовавших

Основной мотив	Пол	1999–2000	2010–2011	2019–2020	1999–2000 / 2010–2011		2010–2011 / 2019–2020		1999–2000 / 2019–2020	
					Критерий χ^2	Уровень значимости (p)	Критерий χ^2	Уровень значимости (p)	Критерий χ^2	Уровень значимости (p)
«Праздник, семейное торжество»	М	56,6	47,8	46,7	84,099	< 0,001	1,084	> 0,05; = 0,298	84,431	< 0,001
	Д	71,5	63,9	61,1	90,200	< 0,001	44,860	< 0,001	138,015	< 0,001
«С товарищами за компанию»	М	17,3	15,7	11,4	4,872	< 0,05	34,587	< 0,001	59,921	< 0,001
	Д	11,6	11,0	8,3	1,044	> 0,05; = 0,307	24,407	< 0,001	744,698	< 0,001
«Из любопытства»	М	15,9	21,6	22,4	59,209	< 0,001	0,747	> 0,05; = 0,388	60,801	< 0,001
	Д	11,8	15,1	16,8	32,714	< 0,001	6,012	< 0,05	58,126	< 0,001
«Просто так, от нечего делать»	М	7,4	5,9	5,0	9,753	< 0,01	3,708	> 0,05; = 0,055	21,209	< 0,001
	Д	2,8	3,5	3,1	4,985	< 0,05	1,327	> 0,05; = 0,250	0,809	> 0,05; = 0,369
«Случайно»	М	1,1	3,8	13,8	83,367	< 0,001	306,867	< 0,001	602,459	< 0,001
	Д	0,9	2,1	10,1	36,536	< 0,001	364,257	< 0,001	513,105	< 0,001
«Хотелось показать себя взрослым»	М	0,6	2,5	0,7	65,819	< 0,001	39,798	< 0,001	0,555	> 0,05; = 0,457
	Д	0,3	2,1	0,6	89,156	< 0,001	44,860	< 0,001	5,724	< 0,05; = 0,017

Примечание. М — мальчики; Д — девочки.

Таблица 4. Виды алкогольных напитков, употребленных впервые городскими подростками-школьниками 15–17 лет за период с 2010–2011 по 2019–2020 гг., % от числа пробовавших

Алкогольный напиток	Пол	2010–2011		2019–2020		2010–2011 / 2019–2020	
		%	95%-й ДИ	%	95%-й ДИ	Критерий χ^2	Уровень значимости (p)
Пиво	М	38,8	38,2–39,4	32,5	31,7–33,3	36,943	< 0,001
	Д	24,0	23,5–24,5	19,3	18,6–20,0	37,936	< 0,001
Шампанское	М	29,9	29,3–30,5	26,9	26,2–27,6	9,607	< 0,01; = 0,002
	Д	47,0	47,4–47,6	45,4	44,7–46,1	2,948	> 0,05; = 0,086
Вино	М	14,4	13,9–14,9	22,8	22,1–23,5	106,344	< 0,001
	Д	16,5	16,1–16,9	24,9	24,3–25,5	130,942	< 0,001
Водка и другие крепкие спиртные напитки	М	10,7	10,4–11,1	12,9	12,4–13,4	10,834	< 0,01; = 0,001
	Д	5,1	4,9–5,3	6,2	5,9–6,5	6,640	< 0,01; = 0,010
Слабоалкогольные коктейли	М	6,3	6,0–6,6	4,9	4,6–5,2	8,187	< 0,01; = 0,005
	Д	7,4	7,1–7,7	4,2	3,9–4,5	52,385	< 0,001

Примечание. М — мальчики; Д — девочки.

но; снижение неконтролируемого потребления алкоголя подростками («с товарищами за компанию», «с друзьями по случаю праздника»).

Подтверждает выявленную тенденцию к сокращению потребления алкоголя подростками и исследование HBSC, проведенное среди подростков в России в 2013–2014 гг., которое констатировало снижение алкоголизации подростков по сравнению с 2009–2010 гг. [11].

Сравнение наших данных с данными глобальных исследований ВОЗ и ЕРБ ВОЗ показало, что основные тенденции потребления алкоголя подростками, наблюдаемые в нашей стране, совпадают с зарубежными данными. Так, результаты американского исследования National Survey on Drug Use and Health (2018) показали, что доля подростков, употребляющих алкоголь (2018 г.), стала существенно ниже по сравнению с данными исследований 2002–2017 гг. [12].

Тенденция к снижению потребления алкоголя отмечается и среди всего населения. В Глобальном отчете о состоянии алкоголя и здоровья ВОЗ отмечается, что распространенность злоупотребления при эпизодическом употреблении алкоголя снизилась во всем мире с 22,6% в 2000 г. до 18,2% в 2016 г. [13].

Сравнить и сопоставить данные о распространенности потребления алкоголя среди российских подростков с данными Глобальных исследований ВОЗ и ЕРБ ВОЗ не представляется корректным, поскольку не совпадают возрастные группы: в нашем исследовании — 15–17 лет, в исследованиях ВОЗ — 15–19 лет либо только 15 лет. Тем не менее наши показатели распространенности алкоголизации относительно близки к показателям распространенности потребления алкоголя подростками в Северной и Южной Америке (38,2%) [14]. Необходимо отметить, что самые высокие показатели распространенности употребления алкоголя среди подростков отмечаются в Европейском регионе (42,5%) [14]. Более того, исследование, проведенное ЕРБ ВОЗ и Канадой в 2017–2018 гг. среди

15-летних учащихся, показало, что среди подростков данного возраста употребляли алкоголь от 50 до 70% с незначительными различиями между мальчиками и девочками [15].

Подтверждают результаты нашего анализа и отечественные авторы [16–19]. Исследования, проведенные в Нижнем Новгороде, городах Свердловской области, Москве, показали, что основные параметры алкоголизации подростков в этих городах совпадают с полученными нами данными [16–19]. Так, основными мотивами употребления алкоголя являются «праздники в кругу семьи» и «с друзьями на праздники», а ведущим мотивом первой пробы — «праздники в кругу семьи» [16–19].

Исследователи алкоголизации подростков в городах Свердловской области и Екатеринбурге, как и мы, отмечают увеличение числа подростков, пробующих впервые алкоголь «случайно». В Нижнем Новгороде и в городах Свердловской области, Екатеринбурге и Москве пик приобщения к алкоголю подростков, как и в наших исследованиях, приходится на возраст с 13 до 16 лет [16–19].

Сравнить виды алкогольных напитков, употребляемых подростками, удалось только с данными по Москве. Как и в наших исследованиях, московские подростки-мальчики чаще всего употребляли пиво, а девочки — вино и шампанское. Московские авторы подтверждают, что крепкие спиртные напитки не занимают значительное место в ряду предпочтений алкогольных напитков у подростков [18].

Заключение

Анализ данных широкомасштабных исследований 1999–2000, 2010–2011 и 2019–2020 гг. показал, что в потреблении алкоголя российскими городскими подростками-школьниками 15–17 лет за рассматриваемый период начала XXI в. произошли существенные изменения.

Уровень распространенности потребления алкоголя среди мальчиков снизился в 2,2 раза, среди девочек — в 1,8 раза. Уровень распространенности частого употребления алкоголя сократился среди мальчиков в 4,3 раза, среди девочек — в 3,1 раза, причем доля частого употребления алкоголя в общей алкоголизации подростков в 2019–2020 гг. по сравнению с 1999–2000 гг. уменьшилась среди мальчиков в 2,0 раза, а среди девочек — в 1,7 раза.

Произошла инверсия частого употребления алкоголя у девочек. Если в 1999–2000 гг. девочки уступали мальчикам по частому употреблению алкоголя, то в 2019–2020 гг. статистически значимо стали превосходить мальчиков по этому показателю. Это прогностически неблагоприятный факт, свидетельствующий о потенциальном росте женского алкоголизма.

Произошло статистически значимое снижение числа пробовавших алкоголь подростков, особенно в младших возрастных группах (до 12 лет включительно): среди мальчиков — в 2,7 раза, среди девочек — в 2,5 раза. Пик приобщения к алкоголю (наиболее интенсивное приобщение) стал более продолжительным и занимает возрастной интервал от 13 до 16 лет среди как мальчиков, так и девочек.

Констатируются положительные изменения в мотивации потребления алкоголя подростками: сократилось неконтролируемое потребление алкоголя («с товарищами за компанию», «с друзьями по случаю праздника»), преобладающим стал мотив «праздники в кругу семьи».

В мотивации первой пробы алкоголя детьми и подростками отмечалось увеличение числа пробовавших алкоголь «из любопытства» и «случайно», хотя главным мотивом остались «праздники в кругу семьи».

Ведущее место как в потреблении, так и приобщении детей и подростков к алкоголю занимали пиво,

шампанское и вино с гендерными различиями: у мальчиков первое место занимало пиво, у девочек — шампанское.

Существенное снижение распространенности алкоголизации среди российских подростков связано в первую очередь с законодательными актами, ограничивающими доступность алкоголя для детей и подростков и полностью запрещающих рекламу алкогольной продукции во всех медиа, на транспорте, при проведении спортивных и зрелищных массовых мероприятий.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) Минздрава России в рамках выполнения Государственного задания № 056-00003-21-00 от 23 декабря 2020 г. по теме «Исследование состояния здоровья населения Российской Федерации с учетом демографической ситуации» на период 2021–2023 гг.

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

Участие авторов. Е.С. Скворцова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Н.П. Лушкина — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование.

Выражение признательности. Выражаем благодарность сотрудникам групп мониторинга центров общественного здоровья и медицинской профилактики, принимавшим участие в организации проведения опросов школьников 15–17 лет.

242

ЛИТЕРАТУРА

- Calvey T, Scheibein F, Saad NA, et al. The changing landscape of alcohol use and alcohol use disorder during the COVID-19 pandemic perspectives of early career professionals in 16 countries. *J Addict Med.* 2020;14(6):e284–e286. doi: <http://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000735>
- О снижении масштабов злоупотребления алкогольной продукцией. Сообщение Роспотребнадзора. 18.01.2016. [On reducing the scale of alcohol abuse. Message from Rospotrebnadzor. 18.01.2016. (In Russ.)] Available from: http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5533&sphrase_id=569853 (accessed: 17.12.2021).
- Соркина О. Мы не спивающаяся страна. [Sorkina O. We are not a drunken country. (In Russ.)] Available from: <http://www.kommersant.ru/doc/2896482> (accessed: 25.06.2022).
- Потребление алкоголя. Европейский портал информации здравоохранения. [Alcohol Consumption. European Health Information Portal. (In Russ.)] Available from: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hbcs_23-alcohol-consumption/ (accessed: 10.11.2022).
- Пить стали меньше. Евгений Брюн в программе «Действующие лица» на «Ъ FM» // *Коммерсантъ FM.* 24.09.2015. [They began to drink less. Evgeny Brun in the program “Actors” on “Kommersant FM”. *Kommersant FM.* 24.09.2015. (In Russ.)] URL: <http://www.kommersant.ru/doc/2817239> (accessed: 17.02.2022).
- Федеральный закон от 22.11.1995 № 171-ФЗ (ред. от 26.03.2022) «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции». [Federal Law of 22.11.1995 No. 171-FZ (as amended on 26.03.2022) “On State regulation of production and turnover of ethyl alcohol, alcoholic and alcohol-containing products and on Restriction of Consumption (drinking) of alcoholic beverages”. (In Russ.)] Available from: <http://kremlin.ru/acts/bank/8506>
- Скворцова Е.С., Постникова Л.К. *Положение с потреблением психоактивных веществ среди городских подростков-школьников 9–11-х классов в Российской Федерации (данные мониторинга 2010–2011 гг.)*. Информационно-аналитические материалы. — М.: ЦНИИОИЗ, 2012. — 32 с. [Scvortsova ES, Postnikova LK. *Polozhenie s potrebniem psihoaktivnyh veshchestv sredi gorodskih podrostkov-shkol'nikov 9–11-h klassov v Rossijskoj Federacii (dannye monitoringa 2010–2011 gg.)*. Informacionno-analiticheskie materialy. Moscow: CNIOIZ; 2012. 32 s. (In Russ.)] Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005463406>
- Скворцова Е.С., Абрамов А.Ю. Сравнительная характеристика потребления алкоголя среди городских подростков-школьников в Российской Федерации в 2000 и 2011 годах // *Психическое здоровье.* — 2014. — Т. 12. — № 3. — С. 89–92. [Scvortsova ES, Abramov AYU. Comparative characteristic alcohol consumption among urban school students in the Russian Federation in 2000 and 2011. *Mental Health.* 2014;12(3):89–92. (In Russ.)]
- Лисицын Ю.П. *Общественное здоровье и здравоохранение*: учебник. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 512 с. [Lisicyn YuP. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie*: uchebnik. 2-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 512 s. (In Russ.)] Available from: https://www.cpkmed.ru/materials/El_Biblio/AktualDoc/osnovy-zdravoohranenija/1.pdf

10. Скворцова Е.С., Коновалов Д.Н. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013619820 AnkProc («Факторы риска»). Дата гос. регистрации в Реестре программ для ЭВМ 17 октября 2013 г. [Scvortsova ES, Kononov DN. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM № 2013619820 AnkProc (“Faktory riska”). Data gos. registracii v Reestre programm dlya EVM 17 oktyabrya 2013 g. (In Russ.)]
11. *Неравенство во взрослой жизни: гендерные и социально-экономические различия в состоянии здоровья и благополучия детей и подростков*. Исследование «Здоровое поведение детей школьного возраста» (HSBC): международный исследовательский отчет 2013–2014 гг. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2016. (Серия «Политика здравоохранения». Вып. 7.) [Inequality in adult life: gender and socio-economic differences in the health and well-being of children and adolescents. The study “Healthy Behavior of School-age Children” (HSBC): International Research Report 2013–2014. Ed. by Inchley J, et al. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016. (Series “Health Policy”. Iss. 7.)] Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332091/9789289055000-eng.pdf> (accessed: 16.04.2022).
12. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health. Available from: <https://www.samhsa.gov/data/> (accessed: 21.06.2022).
13. Global status report on alcohol and health 2018. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en (accessed: 05.09.2022).
14. *Поведенческие аспекты употребления алкоголя подростками: тенденции и социальные неравенства в Европейском регионе ВОЗ, 2002–2014 гг.* Наблюдение по итогам межнационального исследования ВОЗ «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC). — Копенгаген: ВОЗ ЕРБ, 2018. [Inequalities in adulthood: gender and socio-economic differences in the health and well-being of children and adolescents. Study “School-age Children’s Health Behaviors” (HSBC): International Research Report 2013–2014. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2016]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332091/9789289055000-eng.pdf> (accessed: 26.07.2022).
15. *Внимание к здоровью и благополучию подростков*: результаты исследования «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC) 2017/2018 гг. в Европе и Канаде. Международный отчет за 2017/18 гг. — Копенгаген, 2020. [Spotlight on adolescent health and well-being: Findings from the 2017/2018 Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) survey in Europe and Canada. International Report 2017/2018. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332100/9789289055024-rus.pdf> (accessed: 26.02.2022).
16. Зернов Д.В. Особенности вхождения молодежи в алкогольную среду // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия: Социальные науки*. — 2016. — Т. 44. — № 4. — С. 158–166. [Zernov DV. Some peculiarities of young people’s introduction to alcoholic environment. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University named after N.I. Lobachevsky. Series: Social Sciences*. 2016;44(4):158–166. (In Russ.)]
17. Вьюхина Т.А., Руколеева Т.С., Тоноян М.А., и др. Особенности потребления алкоголя подростками в Свердловской области // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения*: сб. статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17–18 мая 2022 г. — Екатеринбург, 2022. — С. 3181–3186. [Vyukhina TA, Rukoleeva TS, Tonoyan MA, et al. Features of alcohol consumption by teenagers in the Sverdlovsk region. *Topical issues of modern medical science and healthcare*: Collection of articles of the VII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Yekaterinburg, May 17–18, 2022. Yekaterinburg; 2022. P. 3181–3186. (In Russ.)]
18. Мушкарлов Д.Р., Чигирина Т.И., Бабушкина Е.И., и др. Формирование алкогольной зависимости у подростков и пути профилактики раннего алкоголизма // *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения*: сб. статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Екатеринбург, 19–20 апреля 2023 г. — Екатеринбург, 2023. — С. 3687–3692. [Mushkarov DR, Chigirina TI, Babushkina EI, et al. The formation of alcohol dependence in adolescents and ways to prevent early alcoholism. *Topical issues of modern medical science and healthcare*. Collection of articles of the VII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students. Yekaterinburg, April 19–20, 2023. Yekaterinburg; 2023. P. 3687–3692. (In Russ.)]
19. Михайлов А.И., Кириллов В.Ф., Сланина С.В., и др. Вредные привычки подростков и их связь с показателями здоровья // *Здоровье населения и среда обитания (ЗНИСО)*. — 2009. — № 1 (190). — С. 19–22. [Mixajlov AI, Kirillov VF, Slanina SV, i dr. Vrednye privyчки podrostkov i ih svyaz’ s pokazatelyami zdorov’ya. *Zdorov’e naseleniya i sreda obitaniya (ZNIS0)*. 2009;1(190):19–22. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

С.В. Виссарионов, Н.О. Хусаинов,
Д.Н. Кокушин, А.Н. Филиппова, М.С. Асадулаев

Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера,
Санкт-Петербург, Пушкин, Российская Федерация

Анализ факторов риска развития синдрома верхней брыжеечной артерии при хирургической коррекции деформаций позвоночника у детей

Обоснование. Синдром верхней брыжеечной артерии (ВБА) — это тяжелое, потенциально смертельное осложнение, которое может развиться при хирургической коррекции деформации позвоночника. В литературе представлено не более 400 случаев, а факторы риска развития этого осложнения достоверно не определены. **Цель исследования** — анализ результатов выполнения КТ-ангиографии брюшного отдела аорты у пациентов с тяжелой сколиотической деформацией позвоночника для выявления факторов риска развития синдрома ВБА. **Методы.** В условиях отделения патологии позвоночника и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России выполнена КТ-ангиография брюшного отдела аорты 13 пациентам детского возраста с тяжелыми сколиотическими деформациями позвоночника. Определяли направление ответвления ВБА от аорты, аортомезентериальный угол и расстояние между передней стенкой аорты и задней стенкой ВБА на уровне двенадцатиперстной кишки (ДПК). В случае отклонения значений от нормы последних двух параметров пациентам выполняли видеогастродуоденоскопию для оценки состояния ДПК, проходимости ее залуковичного отдела. **Результаты.** У 4 пациентов ответвление а. *mesenterica superior* было левосторонним, у 3 из этих пациентов при выполнении видеогастродуоденоскопии были выявлены признаки компрессии залуковичного отдела извне, у 1 пациента в послеоперационном периоде развился синдром ВБА, что потребовало выполнения дренирующего вмешательства на кишечнике. При проведении более тщательной оценки данных мультиспиральной компьютерной томографий (МСКТ) было установлено, что в условиях наличия тяжелой деформации позвоночного столба ущемление горизонтальной порции *duodenum* может происходить между а. *mesenterica superior* и вентральной поверхностью тел позвонков. У ряда пациентов с уменьшением аортомезентериального угла не наблюдали компрессии *duodenum* в связи с более низким ее расположением и увеличенным расстоянием между передней стенкой аорты и задней стенкой ВБА на этом уровне. **Заключение.** К возможным факторам риска развития синдрома ВБА можно отнести левостороннюю направленность ответвления а. *mesenterica superior* от аорты. В ряде случаев у пациентов с клиникой синдрома ВБА ущемление горизонтальной порции *duodenum* может возникать между а. *mesenterica superior* и позвоночным столбом, а не аортой. Традиционная методика измерения аортомезентериального расстояния не всегда является верной: у пациентов с деформацией позвоночника и клиникой синдрома ВБА в связи с наличием изменений пространственного положения внутренних органов данное расстояние необходимо измерять на уровне горизонтальной порции *duodenum*.

Ключевые слова: сколиоз, дети, осложнения, ангиография

Для цитирования: Виссарионов С.В., Хусаинов Н.О., Кокушин Д.Н., Филиппова А.Н., Асадулаев М.С. Анализ факторов риска развития синдрома верхней брыжеечной артерии при хирургической коррекции деформаций позвоночника у детей. *Вестник РАМН.* 2024;79(3):244–249. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17894>

Обоснование

Хирургическая коррекция деформации позвоночника — область ортопедии, где можно ожидать развитие самых тяжелых осложнений в периоперационном периоде. Одним из них является синдром верхней брыжеечной артерии (ВБА). Впервые описанное бароном Карлом фон Рокитанским в 1861 г. во время проведения секционного исследования это состояние было детально изучено сэром Дэвидом Персивалем Далбреком Уилки (Wilkie) в 1927 г. на основании данных обследования 75 пациентов, что позволило разработать первые подходы в лечении [1, 2]. Частота встречаемости синдрома ВБА варьирует от 0,013% при наличии соматической патологии [3] до 4,7% при коррекции деформаций позвоночника [4]. Всего в литературе представлено около 400 случаев развития данного синдрома, при этом только очень малая часть из представленных пациентов имела патологию позвоночного столба. Отметим, что в отделении, где выполнено данное исследование, наблюдали 2 таких

пациента за период 5 мес. Предрасполагающие особенности и факторы риска возникновения этого осложнения на фоне сколиотической деформации позвоночника не изучены, известны лишь величины условной нормы угла ответвления ВБА от аорты и аортомезентериального расстояния [5]. Механизм развития данного синдрома заключается в компрессии третьей порции двенадцатиперстной кишки (ДПК) между аортой и ВБА вследствие различных причин. К одной группе можно отнести ряд состояний, приводящих к быстрому снижению массы тела, — анорексию, кахексию, развившуюся вследствие онкологических заболеваний и кардиологической патологии, обширных ожогов и травм, мальабсорбции [3, 6, 7]. Следующее за этим — уменьшение объема внутрибрюшной жировой клетчатки, окружающей ДПК, приводящее к изменению величины угла отхождения ВБА от аорты с компрессией стенки кишки извне. В результате клинические проявления хронической дуоденальной непроходимости развиваются постепенно и носят потенциально обратимый характер. В лечении таких пациентов эффек-

тивны применение парэнтерального питания, использование специализированных смесей, дробное кормление и элементы постральной коррекции, облегчающей прохождение пищевого комка через зону стеноза (положение на боку/прон-позиция) [8]. К другой группе причин относят особенности строения связочного аппарата ДПК и связки Трейца, в частности укорочение данного образования, множественные адгезии между листками париетальной брюшины обуславливают развитие компрессии просвета кишки. Как и более дистальное ответвление ВБА от аорты, чаще всего клинические проявления возникают у пациентов на фоне интенсивной прибавки в росте. Отдельно применительно к области ортопедии необходимо выделить ситуацию, когда компрессия ДПК развивается после коррекции деформации позвоночного столба: до развития технологий хирургического лечения данный синдром наблюдали у пациентов, подвергшихся процедуре наложения корригирующего гипсового или кожного корсета (body cast), из-за чего он также носит название «cast-синдром» [9]. В настоящее время применение специализированного инструментария позволяет добиваться значительной величины коррекции деформации позвоночника, что, в свою очередь, в короткое время изменяет порочную, но устоявшуюся в течение многих лет скелетотопию внутренних органов и приводит к развитию синдрома ВБА [10, 11]. В такой ситуации клинические проявления возникают рано и протекают в форме острой кишечной непроходимости: неукротимые тошнота и рвота, ослабление перистальтики кишечника,

отсутствие стула. Консервативные мероприятия редко бывают успешными — в итоге развивается декомпенсация организма из-за водных и электролитных нарушений. В литературе описаны случаи образования безоаров в супрастенотизированном сегменте, а также развития перфорации стенки ДПК и желудка с последующим летальным исходом [12]. В большинстве случаев необходимо выполнение дренирующих вмешательств на кишечнике, таких как дуоденоюностомия или гастроеюностомия, либо мобилизация ДПК с последующим низведением (операция Стронга) [13–15]. Последний вариант в настоящее время не применяют в связи с высокой частотой неудовлетворительных результатов. Таким образом, несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости, данное осложнение носит угрожающий характер, в то же время лечение таких пациентов длительное и дорогостоящее, требует привлечения специалистов различного профиля, а выполнение вмешательств на кишечнике может значительно нарушить качество жизни пациента.

Цель исследования — определение факторов риска развития синдрома ВБА у пациентов детского возраста с тяжелыми деформациями позвоночного столба при планировании хирургической коррекции.

Методы

Дизайн исследования

Проспективное нерандомизированное исследование с участием пациентов детского возраста, которым плани-

S.V. Vissarionov, N.O. Khusainov, D.N. Kokushin, A.N. Filippova, M.S. Asadulaev

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery,
Saint Petersburg, Pushkin, Russian Federation

Analysis of Risk Factors for Development of Superior Mesenteric Artery Syndrome in Surgical Treatment of Spine Deformities in Children

Background. Superior mesenteric artery (SMA) syndrome is a serious, potentially fatal complication that can be reversed by spinal deformity surgery. The protocol describes no more than 400 cases, and the risk factors for this development are clearly not known. **Aims** — analysis of the results of CT angiography of the abdominal aorta in patients with severe scoliotic spinal deformity to identify risk factors for the development of superior mesenteric artery syndrome. **Methods.** At the Department of Spinal Pathology and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Pediatric Traumatology and Orthopedics named after G.I. Turner” of the Ministry of Health of Russia CT angiography of the abdominal aorta in 13 pediatric patients with severe scoliotic deformities of the spine was performed. The direction of the SMA branch from the aorta, the aortomesenteric angle and the distance between the anterior wall of the aorta and the posterior wall of the SMA at the level of the duodenum (DU) were determined. If the values of the last two parameters deviated from the norm, patients underwent videogastrroduodenoscopy to assess the condition of the duodenum and the patency of its subbulb part. **Results.** In 4 patients branch a. mesenterica superior was left-sided, in 3 of these patients, when performing videogastrroduodenoscopy, signs of compression of the extra-bulbular region from the outside were revealed — 1 patient developed SMA syndrome in the post-op period, which required drainage intervention on the intestine. When conducting a more thorough assessment of MSCT data, it was found that in the presence of severe deformity of the spinal column, infringement of the horizontal portion of the duodenum can occur between a. mesenterica superior and the ventral surface of the vertebral bodies. In a number of patients with a decrease in the aortomesenteric angle, compression of the duodenum was not observed due to its lower location and the increased distance between the anterior wall of the aorta and the posterior wall of the SMA at this level. **Conclusions.** Possible risk factors for the development of SMA syndrome include the left-sided direction of branch a. mesenterica superior from the aorta. In some cases, in patients with clinical signs of SMA syndrome, infringement of the horizontal portion of the duodenum may occur between a. mesenterica superior and the spinal column, and not the aorta. The traditional method of measuring the aortomesenteric distance is not always correct — in patients with spinal deformity and clinical signs of SMA syndrome, due to the presence of changes in the spatial position of the internal organs, this distance must be measured at the level of the horizontal portion of the duodenum.

Keywords: scoliosis, children, complications, angiography

For citation: Vissarionov SV, Khusainov NO, Kokushin DN, Filippova AN, Asadulaev MS. Analysis of Risk Factors for Development of Superior Mesenteric Artery Syndrome in Surgical Treatment of Spine Deformities in Children. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(3):244–249. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17894>

ровали выполнение хирургической коррекции деформации позвоночника.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов детского возраста с наличием выраженной (более 100° по Cobb) сколиотической деформации позвоночника. Критериями исключения являлись: перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах брюшной полости, на позвоночнике; наличие в анамнезе аллергических реакций на препараты йода; нарушение выделительной функции почек, подтвержденное лабораторно.

Условия проведения

Исследование выполнено в Национальном медицинском исследовательском центре детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера Минздрава России.

Продолжительность исследования

Данное исследование выполнено за период с февраля 2022 по март 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

246
Всем пациентам выполняли КТ-ангиографию на аппарате CT PHILIPS BRILLIANCE 64 по стандартному протоколу. С целью визуализации брюшного отдела аорты и ее ветвей пациенту через заранее установленный венозный катетер вводили раствор Омнипак 350 мг йода/мл болюсно в объеме 80 мл. Исследование выполняли в артериальную фазу. Оценка полученных изображений проводили в программе RadiAnt DICOM viewer с построением мультипланарной, а также 3D-реконструкции. При подтверждении отклонения измеряемых величин от нормы пациентам выполняли видеогастроуденоскопию с целью оценки проходимости ДПК на протяжении.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Определена особенность строения сосудистого русла брыжейки, которая может обуславливать развитие синдрома ВБА, — левосторонняя направленность ответвления от аорты. Данная особенность приводила к уменьшению расстояния между вентральной поверхностью позвонков и ВБА, в том числе в сравнении с величиной аортомезентериального расстояния.

Дополнительные исходы исследования. Также было отмечено, что в результате имеющегося искривления у части пациентов была значительно изменена скелетотопия ДПК, а именно нисходящая часть располагалась существенно ниже уровня, на котором рекомендуют проводить измерение аортомезентериального расстояния для определения объема резервного пространства ДПК.

Анализ в подгруппах

Среди 4 пациентов с левосторонним ответвлением ВБА от аорты у 3 при проведении видеогастроуденоскопии были выявлены признаки компрессии ДПК извне. У 1 из 3 пациентов в послеоперационном периоде развился синдром ВБА, что потребовало проведения хирургического лечения в объеме дуоденоюностомии и наложения обходного анастомоза по Ру.

Методы регистрации исходов

Проведена визуальная и количественная оценка результатов проведенных измерений.

Этическая экспертиза

Проведение настоящего исследования обсуждено и одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России (протокол № 22-4 от 15 сентября 2023 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ данных не проводился в связи с особенностями гипотезы и дизайна исследования.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Проведено обследование 11 пациентов с тяжелыми (более 100° по Cobb) деформациями позвоночного столба в возрасте от 12 до 17 лет, из них 1 — мужского пола, 10 — женского. Выполнено 12 МСКТ — ангиографических исследований (1 пациенту исследование проводили и в до-, и в послеоперационном периоде, 1 — только в послеоперационном). Оценивали данные выполненной на этапе предоперационного обследования КТ-ангиографии с целью выявления отличительных особенностей и вероятных факторов риска развития синдрома ВБА, таких как угол ответвления ВБА от аорты, расстояние между задней стенкой ВБА и передней стенкой аорты, направление ответвления ВБА, а также расстояние между вентральной поверхностью позвоночного столба и стенкой ВБА. В ходе выполнения исследования было решено проводить измерение между задней стенкой ВБА и вентральной поверхностью тел позвонков, сравнивая данную величину с аортомезентериальным расстоянием. Измерение обозначенных величин выполнял один и тот же исследователь после согласования референтных точек с остальными участниками коллектива авторов. Данные заносили в таблицу Excel, рандомизация и ослепление отсутствовали. Данные пациентов были обезличены. Видеогастроуденоскопию выполнял врач-эндоскопист, который давал оценку полученным данным проведенного обследования в категориях «компенсация», «субкомпенсация», «декомпенсация». При условии выполнения оперативного вмешательства четверо из авторов исследования оценивали клинически состояние пациентов: учитывали наличие тошноты, рвоты, факт развития синдрома ВБА. При развитии синдрома ВБА пациент получал лечение в условиях отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии до тех пор, пока не переводился в специализированное отделение детской хирургии для выполнения дренирующего оперативного вмешательства на кишечнике.

Основные результаты исследования

В табл. 1 представлены результаты проведенных измерений и видеогастроуденоскопии, отмечено наличие или отсутствие диспептических явлений, развития синдрома ВБА в послеоперационном периоде.

Из представленных в табл. 1 данных следует, что факторами риска развития стеноза ДПК являлись левосторонняя направленность ВБА и характерное для данной ситуации уменьшение вертебромезентериального расстояния. Сочетание этих двух особенностей в значимой степени способствует возможности развития синдрома ВБА.

Дополнительные результаты исследования

По результатам проведенного анализа выявлено, что среди подгруппы из 4 пациентов, объединенных

Таблица 1. Результаты видеогастродуоденоскопии у пациентов

Пациент	Угол ВБА, град	АМР/ВМР	Направленность ВБА	Данные видео-гастродуоденоскопии	Оперативное вмешательство	Тошнота, рвота
1	31,4	9,8 мм/1,1 см	Вправо	Не выполняли	Выполнено	В раннем п/о периоде
2	44,6	1,25 см/2,06 см	Вправо	Не выполняли	Отказ	—
3	14,4	5,8 мм/9,1 мм	Вправо	Субкомпенсация	Отказ	—
4	9,7	5,3 мм/8,5 мм	Влево	Субкомпенсация	Выполнено	Не было
5	44	1,6 см/1,4 см	Влево	Не выполняли	Выполнено	В раннем п/о периоде
6	36	1,4 см/1,1 см	Вправо	Не выполняли	Выполнено	Не было
7	24	1,2 см/1,7 см	Вправо	Не выполняли	Выполнено	Не было
7 п/о	10,3	9,31 мм/1,09 см	Вправо	—	—	—
8	55,5	2,38 см/2,22 см	Вправо	Не выполняли	Выполнено	Не было
9	34	5,5 мм/2,5 см	Вправо	Стеноз	Отказ	—
10	24	1,0 см/4,5 мм	Влево	Стеноз	Отказ	—
11 п/о	15,5	5,7 мм/4,4 мм	Влево	Стеноз	Выполнено	Синдром ВБА

Примечание. АМР — аортомезентериальное расстояние; ВМР — вертебромезентериальное расстояние; ВБА — верхняя брыжеечная артерия; п/о — послеоперационный. Полу жирным выделены выявленные отклонения.

признаком левосторонней направленности ВБА, изменения в виде стеноза ДПК и субкомпенсации по результатам выполненной видеогастродуоденоскопии наблюдали у 3 человек. При этом 2 пациентам было решено не проводить хирургическое лечение в связи с высоким риском развития синдрома ВБА, у 1 пациентки в послеоперационном периоде наблюдали острую клинику синдрома ВБА, что потребовало перевода в профильный стационар для выполнения дренирующей операции на кишечнике.

Нежелательные явления

В ходе выполнения исследования наблюдали один случай экстравазации контрастного вещества в мягкие ткани предплечья, которую связали с ломкостью сосудистой стенки на фоне основного заболевания пациента (нейрофиброматоз 1 типа). Пациент получал консервативное лечение в объеме однократного внутривенного введения 30 мг преднизолона и наложения повязки-компресса с положительным эффектом. В ходе наблюдения за пациентом других нежелательных явлений не отмечено.

Нарушение выделительной функции почек, аллергические реакции на введение контраста не наблюдали.

Обсуждение

Настоящее исследование — на данный момент единственное проспективное исследование, целью которого явился поиск возможных факторов риска развития синдрома ВБА у пациентов детского возраста с тяжелыми деформациями позвоночника. Впервые использован метод МСКТ-ангиографии на этапе предоперационного обследования для визуализации брюшного отдела аорты и ее ветвей. Описан новый возможный механизм компрессии ДПК, который ранее не рассматривали в качестве причины развития синдрома ВБА.

Недостатками данной работы являются малая выборка пациентов и невозможность проведения статистической обработки полученных данных. Кроме того, ввиду отказа в выполнении хирургического вмешательства пациентам

с установленными факторами риска и эндоскопической картиной сдавления ДПК извне невозможно сделать достоверные выводы о прогностической ценности выявленных признаков.

Резюме основного результата исследования

У пациентов с деформацией позвоночного столба справедливо говорить о принципиально ином варианте компрессии ДПК. Фактором риска ее развития является особенность строения сосудистого русла брыжейки.

Обсуждение основного результата исследования

Описанный ранее механизм развития синдрома ВБА концентрирует внимание главным образом на компрессии горизонтальной порции ДПК между передней стенкой аорты и ВБА вследствие изменения угла ответвления ВБА из-за уменьшения объема внутрибрюшинного жира на фоне резкого снижения массы тела или коррекции имеющейся деформации позвоночника при помощи корсета или металлоконструкции. Необходимо отметить, что до настоящего времени не предпринимали попытки определить возможные факторы риска развития данного синдрома и ограничивались только констатацией факта его наличия с описанием лучевых особенностей. Нами проведен анализ данных МСКТ-ангиографии пациентов детского возраста с тяжелыми сколиотическими деформациями позвоночного столба с целью выявления особенностей, предрасполагающих к развитию у них в послеоперационном периоде синдрома ВБА. В ходе выполнения исследования нами не только определен фактор риска в виде левосторонней направленности ответвления ВБА от ствола аорты, но и представлен иной механизм компрессии ДПК — между ВБА и вентральной поверхностью тел позвонков. Полученные результаты подкреплены данными проведенной видеогастродуоденоскопии, демонстрирующей состояние стеноза извне на типичном уровне компрессии ДПК. Также установлено, что у ряда пациентов горизонтальная порция ДПК располагалась ниже уровня, рекомендованного для измерения резервного пространства между ВБА и аортой, что может влиять на планирование и диагностику синдрома ВБА. Представленные особенности позволяют точнее планировать

тактику хирургического лечения пациентов с тяжелыми сколиотическими деформациями позвоночника.

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования являются малый размер выборки и отсутствие возможности проведения статистической обработки полученных данных. Кроме того, 3 пациентам с высоким риском развития синдрома ВБА не была проведена хирургическая коррекция деформации позвоночника, что не позволило оценить степень влияния выявленных факторов риска на вероятность развития данного осложнения.

Заключение

Синдром ВБА — редкое и грозное осложнение хирургического лечения деформаций позвоночного столба. Механизм развития заключается в компрессии третьей порции ДПК между аортой и ВБА. До настоящего времени в литературе не были описаны факторы риска развития данного синдрома, не установлен механизм его возникновения у пациентов с деформациями позвоночного столба и измененной скелетотопией внутренних органов. В ходе проведенного исследования выявлена особенность строения ВБА, которая может обуславливать развитие компрессии третьей порции ДПК извне на фоне левосторонней направленности ответвления данной артерии

от ствола аорты. Механизм компрессии при этом может заключаться в конфликте между задней поверхностью ВБА и вентральной поверхностью тел позвонков. Выявление данного фактора риска может повысить безопасность выполняемых хирургических вмешательств у пациентов с деформациями позвоночного столба.

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. С.В. Виссарионов — разработка концепции исследования, написание текста статьи, проверка, редактирование, утверждение финального варианта; Н.О. Хусаинов — поиск литературы, написание текста статьи, редактирование; Д.Н. Кокушин — разработка концепции исследования, проверка, редактирование; А.Н. Филиппова — оформление печатного варианта статьи, редактирование; М.С. Асадулаев — проверка, оформление печатного варианта статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

248

ЛИТЕРАТУРА

1. Von Rokitsansky C. Lehrburch der Pathologischen Anatomie. Vienna, Austria: Braumuller and Seidel; 1861.
2. Wilkie D. Chronic Duodenal Ileus. *Am J Med Sci.* 1927;173(5):643–648. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-192705000-00006>
3. Hines JR, Gore RM, Ballantyne GH. Superior mesenteric artery syndrome. Diagnostic criteria and therapeutic approaches. *Am J Surg.* 1984;148(5):630–632. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(84\)90339-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(84)90339-8)
4. Xu L, Yu WK, Lin ZL, et al. Predictors and outcomes of superior mesenteric artery syndrome in patients with constipation: a prospective, nested case-control study. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(135):1995–2000.
5. Unal B, Aktaş A, Kemal G, et al. Superior mesenteric artery syndrome: CT and ultrasonography findings. *Diagn Interv Radiol.* 2005;11(2):90–95.
6. Ko KH, Tsai SH, Yu CY, et al. Unusual complication of superior mesenteric artery syndrome: spontaneous upper gastrointestinal bleeding with hypovolemic shock. *J Chin Med Assoc.* 2009;72(1):45–47. doi: [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70020-6](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70020-6)
7. Watters A, Gibson D, Dee E, et al. Superior mesenteric artery syndrome in severe anorexia nervosa: A case series. *Clin Case Rep.* 2020;8(1):185–189. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2577>
8. Marecek GS, Barsness KA, Sarwark JF. Relief of superior mesenteric artery syndrome with correction of multiplanar spinal deformity by posterior spinal fusion. *Orthopedics.* 2010;33(7):519. doi: <https://doi.org/10.3928/01477447-20100526-26>
9. Berk RN, Coulson DB. The body cast syndrome. *Radiology.* 1970;94(2):303–305. doi: <https://doi.org/10.1148/94.2.303>
10. Lippl F, Hannig C, Weiss W, et al. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and treatment from the gastroenterologist's view. *J Gastroenterol.* 2002;37(8):640–643. doi: <https://doi.org/10.1007/s005350200101>
11. Sun Z, Rodriguez J, McMichael J, et al. Minimally invasive duodenojejunostomy for superior mesenteric artery syndrome: a case series and review of the literature. *Surg Endosc.* 2015;29(5):1137–1144. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3775-4>
12. Ganss A, Rampado S, Savarino E, et al. Superior Mesenteric Artery Syndrome: a Prospective Study in a Single Institution. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(5):997–1005. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3984-6>
13. Pottorf BJ, Husain FA, Hollis HW Jr, et al. Laparoscopic management of duodenal obstruction resulting from superior mesenteric artery syndrome. *JAMA Surg.* 2014;149(12):1319–1322. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.1409>
14. Jain N, Chopde A, Soni B, et al. SMA syndrome: management perspective with laparoscopic duodenojejunostomy and long-term results. *Surg Endosc.* 2021;35(5):2029–2038. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07598-1>
15. Kawabata H, Sone D, Yamaguchi K, et al. Endoscopic Gastrojejunostomy for Superior Mesenteric Artery Syndrome Using Magnetic Compression Anastomosis. *Gastroenterology Res.* 2019;12(6):320–323. doi: <https://doi.org/10.14740/gr1229>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Хусаинов Никита Олегович, к.м.н. [Nikita O. Khusainov, MD, PhD]; **адрес:** 196603, Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68 [address: 64–68 Parkovaya str., 196603, Saint Petersburg, Pushkin, Russia]; **e-mail:** nikita_husainov@mail.ru, **SPIN-код:** 8953-5229, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3036-3796>

Виссарионов Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergey V. Vissarionov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail**: vissarionovs@gmail.com, **SPIN-код**: 7125-4930, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>

Кокушин Дмитрий Николаевич, к.м.н. [*Dmitry N. Kokushin*, MD, PhD]; **e-mail**: partgerm@yandex.ru, **SPIN-код**: 9071-4853, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-2510-7213>

Филиппова Александра Николаевна, к.м.н. [*Alexandra N. Filippova*, MD, PhD]; **e-mail**: alexandrjonok@mail.ru, **SPIN-код**: 2314-8794, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-9586-0668>

Асадулаев Марат Сергеевич, к.м.н. [*Marat S. Asadulaev*, MD, PhD]; **e-mail**: marat.asadulaev@yandex.ru, **SPIN-код**: 3336-8996, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-1768-2402>

Н.Л. Шимановский^{1,2}, В.А. Судаков¹, В.В. Береговых³

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

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

³Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

Роль искусственного интеллекта в снижении риска развития побочных реакций при множественных лекарственных взаимодействиях

Рассмотрены имеющиеся сведения о роли полипрагмазии в увеличении частоты множественных лекарственных взаимодействий, когда одно лекарственное средство взаимодействует с двумя или более другими лекарственными средствами, увеличивая риск связанных с ними побочных эффектов. Описано применение сетевого анализа и искусственного интеллекта для прогнозирования развития клинически значимых побочных реакций в условиях полифармакотерапии. Рассмотрены механизмы фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств в развитии побочных реакций и отмечены лекарственные средства, потенциально несущие повышенный риск при множественных лекарственных взаимодействиях. Наиболее опасными препаратами, участвующими в лекарственных взаимодействиях, оказались психотропные средства, на долю которых приходилось около трети всех применимых лекарственных средств. Наиболее распространенными серьезными потенциальными осложнениями, связанными с этим взаимодействием, были серотониновый синдром, судороги, удлинение интервала QT и кровотечения. Предложены графовые вероятностные модели, модели машинного обучения для анализа достоверных источников медицинских данных, факторные модели, позволяющие оценить риски совместного приема двух и более препаратов. Данные модели реализуются в программном обеспечении и могут быть внедрены в системы поддержки принятия клинических решений. Сделан вывод, что применение искусственного интеллекта может снизить риск развития побочных реакций при полифармакотерапии, особенно у пожилых пациентов.

Ключевые слова: множественные лекарственные взаимодействия, полипрагмазия, побочные эффекты лекарственных средств, графовая вероятностная модель

Для цитирования: Шимановский Н.Л., Судаков В.А., Береговых В.В. Роль искусственного интеллекта в снижении риска развития побочных реакций при множественных лекарственных взаимодействиях. *Вестник РАМН.* 2024;79(3):250–260. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12464>

250

N.L. Shimanovsky^{1,2}, V.A. Sudakov¹, V.V. Beregovykh³

¹Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Search Medical University, Moscow, Russian Federation

³Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

The Role of Artificial Intelligence in Reducing the Risk of Adverse Reactions in Multiple Drug Interactions

The available data on the role of polypragmasia in increasing the frequency of multiple drug interactions, when one drug interacts with two or more other drugs, increasing the risk of side effects associated with them, are considered. The application of network analysis and artificial intelligence to predict the development of clinically significant adverse reactions in conditions of polypharmaco-therapy is described. The mechanisms of pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction of drugs in the development of adverse reactions are considered and drugs potentially carrying an increased risk in multiple drug interactions are noted. The most dangerous drugs involved in drug interactions were psychotropic drugs, which accounted for about a third of all applicable medicines. The most common serious potential complications associated with this interaction were serotonin syndrome, seizures, QT prolongation, and bleeding. Graph probabilistic models, machine learning models for analyzing reliable sources of medical data, factor models that allow assessing the risks of taking two or more drugs together are proposed. These models are implemented in software and can be implemented in clinical decision support systems. It is concluded that the use of artificial intelligence can reduce the risk of adverse reactions during polypharmaco-therapy, especially in elderly patients.

Keywords: multiple drug interactions, polypragmasia, side effects of drugs, graph probabilistic model

For citation: Shimanovsky NL, Sudakov VA, Beregovykh VV. The Role of Artificial Intelligence in Reducing the Risk of Adverse Reactions in Multiple Drug Interactions. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(3):250–260. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12464>

Введение

Обычно с возрастом увеличивается число хронических заболеваний, для лечения которых больные одновременно применяют несколько лекарственных средств (ЛС), что увеличивает вероятность нежелательных побочных реакций (ПР) на ЛС [1, 2], часто обусловленных множественными лекарственными взаимодействиями, на долю которых приходится почти 5% госпитализаций в отделения неотложной медицинской помощи [3–5].

Неуклонный рост полипрагмазии, при которой пациентам назначают пять или более ЛС, также повышает возможность взаимодействия каждого ЛС с двумя или более другими ЛС, увеличивая вероятность того, что у пациента возникнут ПР [2, 7]. По оценкам агентства FDA (США), побочные реакции на лекарственные средства являются четвертой по значимости причиной смерти в США, что приводит к затратам более 500 млрд долл [7, 8]. Усиление может быть вызвано несколькими причинами, в том числе когда три или более ЛС вызывают тот же самый побочный эффект (фармакодинамическое взаимодействие), либо два или более препарата снижают метаболизм третьего (фармакокинетическое взаимодействие), либо один препарат увеличивает чувствительность к ПР, ассоциированным с двумя или тремя другими препаратами, изменяя физиологическое состояние пациента (косвенное взаимодействие). При этом имеющиеся системы поддержки принятия клинических решений (СППКР) в электронных медицинских картах, которые предупреждают о возможности развития ПР вследствие лекарственных взаимодействий, основанные на взаимодействии только между двумя препаратами, не всегда могут правильно оценивать истинный риск для пациентов при полифармакотерапии.

Поэтому особый интерес представляет статья T.V. Anand et al. [8], в которой авторы описывают исследование с 2015 по 2019 г. частоты и характера ПР у амбулаторных пожилых пациентов, чей возраст составлял ≥ 60 лет. Они использовали СППКР (Allscripts) с модификациями [9], которая основана на базе данных лекарственных взаимодействий (таблица Cerger Multum).

Авторы использовали сетевой анализ, который включает графическое представление ЛС и лекарственных взаимодействий для выявления более сложных множественных лекарственных взаимодействий, поскольку попарные двусторонние взаимодействия между ЛС не позволяют точно выявлять лекарственные взаимодействия при применении более двух ЛС одновременно [10].

Взаимодействия между несколькими лекарственными средствами были классифицированы как усиливающиеся, если третий препарат потенциально увеличивал риск развития ПР, обусловленный взаимодействием двух препаратов. Третий препарат может оказывать то же действие, что и два других (прямое фармакодинамическое взаимодействие), ингибировать или индуцировать метаболизм одного или обоих из двух других взаимодействующих препаратов (прямое фармакокинетическое взаимодействие) или усиливать действие двух других взаимодействующих препаратов путем изменения какой-либо физиологической функции пациента (косвенное взаимодействие).

В исследование были включены только взаимодействия, которых обычно следует избегать или за которыми нужно внимательно следить.

Пять из 85 ЛС в своем составе имели дополнительную активную субстанцию, в результате чего общее количество препаратов с потенциально множественными лекарственными взаимодействиями достигло 90.

Среднее количество одновременно применимых ЛС составило $3,1 \pm 2,3$ у пациентов без лекарственного взаимодействия; $6,6 \pm 2,9$ — у пациентов с лекарственными взаимодействиями между двумя препаратами и $8,6 \pm 3,4$ — у пациентов с множественными лекарственными взаимодействиями. Большинство лекарственных взаимодействий (75,6%) включали три взаимодействующих препарата, в то время как остальные состояли из четырех (15,6%), пяти или более (8,9%) взаимодействующих препаратов.

ЛС, участвующие в множественных лекарственных взаимодействиях, перечислены в табл. 1.

Чаще всего применялись психотропные препараты, представляющие 35,1% всех использованных ЛС, связанных с лекарственными взаимодействиями, далее следовали ЛС, влияющие на сердечно-сосудистую систему и гемостаз, а также наркотические анальгетики.

Хотя общая частота лекарственных взаимодействий составила 1,3%, она была больше у пациентов, которым назначали одно из ЛС, входящих в небольшие подгруппы препаратов (табл. 2).

Наибольшая частота лекарственных взаимодействий была у амиодарона (27,3%), за которым следовали метотрексат (23,1%), бупропион (18,7%), трамадол (16,3%), тразодон (14,6%) и циклобензаприн (14,3%).

Наиболее часто наблюдающиеся ПР, обусловленные лекарственными взаимодействиями, относились к нервной системе (судороги, серотониновый синдром), они составили 43,1% общего числа ПР. Те ПР, которые были связаны с психотропными препаратами (удлинение интервала QT, судороги, серотониновый синдром), составляли 58,2% всех потенциальных ПР, возникших в результате лекарственных взаимодействий. Многие пациенты со множественными лекарственными взаимодействиями имели две или более побочных реакций, наиболее распространенными из которых были судороги и серотониновый синдром, судороги и удлинение интервала QT, а также удлинение интервала QT и серотониновый синдром. ПР, связанные с сердечно-сосудистой системой (удлинение интервала QT, блокада синусового узла, AV-блокада и брадикардия), составили 22,5% общего количества потенциальных ПР. Лекарственные взаимодействия, которые способствовали развитию кровотечений, составили 11,2% всех случаев ПР.

Усиление побочных реакций в результате множественных лекарственных взаимодействий

Пример того, как риск развития ПР может усиливаться при множественных лекарственных взаимодействиях, представлен на рис. 1.

Из 90 лекарственных взаимодействий, обусловленных 85 ЛС, все, кроме четырех, потенциально усиливали ПР с помощью одного или нескольких из трех основных механизмов: фармакодинамического (пациенты А, В, С), фармакокинетического (пациент D) или косвенного (пациент E). Все три механизма были задействованы у пациента F.

Таблица 1. Лекарственные средства, наиболее часто принимающие участие во множественных лекарственных взаимодействиях [8]

Лекарственное средство со множественным лекарственным взаимодействием (% всех лекарственных средств)	Класс лекарственного средства (% всех лекарственных средств)
Бупропион (6,6)	Психотропные лекарственные средства (35,1)
Тразодон (4,3)	
Эсциталопрам (3,6)	
Сертралин (3,0)	
Флуоксетин (2,3)	
Амиодарон (3,0)	Сердечно-сосудистые лекарственные средства (11,1)
Дилтиазем (1,3)	
Трамадол (4,6)	Наркотические анальгетики (9,8)
Оксикодон (2,3)	
Аспирин (3,6)	Антитромботические лекарственные средства (8,9)
Варфарин (1,6)	
Клопидогрел (1,6)	
Апиксабан (1,3)	
Метотрексат (3,0)	Иммунодепрессанты (8,2)
Ибупрофен (1,3)	Нестероидные противовоспалительные средства (4,3)
Циклобензаприн (2,6)	Мышечные релаксанты (3,0)

252

Таблица 2. Доля лекарственных средств со множественными лекарственными взаимодействиями, которые применяли амбулаторные пациенты [8]

Лекарственное средство	Доля вовлеченности во множественные лекарственные взаимодействия, %	Число больных	
		Общее	Со множественным лекарственным взаимодействием
Амиодарон	27,3	706 029	192 746
Метотрексат	23,1	527 799	121 922
Бупропион	18,7	1 714 050	320 527
Трамадол	16,3	4 266 058	695 367
Тразодон	14,6	2 915 625	425 681
Циклобензаприн	14,3	1 860 548	266 058
Флуоксетин	11,5	1 334 205	153 434
Ондасетрон	10,5	3 153 351	331 102
Кветиапин	10,3	1 247 664	128 509
Циталопрам	9,8	1 684 688	165 099
Миртазапин	8,3	1 345 516	111 678
Эсциталопрам	7,7	2 007 721	154 595
Сертралин	7,1	2 683 062	190 497
Венлафаксин	6,7	1 075 483	72 057
Оксикодон	5,9	4 050 823	238 999
Всего		30 572 622	3 568 272
Всего психотропных лекарственных средств		16 009 014	1 722 078

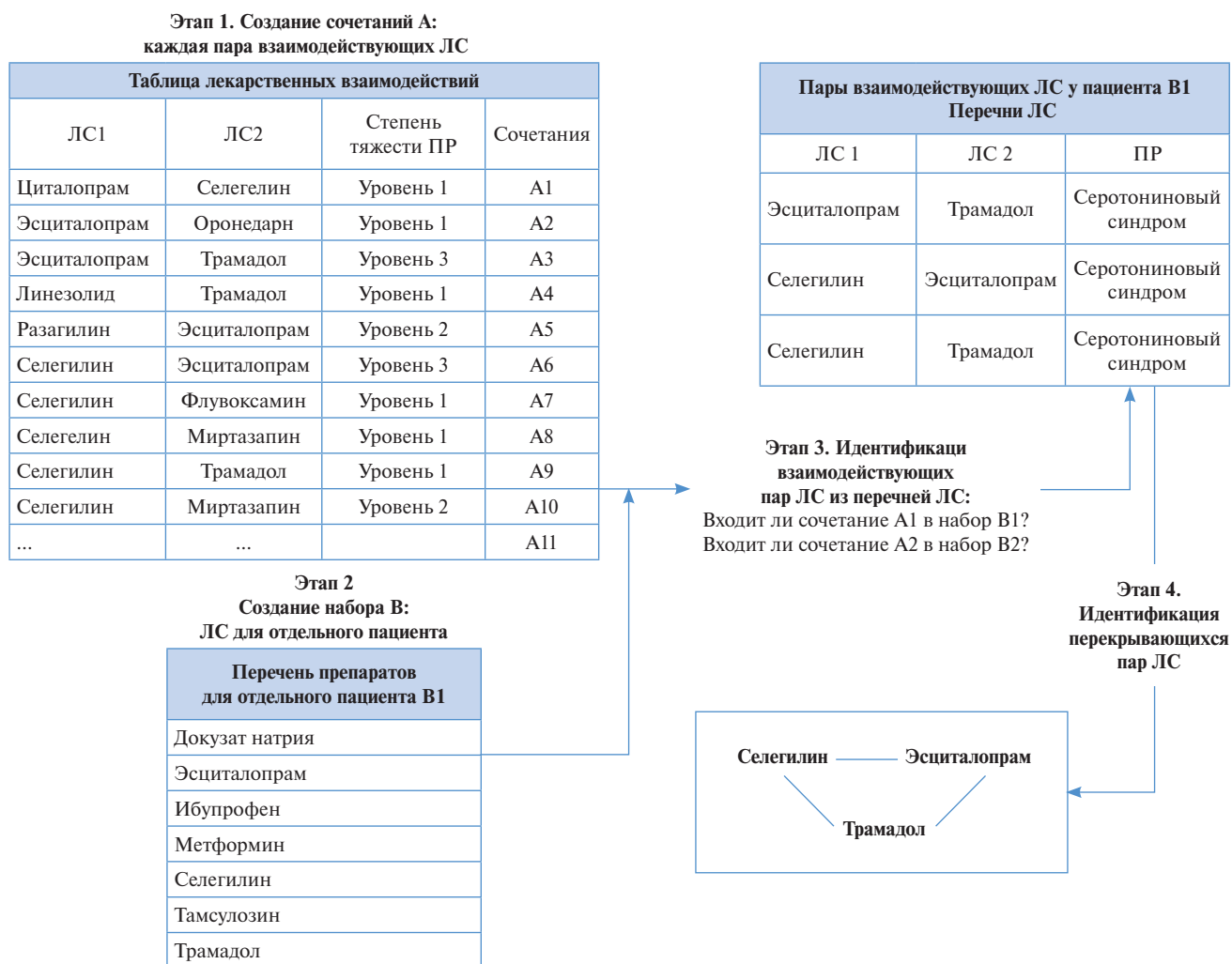


Рис. 1. Идентификация множественных лекарственных взаимодействий, определяющих возможность развития побочных реакций [8]
Примечание. ЛС — лекарственное средство; ПР — побочная реакция.

Тяжесть побочных реакций, обусловленных лекарственными взаимодействиями

Согласно классификации, степень тяжести отдельных перекрывающихся пар ЛС, которые имели взаимодействие, варьировала от той, когда сочетание ЛС противопоказано (2,1%), когда сочетание ЛС следует избегать (27,4%) или когда при сочетании ЛС следует внимательно следить (мониторировать) за состоянием больного (70,5%). Степень тяжести каждой из взаимодействующих пар ЛС, относящихся ко множественным лекарственным взаимодействиям, представлена в табл. 3.

Поскольку множественные лекарственные взаимодействия состоят из двух или более перекрывающихся взаимодействий между ЛС, каждое из которых имеет определенную степень тяжести, рейтинг степени тяжести множественных лекарственных взаимодействий представляет собой совокупность индивидуальных ПР со своей степенью тяжести, которые варьируют от «противопоказано применение такой комбинации ЛС» (пациент А) до «тщательно наблюдать — тщательно наблюдать — тщательно наблюдать — следует избегать такой комбинации ЛС» (пациент F).

Лекарственные взаимодействия повышают вероятность развития ПР вследствие того, что оба препарата имеют одинаковую мишень или эффект либо один препарат подавляет метаболизм другого. Из этого следует,

что вероятность того, что у пациентов возникнет ПР, еще больше возрастет, если количество взаимодействующих ЛС будет повышаться, т.е. три или более препарата будут взаимодействовать друг с другом. Авторы [8] обнаружили, что 1,3% из 6545 ЛС, которыми лечили амбулаторных пациентов, взаимодействовали между собой. Причем частота клинически значимых множественных лекарственных взаимодействий зависела от типа ЛС. Таких взаимодействий было больше в 20% случаев для амиодарона или метотрексата и более 10% случаев для бупропиона, трамадола, тразодона, циклобензаприна, флуоксетина, ондансетрона или кветиапина (см. табл. 2).

Наиболее часто множественные лекарственные взаимодействия наблюдались для психотропных ЛС, на долю которых приходилось 35,1% всех применяемых ЛС, что согласуется с другими исследованиями для попарно взаимодействующих ЛС [11–14]. При множественных лекарственных взаимодействиях для психотропных ЛС наиболее частыми серьезными ПР были удлинение интервала QT, судороги и серотониновый синдром [15, 16].

Почти все множественные лекарственные взаимодействия были ассоциированы с повышением риска развития ПР. Механизмом такого повышения в основном было фармакодинамическое суммирование эффектов ЛС, приводящее к удлинению интервала QT, снижению судорожного порога и индукции серотонинового синдрома [17] или фармакокинетическому суммированию

Таблица 3. Примеры усиления множественного лекарственного взаимодействия, его механизмы и степень тяжести побочных реакций при множественном лекарственном взаимодействии [8]

Пациент	Применяемые ЛС	Пары взаимодействующих ЛС	ПП	Степень тяжести ПП	Комментарии
А	Аспирин, кеторолак, мелоксикам	Аспирин–кеторолак	HEM, RF, ULC	1	PD: пары ЛС, ассоциированные с одинаковыми ПП
		Кеторолак–мелоксикам		1	
В	Трамадол, дулоксетин, тразодон	Трамадол–дулоксетин,	SZ, SS	2	PD: пары ЛС, ассоциированные с разными ПП
		Дулоксетин–тразодон	SS	3	
		Трамадол–тразодон	SZ, SS	2	
С	Трамадол, amitриптилин, донепезил, амантадин	Трамадол–амитриптилин	SZ	3	PD: одно ЛС (трамадол), вовлеченное в четыре разных лекарственных взаимодействия, ассоциированные с одинаковыми ПП
		Трамадол–донепезил		3	
		Трамадол–амантадин		3	
		Трамадол–гидрокодон		2	
D	Амиодарон, варфарин, аспирин	Амиодарон–варфарин	HEM	3	PK: амиодарон ингибирует метаболизм варфарина; варфарин и аспирин ассоциированы с кровотечением
		Варфарин–аспирин		2	
E	Торасемид, амиодарон, сертралин	Торасемид–амиодарон	pQT	2	COND: торасемид уменьшает уровень K ⁺ и увеличивает риск pQT
		Амиодарон–сертралин		2	
F	Флуоксетин, мirtазапин, бупропион	Флуоксетин–мirtазапин	SS	3	PK: бупропион ингибирует метаболизм мirtазапина и флуоксетина. PD: флуоксетин и мirtазапин вызывают одинаковые ПП. COND: флуоксетин и мirtазапин снижают порог возникновения судорог
		Мirtазапин–бупропион	SZ	3	
		Бупропион–флуоксетин		3	
		Амиодарон–сертралин		2	

Примечание. Механизмы: PD — фармакодинамические; PK — фармакокинетические; COND — косвенные. Ассоциированные побочные реакции: SS — серотониновый синдром; pQT — удлинение интервала QT; SZ — судороги; HEM — кровотечения; RF — почечная недостаточность; ULC — образование язв. Тяжесть побочных реакций: 1 — противопоказано; 2 — следует избегать; 3 — тщательно мониторировать.

эффектов ЛС, при котором множественные взаимодействия могли приводить к резкому увеличению концентрации в крови ЛС вследствие ингибирования изоферментов цитохрома P450. По имеющимся данным, 4% пожилых пациентов принимают несколько ингибиторов одного и того же изофермента цитохрома P450 [3]. Усиление риска развития серотонинового синдрома, пируэтной тахикардии (torsade de pointes) и судорог, которое наблюдаются при приеме психотропных ЛС, было опосредовано этими двумя механизмами [18, 19]. У пациента F (см. табл. 3), вероятно, имел место значительно повышенный уровень психотропного ЛС мirtазапина вследствие ингибирования его метаболизма как бупропионом, так и флуоксетином, а также из-за ингибирования метаболизма флуоксетина бупропионом [18, 19]. Возрастные изменения фармакокинетики вследствие снижения функции печени и почек у пожилых людей делают фармакокинетические взаимодействия ЛС особенно вероятными [20] у пациентов старше 65 лет. Применение амиодарона вызывает особую тревогу, поскольку в дополнение к его воздействию на легкие, печень и щитовидную железу он ингибирует несколько ключевых изоферментов цитохрома P450 CYP (1A2, 2C9, 2D6, 3A4) и удлиняет интервал QT [20, 21].

Примерно у 6–20% пациентов с лекарственными взаимодействиями наблюдались ассоциированные с ними ПП [17, 22]. Хотя пока нет исследований, в которых точно установлено, какая доля пациентов со множественными лекарственными взаимодействиями имеет ПП, вполне

вероятно, что это число превысит наблюдаемое при взаимодействии двух препаратов, учитывая усиление развития ПП от дополнительно взаимодействующих препаратов. Например, пациенты, принимающие варфарин и аспирин, более склонны к геморрагическому эпизоду, если они также принимают амиодарон. Полипрагматизация была связана с повышенным риском кровотечений у пациентов, получавших варфарин, даже после поправки на сопутствующие факторы [23]. Выявлено, что среднее количество ЛС, которыми лечились пациенты, при наличии у них клинических проявлений лекарственных взаимодействий было значительно выше ($8,6 \pm 3,4$), чем у пациентов без таковых ($3,1 \pm 3,4$) [8].

Перспективные исследования амбулаторных пациентов, у которых наблюдаются ПП из-за множественного лекарственного взаимодействия, провести сложно, поскольку ПП, возникшие вне медицинского учреждения, могут не учитываться, если пациент был госпитализирован в другое медицинское учреждение или ПП закончилась летальным исходом. Тем не менее есть данные, что повышенный уровень внезапной смерти связан с приемом психотропных препаратов [24–30]. Поэтому нужно разработать систему предупреждения о нежелательных ПП для выявления взаимодействий с несколькими лекарственными средствами. При отсутствии проспективных исследований использование искусственного интеллекта для оценки принимаемым пациентом ЛС может дать возможность оценить потенциальный риск усиления риска развития ПП при полифармакотерапии.

Большинство СППКР предупреждают о потенциальных взаимодействиях между ЛС, размещая предупреждение в медицинской электронной карте пациента о потенциальных ПР, связанных с двумя ЛС, и клинической значимости парного взаимодействия. Если пациенту, к примеру, назначат варфарин, амиодарон и аспирин, то СППКР предупредит о двух потенциальных взаимодействиях (амиодарон–варфарин и аспирин–варфарин) и степени риска каждого взаимодействия.

Эффект усиления амиодароном взаимодействия варфарина и аспирина такая СППКР не учитывает, поскольку нет сообщений о взаимодействии между аспирином и амиодароном. В то же время эффект усиления амиодароном взаимодействия варфарина и аспирина, учитывая возможной риск тройного взаимодействия, следует отнести к категории противопоказаний. Предупреждения «необходимо тщательно контролировать применение комбинации (амиодарон–варфарин)» и «следует избегать комбинацию (аспирин–варфарин)» меняются при одновременном применении амиодарона, варфарина и аспирина из-за потенциального повышения риска кровотечения (см. табл. 3, пациент D).

Игнорирование предупреждений множественного лекарственного взаимодействия увеличивает количество ПР, что приводит к большим затратам для пациентов и системы здравоохранения [21, 31]. Поэтому такие предупреждения целесообразны в тех случаях, когда речь идет о препаратах высокого риска, таких как психотропные ЛС или амиодарон.

При выявлении множественных лекарственных взаимодействий врачу следует искать возможную замену одного из взаимодействующих препаратов на более щадящий, не взаимодействующий [32]. Амиодарон можно заменить пропафеноном, что исключит повышенный риск кровотечения в результате взаимодействия варфарина и аспирина, т.е. амиодарон не следует считать препаратом выбора [33]. Ондансетрон, который удлиняет интервал QT, не следует принимать пациентам, уже принимающим ЛС, которые удлиняют интервал QT, им целесообразно назначать противорвотные средства, которые не изменяют интервал QT [34].

Трамадол, который действует одновременно как наркотический анальгетик и ингибитор поглощения нейромедиаторов, подвергает пациентов риску развития множества серьезных побочных эффектов. Трамадол можно было бы заменить ненаркотическими анальгетиками, например кеторолаком.

Замену иммунодепрессанта метотрексата, назначаемого пациентам с различными аутоиммунными заболеваниями, трудно осуществить, учитывая его уникальную роль в аутоиммунных заболеваниях. В таком случае необходимо использовать другие стратегии, такие как пересмотр целесообразности использования взаимодействующих с метотрексатом ЛС и повышающих риск повреждения почек или печени.

Отмена назначения, а не замена может быть более эффективной стратегией, особенно для пациентов, принимающих психотропные препараты [35]. Нередко пациентам назначают три или более психотропных препарата, что, вероятно, отражает растущую распространенность психотропной полипрагмазии [36]. Учитывая эффект усиления психотропными препаратами побочных эффектов ряда ЛС, важно правильно оценивать необходимость и пригодность их применения у пациентов пожилого возраста [37–41]. Тразодон — один из наиболее часто назначаемых психотропных препаратов, но для него характер-

ны множественные лекарственные взаимодействия (см. табл. 2), сопровождающиеся серотониновым синдромом и судорогами. При этом он является одним из наименее эффективных препаратов при лечении депрессии и ассоциирован с более высоким уровнем самоубийств, чем другие психотропные препараты [62–66].

Еще в 2015 г. были предупреждения о том, что полипрагмазия неизбежно приведет к множественным лекарственным взаимодействиям, которые обуславливают повышенный риск ПР [6]. Однако до публикации [8] не было исследований по выявлению множественных лекарственных взаимодействий, так как для этого требуются более сложные математические подходы, чем для оценки взаимодействия между двумя ЛС.

Математическая модель множественного лекарственного взаимодействия

Рассмотрение ситуации приема двух или более ЛС следует начинать с составления их попарных сочетаний. Пусть дано n пар ЛС, взаимодействие между которыми нежелательно. Каждая пара — уникальная комбинация двух ЛС, которые принимает пациент. При этом одно ЛС может участвовать в нескольких парах.

Рассмотрим сначала случай, когда вероятность нежелательного воздействия пары ЛС равна константе p . Эта константа может быть оценена на основе статистических наблюдений или путем экспертных оценок. Если p для всех пар одинакова, то вероятность нежелательного взаимодействия n пар вычисляется через вероятности противоположных событий ($1 - p$ — вероятность, что нежелательного воздействия не будет):

$$P = 1 - (1 - p)^n.$$

Для случая различных значений вероятностей в разных парах

$$P = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - p_i),$$

где p_i — вероятность нежелательного исхода в паре i .

Признание совокупной комбинации ЛС нежелательной может быть определено как пороговое значение P . Например, если $P > 0,3$, то комбинация ЛС нежелательна.

Ситуация осложняется, если p_i зависит от некоторого третьего ЛС. В этом случае необходимо вводить полные совместные вероятности для всех комбинаций ЛС. Здесь мы столкнемся с экспоненциальным ростом необходимого числа оценок, так как общее число вариантов принимаемых ЛС. Получить достоверные оценки такого большого количества разных комбинаций, используя статистические испытания или экспертные опросы, затруднительно. Поэтому, если некоторые ЛС можно считать независимыми, необходимо определить вероятности негативного воздействия как условные вероятности от факторов, на них влияющих. Фактором может являться, например, прием третьего препарата. Однако это может быть и более обобщенный фактор фармакокинетики или фармакодинамики, присутствующий не у одного, а у целой группы ЛС.

Вероятность влияния фактора, в свою очередь, может зависеть от других факторов. И, таким образом, возникает графовая вероятностная модель, в которой вершинами выступают переменные, определяющие прием или отсутствие приема конкретных ЛС, и переменные, определяющие последствия, к которым приводит прием этих

препаратов. Дуги в данном случае отражают влияние одних переменных на другие. Если полученный граф не является полным, то можно существенно снизить объем необходимой статистики совместного влияния и определять совместные вероятности, используя цепное правило

$$P(X_1, X_2, \dots, X_m) = P(X_1/Pa(X_1))P(X_2/Pa(X_2)) \dots P(X_m/Pa(X_m)),$$

где $Pa(X_i)$ — множество родителей вершины X_i в графе.

При наличии данных по большому количеству пациентов, принимающих все возможные комбинации ЛС, граф мог бы быть получен с использованием метода машинного обучения. Однако на практике получить такие данные затруднительно в силу закрытости медицинских информационных систем и малого числа доступных данных. Граф может быть составлен специалистами-экспертами. Другой путь получения графа — анализ текстов из достоверных медицинских источников. Для этого создаются модели и методы искусственного интеллекта, способные переводить слова в векторное представление (эмбединги) и находить между ними связи, необходимые для семантического графа. Подграф семантического графа, индуцированный вершинами X_1, X_2, \dots, X_m , и будет тем самым графом, необходимым для вычисления опасности совместного применения ЛС.

Оценки условных вероятностей могут быть получены из статистического обучения или путем экспертных опросов. Для небольших m вывод об опасности заданной комбинации ЛС может быть сделан путем получения полного совместного распределения вероятностей. Для больших m целесообразно использовать сэмпирование.

Если статистические данные не могут быть признаны достоверными и эксперты затрудняются давать оценки вероятностям, можно построить граф на основе факторной модели.

Факторная модель может быть формализована в матричном виде

$$X = AX + F,$$

где X — вектор значений факторов размерности n ; A — матрица коэффициентов влияния между соответствующими факторами; F — вектор значений, характеризующий внешнее влияние.

Значения факторов могут быть найдены с помощью итерационной процедуры

$$X^{(k+l)} = AX^{(k)} + F.$$

Скорость сходимости этой процедуры (и сама возможность сходимости) определяется собственными значениями матрицы A . Эффективная процедура поиска X продемонстрирована в работе [47].

При подобных исследованиях важно учитывать не только сам факт возможности лекарственных взаимодействий, но и дозы ЛС, так как при назначении более низких доз конкретного ЛС, чем рекомендовано, смягчается способность второго или третьего препарата влиять на его метаболизм. Кроме того, нужно учитывать, принимается ли препарат ежедневно или периодически, по мере необходимости. Аспирин, который фигурировал во многих перечнях принимаемых препаратов со множественными лекарственными взаимодействиями, может назначаться как для ежедневного приема в целях кардиопротекторного эффекта, так и только по мере необходимости при перемежающейся боли. Ежедневный прием аспирина представляет более высокий риск раз-

вития осложнений, таких как желудочное кровотечение, чем при периодическом приеме. В-третьих, идентификация трех и четырех множественных лекарственных взаимодействий, основанных на таблицах взаимодействия лекарственных средств, которые составляют тем или иным медицинским учреждением, не являются унифицированными, учитывая вариабельность баз данных о взаимодействии ЛС [68–73].

Следует также отметить, что по данным, представленным в литературе, выявлен ряд генетических факторов, которые способны повышать риск развития ПР или лекарственно-индуцированных заболеваний. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛС (цитохром P450, уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза, N-ацетилтрансфераза, тиопуридин-S-метилтрансфераза, эпоксидгидролаза и др.), или переносчики (транспортёры) ЛС (P-гликопротеин, белок резистентности рака молочной железы, белки множественной лекарственной устойчивости, семейство органических анион-транспортёрующих полипептидов, транспортёры органических катионов и др.) могут изменять фармакокинетику ЛС, что влияет на их эффективность и безопасность. Полиморфизм генов рибонуклеопротеинового рецептора, SACNA1S, митохондриальной субъединицы 12s рРНК, субъединицы 1 эпоксид-К-редуктазного комплекса и др., кодирующих рецепторы — мишени ЛС и ген *HLA* лейкоцитарного антигена человека, может влиять на фармакодинамику ЛС, модифицируя мишени ЛС или нарушая биологические пути, которые изменяют чувствительность организма к фармакологическим эффектам ЛС. Например, носителям аллелей CYP2C9*2 или CYP2C9*3 обычно требуется меньшая начальная доза варфарина, чем пациентам, являющимся носителями аллеля дикого типа, однако при этом необходимо учитывать другие генетические и клинические факторы, влияющие на подбор дозы варфарина. Кроме того, гомозиготы по аллелям CYP2C9*2 или CYP2C9*3 имеют более высокий риск серьезных кровотечений из-за снижения элиминации активного энантиомера варфарина [54, 55]. Другой пример — генетический полиморфизм белков, транспортёрующих органические анионы типа С на фармакокинетику статинов. Носительство определенных аллельных вариантов гена, который кодирует полипептид С, транспортёрующий органические анионы (белок семейства переносчиков органических анионов — переносчиков растворенных веществ 1В1), приводит к снижению активности этого транспортёра, что проявляется увеличением периода полувыведения и AUC со снижением клиренса ряда статинов (питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин), гиполипидемического препарата эзетимиба и его глюкуронида (активный метаболит), сахароснижающего ЛС репаглинида [56]. Носители аллеля с.521С гена *SLCO1B1* (rs4149056) predisположены к миопатии, индуцированной симвастатином, причем риск наиболее высок у гомозиготных носителей. Поэтому пациентам с этим генотипом рекомендуется начинать терапию симвастатином с более низких доз или рассмотреть возможность назначения альтернативного препарата [57].

Учитывая, что генетические факторы риска относятся к немодифицируемым, использование фармакогенетических данных при создании СППКР наряду с анализом множественных лекарственных взаимодействий необходимо, чтобы персонализированно подходить к лечению пациента и принимать меры для предотвращения или своевременного выявления потенциально возможного развития ПР на фоне проводимой терапии, напри-

мер оптимизировать режим дозирования ЛС, проводить тщательный мониторинг состояния пациента, обучить пациента замечать у себя развитие определенных ПР и своевременно обращаться к врачу.

Для реализации биологической активности ЛС также чрезвычайно важно, как они транспортируются системой крови [58]. Связанный с белком-переносчиком препарат (табл. 4) не может взаимодействовать с эффекторными системами (в частности, рецепторами), т.е. белки плазмы крови выполняют роль депо, изменяя свободную концентрацию лекарственного вещества и время его циркуляции. Различные низкомолекулярные биологически активные вещества распространяются в организме, достигая мест своего действия и органов выделения с помощью кровотока. Циркуляция транспортируемого вещества в крови

создает условия для его системного действия, причем длительность этого действия часто коррелирует с продолжительностью присутствия препарата в русле крови.

Величина свободной фракции лекарственного вещества зависит от его сродства к белку-переносчику и от концентраций взаимодействующих молекул. Следовательно, зная параметры связывания, объем распределения свободной фракции лекарственного вещества и общие концентрации ЛС и белка, всегда можно предсказать величину свободной, а значит, и биологически активной фракции данного лекарственного вещества.

Связывание лекарственного вещества с белками в зависимости от механизма его выделения может ускорить или замедлить скорость его экскреции. Если вещество выделяется только посредством фильтрации почками,

Таблица 4. Степень связывания ряда лекарственных веществ с белками крови [58]

Препарат	СС, %	Препарат	СС, %
Амитриптилин	96,4	Оксациллин	94
Амоксициллин	18	Окситетрациклин	15
Ампициллин	20	Папаверин	87
Амфетамин	23	Парацетамол	0
Аскорбиновая кислота	24	Пириметамин	27
Ацетилсалициловая кислота	72	Прокаинамид	15
Бензилпенициллин	65	Пропанолол	93,2
Витамин Р	98	Рифампицин	85
Галоперидол	92	Стрептомицин	35,4
Гексобарбитал	70	Сульфадиметоксин	90
Гидралазин	87	Сульфазин	39
Гризеофульвин	80	Сульфаметоксазол	59
Диазепам	99	Сульфацидазин	80
Дигоксин	90	Сульфизоксазол	84
Дифенгидрамин	98,4	Тетрациклин	35,5
Доксициклин	30	Толбутамид	99
Изониазид	0	Теофиллин	50
Индометацин	90	Тиопентал	92,8
Клиндамицин	94	Триметоприм	69,6
Клонидин	55	Феназол	0
Кодеин	29	Фенилбутазон	98
Кофеин	17	Фенитоин	89,8
Ланатозид	25	Фенобарбитал	50,7
Лидокаин	66	Хинидин	75
Линкомицин	72	Хинин	70
Мепробамат	0	Хлорпромазин	95,7
Метилдофа	0	Хлорпропамид	96
Метронидазол	8,2	Цефазолин	74
Морфин	24	Цефалексин	15
Нитразепам	87	Цефалотин	65
Нитрофурантоин	74,2	Эритромицин	73,4
Оксазепам	95,7	Этамбутол	24

Примечание. СС — степень связывания.

то связывание с белками будет увеличивать время нахождения лекарственного вещества в организме. Для веществ, которые активно секретируются почечными канальцами, но затем реабсорбируются, связывание с белками тоже будет замедлять скорость их выделения. Кроме того, взаимодействие с сывороточными белками должно уменьшать метаболизм лекарственного вещества ферментативными системами печени, особенно когда константа Михаэлиса ферментов высока. Однако, если лекарственные вещества быстро метаболизируются ферментами печени или быстро и активно секретируются почками, их клиренс (отношение скорости выделения к концентрации несвязанного лекарственного вещества) может приближаться к скорости кровотока через соответствующий орган.

Можно утверждать, что процессы экскреции веществ из организма тесно связаны с физико-химическими показателями, обуславливающими образование комплекса лекарственного вещества — сывороточный альбумин. Связывание альбумином биологически активных веществ приводит к изменению их действия, при этом предотвращаются большие колебания между неэффективными и токсическими уровнями ЛС.

На важность связывания лекарственного вещества с альбумином указывает уже то, что ПР при введении преднизолона, фенитоина и диазепала чаще встречаются у пациентов с гипоальбуминемией.

Особое значение имеют возможные конкурентные взаимоотношения низкомолекулярных веществ при их связывании с белками. Вещества, сходные по химическому строению, обычно имеют идентичные участки связывания, и присоединение одного из них по механизму конкурентного ингибирования уменьшает связывание другого. Если вещества связываются в разных участках макромолекулы, то одно вещество аллостерически может увеличить или уменьшить взаимодействие другого.

Вытеснение связанного с альбумином лекарственного вещества может привести к нежелательным эффектам, так как активная несвязанная фракция лекарственного вещества может удвоиться или утроиться. Так, описано наступление тяжелых геморрагических явлений у больных, которых лечили антикоагулянт варфарином, при введении фенилбутазона или оксифенилбутазона, вытесняющих варфарин и таким образом сильно повышающих его антикоагулянтное действие. К подобным эффектам вытеснения варфарина и других взаимодействующих с альбумином антикоагулянтов могут привести клофибрат, этакриновая кислота, 3-хлоруксусная кислота (метаболит хлоралгидра-

та), мефенаминовая и налидиксовая кислоты. Вытеснение толбутамида фенилбутазоном, сульфеназином, салицилином может вызвать гипогликемию.

Заключение

В потенцировании действия одного лекарственного вещества другим, по-видимому, играют роль не только отмечаемые эффекты, но и уменьшение метаболизма веществ в микросомах печени; возможно, существует интерференция и в процессах экскреции. В результате вытеснения одним ЛС другого из связи с белками плазмы крови его концентрация в интерстициальной жидкости и внутри клеток возрастает, клубочковая фильтрация увеличивается, а метаболизм и активная секреция вытесняемого ЛС уменьшаются [58].

Учет перечисленных факторов, несомненно, должен повысить эффективность применения методов искусственного интеллекта для идентификации возможных множественных лекарственных взаимодействий [59–61] при полифармакотерапии и снизить риск развития ПР.

Для оценки роли возможных множественных лекарственных взаимодействий предложена вероятностная графовая модель, которая позволяет оценить факторы опасности совместного приема двух и более ЛС. Показано, как применение технологии машинного обучения на основе верифицированных медицинских текстов и экспертных знаний в форме факторных моделей может обеспечить снижение рисков при полифармакотерапии.

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. Н.Л. Шимановский — поисково-аналитическая работа, написание статьи; В.А. Судаков — поисково-аналитическая работа, написание статьи; В.В. Береговых — одобрение направления рукописи на публикацию. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999–2012. *JAMA*. 2015;314(17):1818–1831. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.13766>
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):230. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- Sutherland JJ, Daly TM, Liu X, et al. Co-prescription trends in a large cohort of subjects predict substantial drug-drug interactions. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118991. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118991>
- Becker ML. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(6):641–651. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.1351>
- Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, et al. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(9):1006–1014. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.436>
- Roughhead EE. Multidrug interactions: the current clinical and pharmacovigilance challenge. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2015;45(2):138–139. doi: <https://doi.org/10.1002/jppr.1101>
- FDA. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions FDA 2021. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drugsafety-information-patients-and-providers/amiodarone-hydrochloridemarketed-cordarone-and-pacerone-information>
- Anand TV, Wallace BK, Chase HS. Prevalence of potentially harmful multidrug interactions on medication lists of elderly ambulatory patients. *BMC Geriatr*. 2021;219(1):648. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02594-z>
- Cerner Solutions Drug Database. Available from: <https://www.cerner.com/solutions/drug-database>

10. Tarjan R. Depth-First Search and Linear Graph Algorithms. *SIAM Journal on Computing*. 1972;1(2):146–160. doi: <https://doi.org/10.1137/0201010>
11. Aljadani R, Aseeri M. Prevalence of drug-drug interactions in geriatric patients at an ambulatory care pharmacy in a tertiary care teaching hospital. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):234. doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3342-5>
12. Khalil H, Huang C. Adverse drug reactions in primary care: a scoping review. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4651-7>
13. Laatikainen O, Sneek S, Bloigu R, et al. Hospitalizations Due to Adverse Drug Events in the Elderly — A Retrospective Register Study. *Front Pharmacol*. 2016;7:358. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00358>
14. Létinier L, Cossin S, Mansiaux Y, et al. Risk of Drug-Drug Interactions in Out-Hospital Drug Dispensings in France: Results from the Drug-Drug Interaction Prevalence Study. *Front Pharmacol*. 2019;10:265. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00265>
15. Jeon SM, Park S, Kim D, et al. Risk of seizures associated with antipsychotic treatment in pediatrics with psychiatric disorders: a nested case-control study in Korea. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(3):391–399. doi: <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01525-4>
16. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ*. 2014;348:g1626. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2159>
17. Frommeyer G, Fischer C, Ellermann C, et al. Additive Proarrhythmic Effect of Combined Treatment with QT-Prolonging Agents. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(1):84–90. doi: <https://doi.org/10.1007/s12012-017-9416-0>
18. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: An update. *Clin Ther*. 2008;30(7):1206–1227. doi: [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(08\)80047-1](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(08)80047-1)
19. Hemeryck A. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Currt Drug Metab*. 2002;3(1):13–37. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200023338017>
20. Boyce RD. Age-related changes in antidepressant pharmacokinetics and potential drug-drug interactions: a comparison of evidence-based literature and package insert information. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(2):139–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.01.001>
21. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, et al. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(9):1717–1724. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1531-7>
22. Sánchez-Fidalgo S, Guzmán-Ramos MI, Galván-Banqueri M, et al. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(2):343–353. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0439-1>
23. Leiss W, Méan M, Limacher A, et al. Polypharmacy is Associated with an Increased Risk of Bleeding in Elderly Patients with Venous Thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2015;30(1):17–24. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2993-8>
24. Ray WA, Stein CM, Murray KT, et al. Association of Antipsychotic Treatment with Risk of Unexpected Death Among Children and Youths. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(2):162–171. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3421>
25. Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, et al. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults — a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):773–783. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.12829>
26. Sicouri S. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(2):181–194. doi: <https://doi.org/10.1517/14740338.7.2.181>
27. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med*. 2009;360(3):225–235. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806994>
28. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic Agents and Sudden Cardiac Death — How Should We Manage the Risk? *N Engl J Med*. 2009;360(3):294–296. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe0809417>
29. Risgaard B. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient treatment: a nationwide cohort study from Denmark. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(9):e1122–1129. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09742>
30. Zhu J, Hou W, Xu Y, et al. Antipsychotic drugs and sudden cardiac death: A literature review of the challenges in the prediction, management, and future steps. *Psychiatry Res*. 2019;281:112598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112598>
31. Phansalkar S, van der Sijs H, Tucker AD, et al. Drug-drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20(3):489–493. doi: <https://doi.org/10.1136/amiainl-2012-001089>
32. Hanlon JT, Semla TP, Schmadre KE. Alternative Medications for Medications in the Use of High-Risk Medications in the Elderly and Potentially Harmful Drug-Disease Interactions in the Elderly Quality Measures. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(12):e8–e18. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.13807>
33. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:674–694. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
34. Furyk JS, Meek RA, Egerton-Warburton D. Drugs for the treatment of nausea and vomiting in adults in the emergency department setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD010106. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010106.pub2>
35. Potter K, Flicker L, Page A, et al. Deprescribing in Frail Older People: A Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149984. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149984>
36. Mojtabai R, Olfson M. National Trends in Psychotropic Medication Polypharmacy in Office-Based Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(1):26–36. doi: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.175>
37. Kok RM, Reynolds CF, III. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 2017;317(20):2114–2122. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5706>
38. Brooks JO, Hoblyn JC. Neurocognitive Costs and Benefits of Psychotropic Medications in Older Adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007;20(4):199–214. doi: <https://doi.org/10.1177/0891988707308803>
39. Petit-Monéger A, Jouhet V, Thiessard F, et al. Appropriateness of psychotropic drug prescriptions in the elderly: structuring tools based on data extracted from the hospital information system to understand physician practices. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):272. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4064-7>
40. Leung GM, Johnston JM, Tin KYK, et al. Randomised controlled trial of clinical decision support tools to improve learning of evidence based medicine in medical students. *BMJ*. 2003;327(7423):1090. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7423.1090>
41. Nauta KJ, Groenhouf F, Schuling J, et al. Application of the STOPP/START criteria to a medical record database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(10):1242–1247. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4283>
42. Boyer EW. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112–1120. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra041867>
43. Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD. Serotonin syndrome. *Ochsner J*. 2013;13(4):533–540.
44. Steinert T, Fröscher W. Epileptic Seizures Under Antidepressive Drug Treatment: Systematic Review. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(4):121–135. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-117962>
45. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4551. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4551>

46. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2018;16(4):420–429. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16407>
47. Chetverushkin BN, Sudakov VA. Factor Model for the Study of Complex Processes. *Doklady Mathematics*. 2019;100(3):514–518. doi: <https://doi.org/10.1134/S1064562419060036>
48. Olvey EL, Clauschee S, Malone DC. Comparison of Critical Drug–Drug Interaction Listings: The Department of Veterans Affairs Medical System and Standard Reference Compendia. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(1):48–51. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.198>
49. Schjøtt J, Schjøtt P, Assmus J. Analysis of consensus among drug interaction databases with regard to combinations of psychotropics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;126(2):126–32. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13312>
50. Ayvaz S, Horn J, Hassanzadeh O, et al. Toward a complete dataset of drug-drug interaction information from publicly available sources. *J Biomed Inform*. 2015;55:206–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2015.04.006>
51. Muhić N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):875–882. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2232-4>
52. Fung KW, Kapusnik-Uner J, Cunningham J, et al. Comparison of three commercial knowledge bases for detection of drugdrug interactions in clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc*. 2017;24(4):806–812. doi: <https://doi.org/10.1093/jamia/ocx010>
53. Cornu P. High-priority and low-priority drug-drug interactions in different international electronic health record systems: A comparative study. *Int J Med Inform*. 2018;111:165–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.12.027>
54. Aquilante CL, Langae TY, Lopez LM, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(4):291–302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.11.01128>
55. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287(13):1690–1698. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.287.13.1690>
56. Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакогенетика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Kukes VG, ed. Clinical pharmacogenetics. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
57. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423–8. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.125>
58. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанофармакология. — М.: Физматлит, 2009. — 622 с. [Shimanovsky NL, Epinetov MA, Melnikov MYa. Molecukar and nanopharmacology. Moscow: Physmatlit; 2009. 622 p. (In Russ.)] Available from: <https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=69136>
59. Tatonetti NP, Denny JC, Murphy SN, et al. Detecting Drug Interactions from Adverse-Event Reports: Interaction Between Paroxetine and Pravastatin Increases Blood Glucose Levels. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):133–142. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.83>
60. Lorberbaum T, Sampson KJ, Chang JB, et al. Coupling Data Mining and Laboratory Experiments to Discover Drug Interactions Causing QT Prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1756–1764. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.761>
61. Lorberbaum T, Sampson KJ, Woosley RL, et al. An Integrative Data Science Pipeline to Identify Novel Drug Interactions that Prolong the QT Interval. *Drug Saf*. 2016;39(5):433–441. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0393-1>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шимановский Николай Львович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Nikolay L. Shimanovsky, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 119121, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 9 [address: 9, Pirogovskaya str., Moscow, 119121, Russia]; **e-mail:** shimann@yandex.ru, **SPIN-код:** 5232-8230, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8887-4420>

Судаков Владимир Анатольевич, д.т.н., доцент [Vladimir A. Sudakov, PhD in Technical Sciences, Associate Professor]; **e-mail:** sudakov@ws-dss.com; **SPIN-код:** 1614-4760, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1658-1941>

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

В.Е. Новиков, О.С. Левченкова

Смоленский государственный медицинский университет,
Смоленск, Российская Федерация

Возможности фармакологической регуляции HIF для коррекции опосредованных ими патологических состояний в клинической практике

Проведен анализ экспериментальных и клинических исследований эффективности и безопасности лекарственных средств, основной мишенью действия которых является гипоксией индуцированный фактор (HIF). Ингибиторы HIF продолжают широко исследоваться с целью их внедрения в клиническую практику, прежде всего в лечение раковых опухолей, например, ингибитор HIF-2 α белзутифан, разрешенный к применению при опухолях, ассоциированных с болезнью фон Гиппеля–Линдау (VHL). Применение индукторов транскрипционного фактора HIF инициирует прекондиционирование, что может быть востребовано в случае острой предсказуемой ишемии миокарда или головного мозга (при операциях на сердце или сосудах). Продолжительное назначение некоторых из них, в частности ингибиторов пролилгидроксилазы, в лечении анемии при хронической болезни почек не может исключать активацию неангиогенеза, что сопряжено с риском проонкогенного действия, а также повышенный риск тромбозов и сердечно-сосудистых нарушений.

Ключевые слова: гипоксией индуцированный фактор (HIF), ингибиторы и индукторы HIF- α , раковые опухоли, ингибиторы пролилгидроксилазы, прекондиционирование, хроническая болезнь почек, анемия

Для цитирования: Новиков В.Е., Левченкова О.С. Возможности фармакологической регуляции HIF для коррекции опосредованных ими патологических состояний в клинической практике. Вестник РАМН. 2024;79(3):261–270. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17946>

261

Введение

В последние годы интерес исследователей сосредоточен на изучении гипоксией индуцированных факторов (HIF) транскрипции, реагирующих на снижение напряжения кислорода в крови и играющих ключевую роль в клеточной адаптации к гипоксии [1, 2]. За открытие механизмов, с помощью которых клетки определяют доступность кислорода (O₂), была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины в 2019 г. [3]. В настоящее время выделяют HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Все они димеризуются с HIF-1 β [2]. Наиболее изучена HIF-1 α , которая является субъединицей гетеродимерного белка HIF-1. В условиях нормоксии происходит гидроксилирование 402/564 остатков пролина HIF-1 α в результате активности Fe²⁺- и/или O₂-зависимого фермента

пролилгидроксилазы (PHD1-3), являющегося молекулярным сенсором O₂. В результате субъединица HIF-1 α через ряд стадий подвергается протеасомной деградации. При гипоксии HIF-1 α не гидроксилируется и остается стабильной. Субъединицы HIF-1 α и HIF-1 β объединяются. HIF-1 устремляется из цитоплазмы в ядро клетки, где связывается с определенными последовательностями ДНК, запуская экспрессию целого ряда генов, кодирующих белки, необходимые для адекватного снабжения кислородом тканей и энергетического метаболизма (рис. 1). Происходит повышение интенсивности синтеза ферментов гликолиза, экспрессии мембранных транспортеров глюкозы, генов эритропоэтина (EPO), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), генов митохондрий, вовлеченных в использование энергии [1, 4]. Также HIF-1 регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене же-

V.E. Novikov, O.S. Levchenkova

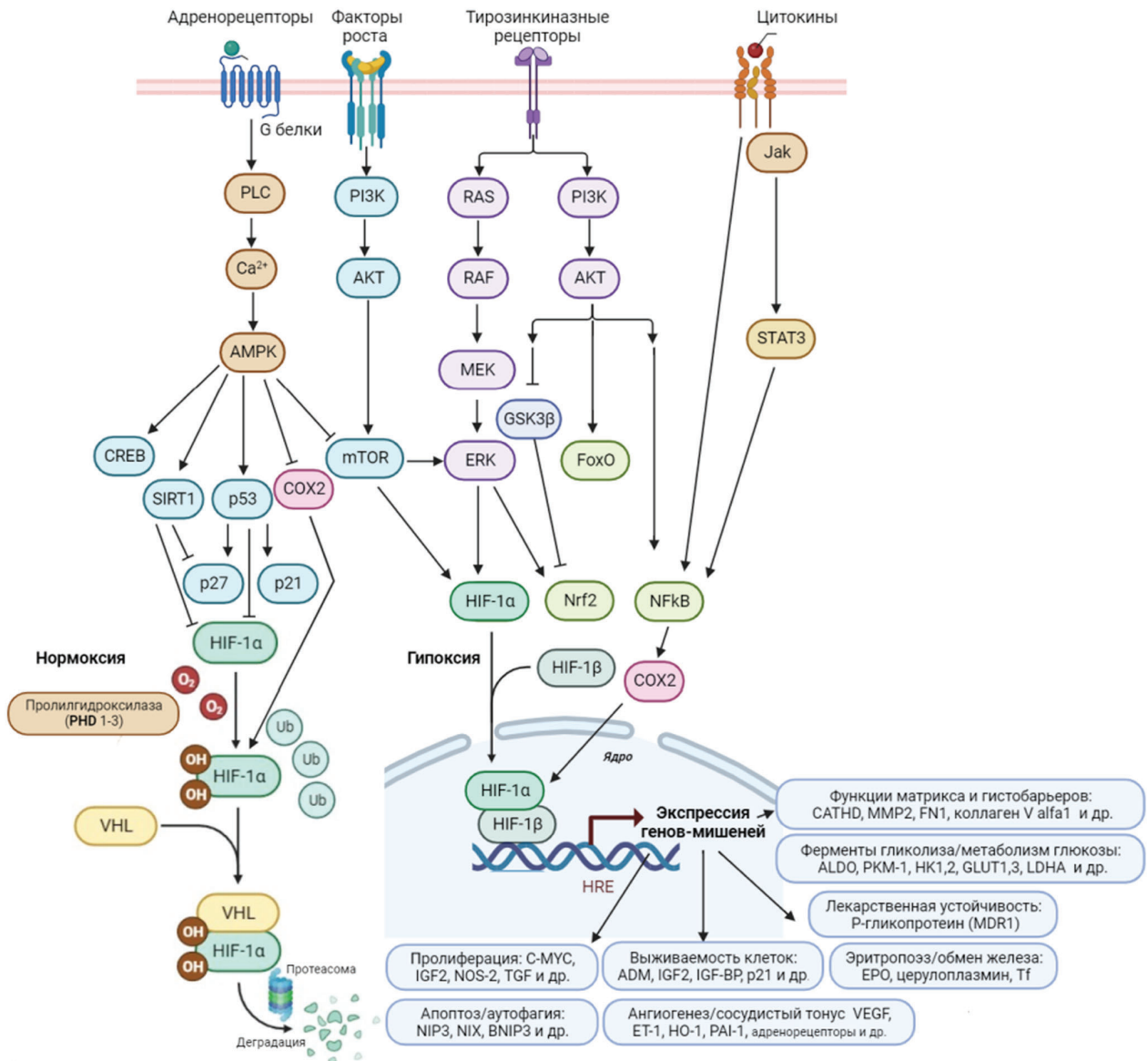
Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Pharmacological Regulation Possibilities of HIF for It's Mediated Pathologies in Clinical Practice

The review is devoted to the experimental and clinical data analysis about the effectiveness and safety of drugs whose main target is the hypoxia-inducible factor HIF. The use of HIF inhibitors continues to be widely researched and is trying to enter practice in the treatment of cancers, such as the HIF-2 α inhibitor belzutifan, which is approved for treatment of cancers associated with von Hippel–Lindau disease (VHL). HIF stabilizers can initiate preconditioning and be used in acute predictable myocardial or cerebral ischemia (during cardiac or vascular surgery). Long-term administration of some of them, in particular prolyl hydroxylase inhibitors, in the treatment of renal anemia cannot exclude the activation of neoangiogenesis, which is associated with the risk of pro-oncogenic effect as well as an increased risk of thrombosis and cardiovascular events.

Keywords: hypoxia-inducible factor, HIF inhibitors and stabilizers, cancer, prolyl hydroxylase inhibitors, preconditioning, chronic kidney disease, anemia

For citation: Novikov VE, Levchenkova OS. Pharmacological Regulation Possibilities of HIF for It's Mediated Pathologies in Clinical Practice. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(3):261–270. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17946>



262

Рис. 1. Сигнальные пути, связанные с HIF, гены-мишени HIF-1

леза, регуляции сосудистого тонуса, ауто- и митофагии, клеточной пролиферации, апоптоза и др. HIF-2 часто действует однонаправленно с HIF-1. HIF-3, напротив, является антагонистом транскрипционной активности HIF-1α. HIF-3α продолжает деградировать в протеасомах при умеренной гипоксии, когда механизм гидроксирования HIF-1α уже подавлен [2].

Возможности фармакологической коррекции HIF-ассоциированных реакций в клинической практике довольно широки. В доклинических исследованиях ингибирование HIF-1 продемонстрировало значимое угнетающее влияние на рост опухоли. Продолжается изучение ингибиторов HIF в качестве противораковых средств. Гипоксия возникает в солидных опухолях в связи с резким возрастанием потребности в O₂ быстроделющихся клеток. Иммунные клетки подавляются гипоксией, в то время как клетки опухоли за счет метаболически ангиогенных перестроек «процветают». Опухоли с гипоксией быстрее приобретают резистентность к химиотерапии, для них более высок риск метастазирования и неблагоприятный прогноз. HIF являются внутренними маркерами опухолевой гипоксии, прогрессирования и метастазирования опухоли. Однако, несмотря на положительные результаты

доклинических исследований сотен ингибиторов HIF, первым клинически значимым в своем классе противоопухолевым препаратом стал ингибитор HIF-2α — белзутифан [5].

Находят клиническое применение и индукторы HIF. Так, возможность стабилизации HIF путем угнетения HIF пролилгидроксилазы также стало значимым клиническим достижением. Ингибиторы фермента могут имитировать действие гипоксии, что можно использовать для фармакологического preconditionирования [6]. Ингибиторы HIF пролилгидроксилазы — так называемые дустаты, например роксадустат, — находят свое место в лечении анемий при заболеваниях почек [7, 8]. Вместе с терапевтической эффективностью индукторов HIF следует внимательно оценивать их переносимость и безопасность, в том числе учитывать возможные отсроченные нежелательные реакции. Мишенью действия подобных препаратов является транскрипционный фактор, который запускает экспрессию большого количества генов.

Цель работы — оценка эффективности и безопасности ингибиторов и индукторов HIF на основе анализа результатов экспериментальных и клинических исследований.

Ингибиторы HIF- α -ассоциированных реакций

Гипоксия, являясь типовым патофизиологическим процессом, определяет развитие многих патологических состояний, включая внутриопухолевую гипоксию, существенно ухудшающую прогноз при раковых опухолях. Интенсивный ангиогенез в опухоли становится одной из причин их быстрого роста, метастазирования опухолевых клеток, что в итоге повышает смертность пациентов [9, 10].

В адаптации раковых клеток к гипоксии ключевая роль отводится HIF-1, его активации с усилением транскрипции нескольких проонкогенных генов, а также генов, опосредующих переключение с аэробного на анаэробный энергетический обмен [5]. Тесное взаимодействие между митохондриями и HIF-1 лежит в основе метаболических и функциональных изменений раковых клеток [11]. Влияние гипоксии на химиорезистентность объясняют гипоксическим микроокружением, связанным с геномной нестабильностью, мутагенезом. Так, гипоксия способствует размножению клеток, утративших свой апоптотический потенциал, в частности клеток с мутациями в гене-супрессоре опухоли p53, в проапоптотических белках семейства Bcl-2 [5]. Активация HIF-1 вызывает транскрипцию генов, способствующих эффлюксному выбросу лекарств из клеток опухолей, в частности, за счет Р-гликопротеина (Р-gp), кодируемого геном белка 1 с множественной лекарственной устойчивостью (MDR1). Ингибирование HIF-1 преодолевает химиорезистентность за счет снижения экспрессии MDR1/Р-gp в раковых клетках [12]. Опухолевые клетки избирают гликолиз даже в нормоксической среде для интенсивной пролиферации, инвазии и метастазирования. При раке HIF-1 напрямую участвует в переходе раковых тканей от окислительного фосфорилирования (ОФ) к гликолизу — феномену, известному как эффект Варбурга [13, 14]. Сигнальные пути HIF-1 α и аденозин-5'-монофосфат (АМФ)-активируемой протеинкиназы (АМПК) являются основными регуляторами гликолиза и ОФ и имеют решающее значение для метаболического перепрограммирования в опухолевых клетках. Пути АМПК и HIF также могут модулировать экспрессию и функцию таких факторов транскрипции, как FoxO, NF- κ B, Nrf2 и p53, а также протеинкиназ и других факторов, включая mTOR, SIRT1 и др. [13]. Ингибирование гликолиза связано с деградацией HIF-1 α .

В условиях гипоксии HIF-1 α контролирует экспрессию нескольких проангиогенных генов, таких как VEGF, плацентоподобный фактор роста (PlGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиопоэтин (Ang)-1 и -2, EPO и инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2), которые участвуют в сложном процессе ангиогенеза [15]. VEGF-A считается основным белком, который способствует образованию новых сосудов посредством связывания его рецепторов, главным образом 2-го типа. Повышенная экспрессия VEGF в опухолевых клетках приводит к увеличенной васкуляризации и большей проницаемости сосудов. HIF-1 — основной регулятор VEGF. При опухолях новые аномальные сосуды помогают обеспечить их клетки достаточным количеством O₂ и питательных веществ, способствуя распространению. Новообразованные сосуды часто имеют разрушенные эндотелиальные соединения из-за отсутствия перититов и стабилизации гладкомышечных клеток, что приводит к возможной резистентности к лечению из-за сниженной доставки лекарств в опухоль [15].

Значимость ингибиторов HIF-1 α в патогенетической терапии раковых опухолей продолжает быть предметом активного изучения [16]. Многие современные лекарственные средства так называемой целенаправленной, или таргетной, терапии опосредованно через трансдукцию сигнала блокируют функции HIF-1 α фактора и/или оказывают антиангиогенное действие. Например, трастузумаб (антитело к рецептору эпидермального фактора роста 2-го типа) и гефитиниб (ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста), вортманнин (ингибитор PI3K), рапамицин (ингибитор FRAP/mTOR), сорафениб и сунитиниб (мультикиназные ингибиторы) [9]. Селективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) — целекоксиб, как оказалось, обладает противоопухолевым действием за счет нарушения HIF-1 α . HIF-1 α способствует экспрессии ЦОГ-2 и ангиогенезу в том числе через простагландины E2 [17]. Показано, что интерлейкин 1 β (IL-1 β) играет важную роль в трансформации воспаления и рака при аденокарциноме легких через сигнальную трансдукцию в оси IL-1 β /NF- κ B/COX-2/HIF-1 α [12]. Поиск производных целекоксиба в качестве эффективных антипролиферативных препаратов продолжается [18].

В последние десятилетия ряд усилий был направлен на разработку средств для лечения злокачественных новообразований, нацеленных непосредственно на HIF. Потенциальное использование ингибиторов HIF нацелено как на подавление лекарственной резистентности опухолей, так и на синергизм в сочетании с химиотерапией, лучевой, таргетной и иммунной терапией. Укажем механизмы, с помощью которых можно влиять на синтез белка HIF-1 α , его стабильность, димеризацию, связывание с ДНК и взаимодействие с другими белками [12].

Снижение или подавление образования HIF-1 α

Выделяют ингибиторы образования HIF-1 α на этапе мРНК. Вещество под шифром EZN-2968, аминоксифлавон продемонстрировали определенную эффективность, но практически не используются [19]. Блокировать трансляцию HIF-1 α могут топотекан, вещество под шифром EZN-2208 и др. [17]. Угнетать образование HIF-1 α способны некоторые сердечные гликозиды (СГ), изучаются низкомолекулярные пролекарства в системе доставки СГ в опухолевые клетки с усиленным терапевтическим эффектом [20]. В качестве средства, подавляющего избыточную экспрессию HIF-1 α при злокачественных опухолях, рассматривается алкалоид опия с противокашлевым действием — носкапин. В совокупности с ингибирующим действием на микротрубочки клеток опухоли эффективность носкапина показана на экспериментальных моделях и клеточных культурах таких опухолей, как рак молочной железы, рак легкого, рак яичника, кишечника, остеосаркома, глиобластома [21].

Изменение стабильности и усиление распада HIF-1 α

Ускорить протеасомную деградацию HIF-1 α могут ингибиторы белка теплового шока Hsp90 — гелданамицин, соединение KNK437, ганетеспиб, вориностат [12]. В частности, ганетеспиб подавляет рост опухолей при колоректальном раке, раке молочной железы и раке пищевода, проявляет синергизм при использовании с иммунотерапией меланомы [12]. Вориностат и другие ингибиторы гистонов/протеиндеацетилазы блокируют ядерную транслокацию HIF-1 α , подавляют транскрипционную активность и гены-мишени HIF-1, такие как эндотелин 1 (ET1), EPO, VEGF [11]. Ворино-

стат ацетирует связанный с ним шаперон Hsp90, который контролирует сворачивание его белка [15]. В настоящее время вориностат используется для лечения кожной Т-клеточной лимфомы [11].

Связывание ДНК

Антрациклиновые антибиотики, одобренные для лечения онкологических больных, проявляют свою цитотоксическую активность посредством нескольких механизмов, среди которых ингибирование транскрипционной активности HIF-1, блокада его связывания с компонентами транскрипционного активного комплекса (HRE) [15]. Антрациклины — перспективные кандидаты для включения в терапию нейроэндокринных опухолей — феохромоцитомы и параганглиомы с метастазами. Антрациклины, особенно идарубинин, подавляют передачу сигналов гипоксии, предотвращая связывание HIF-1 и HIF-2 с сайтами HRE на ДНК. Это приводит к снижению транскрипционной активации генов-мишеней HIF, включая EPO, EDN1, фосфолипаза C-1 (PLC1), транспортер глюкозы 1 (GLUT1), лактатдегидрогеназа А (LDHA) и VEGFA, что ингибирует рост метастатической феохромоцитомы [22].

Для гипогликемического препарата метформина, одного из ингибиторов окислительного фосфорилирования согласно современным данным, характерно подавление транскрипции митохондриального ферментного комплекса I дыхательной цепи митохондрий и HIF-1 α [12]. Липосомы доксорубинин-метформин ингибируют HIF-1 α и рост опухоли в мультирезистентных клетках рака молочной железы, что позволяет предположить, что эта комбинация может подавить резистентность к лечению, индуцированную HIF-1 α [23].

При множественной миеломе используют ингибитор транскрипционной активности HIF-1 альфа — бортезомиб. Он является ингибитором протеасом, что ведет к накоплению HIF-1 α , который при этом становится транскрипционно неактивным. Различные транскрипционные факторы (ТФ) aberrantly экспрессируются в опухолях головного мозга и играют важную роль в прогрессировании глиом. Исследуется воздействие на ТФ, включая HIF-1/2, с помощью бортезомиба и плумбагина при глиомах [24]. Несмотря на то что HIF-1 играет центральную роль при глиобластоме, на сегодняшний день ни один специфичный ингибитор HIF-1 не одобрен к применению для этой группы пациентов [15].

Хотя использование HIF-1 в качестве мишени для фармакотерапии рака кажется рациональным подходом, из-за сложной сети его нижестоящих эффекторных генов разработка специфических ингибиторов HIF-1 с меньшим количеством побочных эффектов и большей специфичностью пока остается не до конца решенной проблемой [14]. Следует помнить, что применение ингибиторов HIF-1 α в онкологии может оказывать неблагоприятное воздействие при сопутствующих ишемических состояниях [9].

Ингибирование HIF-2 α , как и HIF-1 α , рассматривают как привлекательную стратегию лечения такой злокачественной опухоли, как глиобластома, из-за установленной сверхэкспрессии HIF-2 α в ее клетках, но не в клетках нормальной ткани, в отличие от HIF-1, экспрессируемом в обоих типах клеток. HIF-2 играет важную роль в развитии глиобластомы и других раковых опухолей в условиях гипоксии. При этом, например, ингибитор HIF-2 под шифром RT2385 не продемонстрировал противоопухолевую активность в исследовании фазы II у пациентов

с рецидивирующей глиобластомой, хотя показал эффект в фазе I у пациентов с почечно-клеточной карциномой. Исследуются другие ингибиторы HIF-2 α для подавления прогрессирования глиобластомы [25]. Опухоли, вызванные дефицитом гена VHL, который участвует в деградации HIF-2 α , являются кандидатами для таргетного ингибирования этого пути. Белзутифан — высокоспецифичный ингибитор HIF-2 α , недавно получил одобрение FDA для лечения неметастатического почечно-клеточного рака, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и гемангиобластом центральной нервной системы у пациентов с болезнью фон Гиппеля–Линдау, несущих мутации VHL [25, 26]. В целом белзутифан, согласно последним работам, относительно хорошо переносится [27, 28], наиболее частыми предсказуемыми побочными эффектами являются анемия (до 90% пациентов) и утомляемость, долгосрочные данные о его безопасности пока недоступны.

Таким образом, пути регуляции HIF-1/2 сложны и содержат взаимосвязанные сигнальные каскады и перекрывающиеся механизмы (см. рис. 1). Разработка селективных ингибиторов HIF-1/2 является весьма сложной задачей, поэтому растущее число соединений, нацеленных на HIF-1/2, которые были разработаны и классифицированы на основе их ингибирующих механизмов, не появляются в клинической практике. Многие из синтезированных ингибиторов HIF-1/2 действуют на HIF-1 α , или HIF-2 α , или на оба фактора через прямые механизмы, в то время как многие другие соединения и одобренные препараты косвенно ингибируют активность HIF-1/2 за счет нарушения передачи сигналов между HIF-1/2 и другими сигнальными путями, такими как PI3K/AKT/mTOR, MAPK [29], или нижестоящими клеточными путями — анти-VEGF-терапия [15, 26]. К сожалению, появляются сведения, что гипоксические раковые клетки могут метаболически адаптироваться даже к ингибированию HIF-1, что приведет к развитию лекарственной устойчивости. Такая адаптация клеток опухоли в метаболизме глюкозы, эпигенетических механизмах, посттрансляционной модификации белков, пространственной реорганизации ферментов, сигнальных путей, таких как PI3K-AKT, AMPK и др., а также активации пути HIF-2 могут позволить опухоли пережить гипоксию, несмотря на терапию анти-HIF-1 [30].

Индукторы HIF- α -ассоциированных реакций

Поскольку стабилизация HIF-1 является эндогенным клеточным механизмом уменьшения повреждений, вызванных гипоксией, пред- и постгипоксическая стабилизация HIF-1 внешними средствами может усилить противоишемическую защиту органов, в частности головного мозга. Стабилизация HIF-1 на основе малых молекул, которые имитируют либо конкурируют с кофакторами пути деградации HIF-1, широко изучается [31, 32]. Так, к средствам, имитирующим гипоксию, можно отнести дефероксамин (ДФО) и соединения кобальта. Помимо этих небольших молекул обнаружены мРНК и другие соединения, которые стабилизируют HIF-1 α [33]. Вместе с тем нейропротекция посредством стабилизации HIF-1 α после ишемического инсульта до сих пор остается спорной темой из-за разнообразия генов, экспрессия которых индуцируется HIF и которые опосредуют как адаптивные, так и патологические процессы.

Один из способов стабилизации HIF — ингибирование пролилгидроксилаз (PHD). Ингибиторы PHD относятся либо к категории хелаторов железа и конкурентных ингибиторов, либо к категории аналогов 2-оксоглутарата (2-OG): DFO, дигидробензоат (DHB), CoCl_2 , диметилкоксалилглицин (DMOG) и др., и обеспечивают значительную нейропротекцию в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [34]. Поскольку прогрессирование ишемического повреждения головного мозга является многофакторным, каждый из генов, регулируемых HIF-1, влияет на различные клеточные процессы развития инфаркта в разные моменты времени. В большинстве случаев лечение средствами, имитирующими гипоксию, за несколько часов до или после индукции гипоксии обеспечивает защиту в эксперименте, но зависит от типа клеток и степени ишемического повреждения.

Одним из недостатков использования миметиков гипоксии является то, что некоторые другие ферменты используют Fe^{2+} и 2-OG в качестве кофактора или ко-субстрата, поэтому их применение может привести к нежелательному взаимодействию различных путей. В этом отношении необходимо больше внимания уделять внедрению новых препаратов, которые могут специфически ингибировать PHD или стабилизировать HIF-1 α посредством иных механизмов. Специфичность ингибиторов PHD может быть достигнута путем разработки молекул, которые могут связываться с активными центрами PHD [33]. Например, GSK360A представляет собой перорально активный ингибитор PHD, который уменьшает размер инфаркта миокарда у крыс и мышей. Использование GSK360A повышало уровни мРНК белка EPO и VEGF в плазме [33].

Ингибиторы HIF-1 пролилгидроксилаз стабилизируют HIF и увеличивают экспрессию генов, вовлеченных в противоишемическую защиту, в частности генов EPO и VEGF. Фармакологическое ингибирование HIF-пролилгидроксилаз теоретически может повысить эффективность терапии инсульта и инфаркта миокарда [31, 35]. Так, предварительное использование роксадустата увеличивало выживаемость стромальных клеток костного мозга и самих животных, а также улучшало восстановление неврологических функций у крыс, перенесших инсульт (левосторонняя перевязка средней мозговой артерии), что авторы связали с усилением аутофагии под действием роксадустата через сигнальный путь HIF-1 α /BNIP3 [36]. Действие роксадустата изучалось и на других экспериментальных моделях [37]. Подкожное введение роксадустата до ишемии (45 мин лигирование левой передней нисходящей коронарной артерии) с последующей реперфузией значительно уменьшало размер инфаркта и подавляло активность креатининкиназы плазмы, переключая метаболизм с аэробного на анаэробное дыхание [37].

Понимание процессов кислородзависимой регуляции эритропоэза и взаимосвязь между EPO, содержанием железа и хроническим воспалением послужили основанием для внедрения в клинику ингибиторов HIF пролилгидроксилаз для лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [38]. Для ингибиторов HIF-PHD характерен пероральный путь введения, что на первый взгляд является преимуществом перед инъекционным введением препаратов эритропоэтина. Несмотря на то что данные клинических исследований свидетельствуют об их высокой эффективности по стимуляции эритропоэза у пациентов с ХБП, оценка безопасности их длительного использования остается ак-

туальной задачей [39], прежде всего из-за потенциального проангиогенного и проонкогенного действия ингибиторов HIF пролилгидроксилаз, риска сердечно-сосудистых осложнений, например возникновения и/или обострения сердечной недостаточности, и метаболических нарушений [32, 40].

Одним из первых низкомолекулярных ингибиторов пролилгидроксилазы HIF, используемых перорально (50 мг/доза) трижды в неделю для лечения анемии у пациентов с ХБП, находящихся на диализе, был внедрен роксадустат [41]. Препарат обратимо связывается и ингибирует ферменты HIF-пролилгидроксилазы, уменьшая распад HIF и способствуя повышению его активности, что приводит к увеличению выработки эндогенного EPO и усилению эритропоэза. Роксадустат также снижает экспрессию гепсидина, улучшает доступность железа и повышает уровень гемоглобина [42].

Метаанализ 30 исследований с использованием ингибиторов HIF-PHD (роксадустата, дапродустата, вададустата, молидустата, дезидустата и энародустата) показал значительное повышение уровня гемоглобина по сравнению с плацебо. Уровни гепсидина, ферритина и сывороточного железа были снижены, тогда как общая железосвязывающая способность и уровень трансферрина повышались в группе ингибиторов HIF-PHD. Что касается безопасности, то риск серьезных нежелательных явлений в группе ингибиторов HIF-PHD был выше по сравнению с группой плацебо: периферические отеки, гиперкалиемия, гипертензия, тромбозы [43]. Молидустат в основном ингибирует PHD2, дапродустат — PHD2 и PHD3, роксадустат, по-видимому, неселективен и блокирует все три изоформы PHD [44]. Влияние ингибирования различных форм на эффективность и безопасность дустанов требует дальнейшего изучения.

В другой работе, в которой изучались результаты 15 исследований (3228 участников), среди всех ингибиторов HIF-PHD не роксадустат, а дезидустат продемонстрировал наибольшую вероятность повышения уровня гемоглобина. По сравнению с дарбэпоэтином только дапродустат мог значительно снизить уровень гепсидина [45].

Повышение риска развития сердечно-сосудистых и тромботических осложнений

Активация HIF и HIF-зависимых генов может выступать прокальцифицирующим фактором при минеральном дисбалансе и вызывать кальцификацию сосудов путем трансформации гладкомышечных клеток в остеобластоподобные клетки [46, 47]. Кроме того, экспрессия HIF-1 α проявляется в механизмах, регулирующих структуру и функцию сердечных клапанов, HIF-1 α способен вызывать не только физиологические, но и патофизиологические изменения в сердечных клапанах [48].

В Китае и Японии, где разрешено к применению пять ингибиторов HIF-PHD, проводилось исследование и метаанализ ингибиторов HIF-PHD у пациентов с ХБП, находящихся на диализе. Согласно результатам, наиболее эффективным средством коррекции гемоглобина является роксадустат. Высокая эффективность снижения гепсидина делает роксадустат, а также энародустат подходящими для пациентов с воспалением. Однако отмечен повышенный риск развития артериальной гипертензии и тромбоза, связанный с приемом роксадустата, вследствие чего для них предпочтительнее молидустат или препараты эритропоэтина [49]. Гипертензия также сравнительно часто встречается при приеме вададустата [50].

Исследование, показавшее противоположный результат, где использование роксадустата было сопряжено с более низким риском сердечно-цереброваскулярных осложнений у пациентов, перенесших перитонеальный диализ, в сравнении с группой, получавшей рекомбинантный эритропоэтин, не было долгосрочным [51]. Также не были длительными рандомизированные контролируемые исследования, включенные в метаанализ по изучению роксадустата при почечной анемии у пациентов на диализе, в ходе которых не было зарегистрировано более частых нежелательных лекарственных реакций, серьезных сердечно-сосудистых нарушений по сравнению с препаратами эритропоэтина [52].

По данным 20 исследований, в которых сравнивалось шесть ингибиторов HIF-PHD с препаратами рекомбинантного эритропоэтина, не было выявлено никаких существенных различий в общих побочных эффектах и серьезных нежелательных лекарственных реакций между изучаемыми препаратами. Частота сосудистых осложнений была выше при приеме роксадустата и ниже при приеме дапродустата, чем у препаратов эритропоэтина, что заслуживает внимания при принятии клинических решений [53]. Частота желудочно-кишечных расстройств была ожидаемо выше при перорально используемых энародустате и роксадустате, чем при приеме препаратов эритропоэтина.

Роксадуст одобрен к применению в Китае, Японии, странах ЕС в 2020–2021 гг., а с 2022 г. и в России для лечения анемии у пациентов с ХБП. В США FDA не разрешил использовать препарат в клинике из-за недостаточного соотношения пользы—риска, повышенного риска тромботических осложнений и сердечно-сосудистых нарушений в сравнении с препаратами эритропоэтина для лиц, зависимых от диализа [8, 54, 55]. Для подтверждения эффективности и безопасности роксадустата у пациентов с анемией, ассоциированной с ХБП, было проведено несколько плацебо-контролируемых исследований III фазы [54, 56]. В ходе четырех рандомизированных открытых исследований III фазы не выявлено доказательств повышенного риска сердечно-сосудистых событий или смертности при приеме роксадустата по сравнению с препаратами эритропоэтина у пациентов с анемией с ХБП [57].

Тем не менее риск тромбозов как результата тромбоза, которая в том числе является фенотипическим проявлением мутации белка фон Гиппеля—Линдау (VHL) или HIF-2 α , относится к серьезным побочным эффектам ингибиторов HIF пролилгидроксилазы [58]. Поскольку тромбоз может быть вызван внезапным повышением вязкости крови, скорость повышения уровня гемоглобина не должна превышать 0,5 г/дл/нед, а во время лечения следует внимательно следить за признаками и симптомами подозрения на тромбоз. Многие гены, участвующие в коагуляции или активации тромбоцитов, регулируются HIF, включая гены, кодирующие факторы свертывания III, VIII и X, гликопротеин IX, ингибитор активатора плазминогена 1, рецептор тромбоксана A₂, фактор фон Виллебранда и др. Выраженность экспрессии любого из этих генов, индуцируемой ингибиторами HIF-PHD в разных клетках (эндотелиоцитах, гепатоцитах, лейкоцитах и мегакариоцитах/тромбоцитах), требует дальнейшего изучения [58].

Имеются опасения в отношении усугубления поражения сетчатки, особенно диабетической ретинопатии, которая является частым осложнением у пациентов на диализе. Однако ни одно опубликованное на сегодняшний день клиническое исследование не было связано

с ухудшением ретинопатии, а результаты клинических исследований показывают, что кровоизлияния в сетчатку наблюдались так же часто в группе ингибиторов HIF-PHD, как и в группе препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

Учитывая особенности реакции легочных сосудов на оксигенацию, следует тщательно учитывать риск развития легочной гипертензии вследствие введения ингибиторов HIF-PHD. При их назначении пациентов следует тщательно опросить, чтобы убедиться, что толерантность к физической нагрузке не нарушена.

Метаболические расстройства

В ходе клинического исследования III фазы в Китае были получены результаты о таких нежелательных лекарственных реакциях, как гиперкалиемия и метаболический ацидоз, как у недиализных пациентов с ХБП, так и у пациентов, находящихся на гемодиализе и получавших роксадустат. Кроме того, клинические исследования дапродустата показали увеличение гиперкалиемии как побочного эффекта у пациентов, находящихся на гемодиализе. Является ли данная нежелательная лекарственная реакция эффектом класса ингибиторов HIF-PHD, требует дополнительных сведений [44].

Случаи гипотиреоза, о которых не сообщалось в клинических исследованиях, были зарегистрированы после применения роксадустата в реальной клинической практике, в половине случаев они появлялись в течение 50 дней от начала применения препарата. Поэтому также необходим мониторинг функции щитовидной железы во время применения роксадустата [59].

Проангиогенное действие и проонкогенный риск

В исследовании ингибитора HIF пролилгидроксилазы энародустата показано, что в клетках Hep3В он повышал уровни HIF-1 α и HIF-2 α , мРНК эритропоэтина и выработку EPO. Введение энародустата в высокой дозе повышало уровень VEGF в плазме, однако уровни мРНК VEGF в сетчатке и проницаемость сосудов сетчатки не изменялись и он не влиял на рост опухоли. Поэтому авторы пришли к выводу, что энародустат индуцирует эритропоэз, не влияя на функцию VEGF [60].

Вместе с тем нельзя отрицать, что активация HIF ингибиторами пролилгидроксилазы может способствовать пролиферации, инвазии и метастатическому потенциалу клеток, уже подвергшихся злокачественной трансформации. Важно отметить, что HIF-1, но не HIF-2 связан с активностью злокачественных генов в опухолях и активация HIF-1, по-видимому, связана с распространением метастазов при раке молочной железы, простаты, легких, костей и колоректальном раке. Пациентов с самым высоким риском заболевания почек следует обследовать и наблюдать с помощью соответствующих визуализирующих исследований, таких как МРТ, КТ и др., до и после введения HIF-PHD ингибиторов и не реже одного раза в год после введения [30].

В клиническом рандомизированном двойном слепо-плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована эффективность и безопасность ингибитора HIF-PHD дапродустата при применении 3 раза/нед у находящихся на гемодиализе пациентов, переведенных с рекомбинантного человеческого эритропоэтина [61]. Канцерогенный потенциал дапродустата оценивался в ходе двухлетних исследований на крысах Sprague-Dawley и мышах CD-1, которым вводили препарат 1 раз/день. Ни в одном из исследований не было выявлено неопла-

стических изменений, которые можно было бы считать связанными с лечением. У обоих видов животных появлялись вторичные неопухолевые эффекты, аналогичные тем, которые наблюдались в исследованиях хронической токсичности: тромбоз аорты и обострение спонтанной кардиомиопатии у грызунов, что способствовало статистически значимому снижению выживаемости у самцов. Системное действие (площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени) дапродустата в высоких дозах у крыс и мышей превышает прогнозируемое максимальное клиническое воздействие на человека в ≥ 143 раза. Эти результаты позволили авторам предположить, что дапродустат и его метаболиты не представляют канцерогенного риска в терапевтических дозах для пациентов [62].

Исследование ингибитора пролилгидроксилазы молдустата показало, что он стабилизирует HIF-1 α и индуцирует экспрессию VEGF в клетках рака молочной железы MDA-MB-231 в такой же или даже большей степени, чем гипоксия [63].

В любом случае стабилизация HIF, вызванная ингибиторами PHD, имеет плейотропные эффекты (влияние на ангиогенез, метаболические изменения и выживаемость клеток), что может привести к нежелательным эффектам, включая фиброз, воспаление, сердечно-сосудистый риск и стимуляцию роста опухоли. Для наблюдения этих плейотропных эффектов и подтверждения безопасности и эффективности ингибиторов PHD необходимы дополнительное изучение молекулярных механизмов ингибирования PHD и долгосрочные клинические исследования [44].

Отечественными исследователями при проведении сравнительного транскриптомного микроанализа действия ингибиторов HIF пролилгидроксилазы человека (роксадустата и оксихинолинового ингибитора под названием «нейроадапт») при кратковременной инкубации с линией нейробластомы человека было выявлено около 30 генов «быстрого отклика», которые служат мишенями HIF, более половины из них направлено на выживание клетки за счет активации гликолиза и эпигенетического перепрограммирования. Гены «быстрого отклика» относятся к различным биохимическим путям, что может также указывать на стабилизацию других ТФ, помимо HIF [7].

Таким образом, многочисленные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что стратегия стабилизации HIF для стимулирования эритропоэза у пациентов с заболеванием почек клинически эффективна. Однако определенная мультитаргетность роксадустата и других дустатов вызывает опасения по поводу их безопасности. Наиболее распространенной проблемой остается сердечно-сосудистый риск, который связан со скоростью увеличения уровня гемоглобина и его высоким уровнем, повышенный риск тромбозов. Ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы могут нарушить равновесие сигнальных путей, что приведет к проангиогенному действию, дисфункции других органов, включая обострение диабетической ретинопатии, увеличению кист. Осторожность особенно необходима, когда диабетическая нефропатия является основной причиной почечной анемии. Также одной из существующих проблем, связанных с долгосрочным использованием дустатов, является воздействие на опухоль, поскольку активация HIF в гипоксических условиях помогает уже существующей опухоли выживать и продолжать рост [40, 64]. В частности, усиленная стимуляция клеток эритропоэтином через HIF

из-за ингибирования пролилгидроксилаз может в долгосрочной перспективе предрасполагать к развитию мелко-клеточного рака почек [64]. Поэтому тщательный анализ риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, кистозных заболеваний и злокачественных новообразований по-прежнему необходим до назначения ингибиторов HIF-PHD [50, 65].

Заключение

Гипоксия вызывает кратковременные и долгосрочные реакции в чувствительных к гипоксии элементах, несущих гены, через свои транскрипционные факторы HIF — гетеродимерные белки, состоящие из двух субъединиц — HIF- α и HIF- β . Стабильность HIF- α является основным фактором, определяющим регуляцию активности HIF. HIF- α имеет три близкородственных гомолога — HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Сверхэкспрессия HIF-1/2 α связана с раковыми опухолями человека и их метастазами, резистентностью к терапии. В доклинических и клинических исследованиях ингибирование активности HIF-1/2 оказывало заметное влияние на ангиогенез и рост опухоли, что определило направление поиска и разработку селективных ингибиторов HIF-1/2.

Биологическая сложность и избыточность регуляции HIF-1/2 относят терапевтические подходы, нацеленные на путь HIF-1/2, к псевдотаргетным. Необходимы дополнительные исследования, чтобы разобраться во всей сложности регулирования HIF. Включение ингибиторов HIF-1/2 в существующие схемы химиотерапии опухолей доказало свою эффективность в многочисленных доклинических исследованиях. В идеале комбинированная противоопухолевая терапия должна быть персонализирована в зависимости от типа мутаций, связанных с конкретными злокачественными клетками, и включать два препарата, которые ингибируют активность HIF-1/2 за счет синергизма молекулярных механизмов.

Индукторы HIF могут быть рекомендованы к использованию для профилактики и лечения инсульта и инфаркта миокарда с целью выработки защитного феномена на preconditionировании и применяться в этом случае непродолжительное время. Продолжительное использование ингибиторов пролилгидроксилаз в гематологии и нефрологии, например в лечении анемии при ХБП, требует максимально пристального внимания и осторожного отношения к назначению препаратов. Индукторы HIF за счет плейотропного действия и повышения транскрипции различных генов, в том числе фактора роста эндотелия сосудов, могут способствовать росту клеток опухоли, развитию ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации и развитию других нежелательных реакций. В доклинических исследованиях получены разные результаты по их безопасности, в клинической практике этот аспект требует особо тщательного и длительного исследования. Оценить канцерогенность потенциальных лекарств не всегда возможно в процессе доклинических испытаний, а на выявление отсроченных нежелательных лекарственных реакций требуются годы. Поэтому используемые в настоящее время в клинической практике пероральные ингибиторы HIF-PHD для лечения почечной анемии требуют дальнейшего тщательного изучения с целью оценки системных эффектов (терапевтических и побочных) при их длительном применении.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. В.Е. Новиков — идея проведения исследования, проверка и редактирование текста статьи; О.С. Левченкова — поиск информации, интерпретация полученного материала, подготовка статьи, рисунка, проверка и редактирование текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):721–732. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
2. Semenza GL. Pharmacologic targeting of Hypoxia-inducible factors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2019;59(1):379–403. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021637>
3. Fandrey J, Schödel J, Eckardt K, et al. Now a Nobel gas: oxygen. *Pflügers Arch*. 2019;471(11–12):1343–1358. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02334-8>
4. Лукьянова Л.Д. *Сигнальные механизмы гипоксии*. — М.: РАН, 2019. [Luk'janova L.D. Signal'nye mehanizmy gipoksii. Moscow: RAN; 2019. (In Russ.)]
5. Albadari N, Deng S, Li W. The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(7):667–682. doi: <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1613370>
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // *Вестник РАМН*. — 2016. — Т. 71. — № 1. — С. 16–24. [Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of pharmacological preconditioning. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):16–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn626>
7. Хушпульян Д.М., Никулин С.В., Чубарь Т.А., и др. Гены «быстрого» отклика при действии ингибиторов HIF пролил-гидроксилазы // *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. — 2021. — Т. 62. — № 3. — С. 213–222. [Hushpulia DM, Nikulin SV, Chubar TA, et al. Fast responding genes to HIF prolyl hydroxylase inhibitors. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2021;62(3):213–222. (In Russ.)]
8. Semenza GL. Breakthrough science: hypoxia-inducible factors, oxygen sensing, and disorders of hematopoiesis. *Blood*. 2022;139(16):2441–2449. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011043>
9. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в онкологии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 21–26. [Novikov VE, Levchenkova OS. Prospects of inhibitors of adaptation to hypoxia in cancer medicine. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2015;3(14):21–26. (In Russ.)]
10. Semenza GL. Mechanisms of Breast Cancer Stem Cell Specification and Self-Renewal Mediated by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Stem Cells Transl Med*. 2023;12(12):783–790. doi: <https://doi.org/10.1093/stcltm/szad061>
11. Infantino V, Santarsiero A, Convertini P, et al. Cancer Cell Metabolism in Hypoxia: Role of HIF-1 as Key Regulator and Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5703. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115703>
12. Kao TW, Bai GH, Wang TL, et al. Novel cancer treatment paradigm targeting hypoxia-induced factor in conjunction with current therapies to overcome resistance. *J Exp Clin Cancer Res*. 2023;42(1):171. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-023-02724-y>
13. Chen Y, Liu L, Xia L, et al. TRPM7 silencing modulates glucose metabolic reprogramming to inhibit the growth of ovarian cancer by enhancing AMPK activation to promote HIF-1 α degradation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):44. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02252-1>
14. Elzakra N, Kim Y. HIF-1 α Metabolic Pathways in Human Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1280:243–260. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-51652-9_17
15. Domènech M, Hernández A, Plaia A, et al. Hypoxia: The Cornerstone of Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12608. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222212608>
16. Wicks EE, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: cancer progression and clinical translation. *J Clin Invest*. 2022;132(11):e159839. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI159839>
17. Rani S, Roy S, Singh M, Kaithwas G. Regulation of Transactivation at C-TAD Domain of HIF-1 α by Factor-Inhibiting HIF-1 α (FIH-1): A Potential Target for Therapeutic Intervention in Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2407223. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/2407223>
18. Abdelhaleem EF, Kassab AE, El-Nassan HB, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new celecoxib analogs as apoptosis inducers and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2022;355(11):e2200190. doi: <https://doi.org/10.1002/ardp.202200190>
19. Zhang M, Zhang Y, Ding Y, et al. Regulating the Expression of HIF-1 α or lncRNA: Potential Directions for Cancer Therapy. *Cells*. 2022;11(18):2811. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11182811>
20. Zhang H, Wei S, Zhang Y, et al. Improving cellular uptake and bioavailability of periplocymarin-linoleic acid prodrug by combining PEGylated liposome. *Drug Deliv*. 2022;29(1):2491–2497. doi: <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2104406>
21. Rahmanian-Devin P, Baradaran Rahimi V, Jaafari MR, et al. Noscapine, an Emerging Medication for Different Diseases: A Mechanistic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;8402517. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/8402517>
22. Pang Y, Yang C, Schovaneck J, et al. Anthracyclines suppress pheochromocytoma cell characteristics, including metastasis, through inhibition of the hypoxia signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(14):22313–22324. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16224>
23. Li Y, Luo J, Lin MT, et al. Co-Delivery of Metformin Enhances the Antimultidrug Resistant Tumor Effect of Doxorubicin by Improving Hypoxic Tumor Microenvironment. *Mol Pharm*. 2019;16(7):2966–2979. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00199>
24. Giannopoulou AI, Kanakoglou DS, Piperi C. Transcription Factors with Targeting Potential in Gliomas. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3720. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23073720>
25. Toledo RA, Jimenez C, Armaiz-Pena G, et al. Hypoxia-Inducible Factor 2 Alpha (HIF2 α) Inhibitors: Targeting Genetically Driven Tumor Hypoxia. *Endocr Rev*. 2023;44(2):312–322. doi: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac025>
26. Sebestyén A, Kopper L, Dankó T, et al. Hypoxia Signaling in Cancer: From Basics to Clinical Practice. *Pathol Oncol Res*. 2021;27:1609802. doi: <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609802>
27. Zhang Y, Nguyen CC, Zhang NT, et al. Neurological applications of belzutifan in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol*. 2023;25(5):827–838. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac234>
28. Choi WW, Boland JL, Kalola A, et al. Belzutifan (MK-6482): Biology and Clinical Development in Solid Tumors. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(2):123–129. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01354-5>

29. Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, et al. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene*. 2021;798:145796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145796>
30. Lee SH, Golinska M, Griffiths JR. HIF-1-Independent Mechanisms Regulating Metabolic Adaptation in Hypoxic Cancer Cells. *Cells*. 2021;10(9):2371. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10092371>
31. Nagle DG, Yu-Dong Z. Natural product-derived small molecule activators of Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Curr Pharm Des*. 2006;12(21):2673–2688. doi: <https://doi.org/10.2174/138161206777698783>
32. Sato T, Takeda N. The roles of HIF-1 α signaling in cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(2):202–208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2022.09.002>
33. Davis CK, Jain SA, Bae O, et al. Hypoxia mimetic agents for ischemic stroke. *Front Cell Dev Biol*. 2019;6:175. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00175>
34. Sergesketter AR, Cason RW, Ibrahim MM, et al. Perioperative treatment with a prolyl hydroxylase inhibitor reduces necrosis in a rat ischemic skin flap model. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(4):769e–779e. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005441>
35. Savyuk M, Krivonosov M, Mishchenko T, et al. Neuroprotective effect of HIF Prolyl Hydroxylase inhibition in an in vitro hypoxia model. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):662. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9080662>
36. Chen J, Lin X, Yao C, et al. Transplantation of Roxadustat-preconditioned bone marrow stromal cells improves neurological function recovery through enhancing grafted cell survival in ischemic stroke rats. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(10):1519–1531. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.13890>
37. Deguchi H, Ikeda M, Ide T, et al. Roxadustat Markedly Reduces Myocardial Ischemia Reperfusion Injury in Mice. *Circ J*. 2020;84(6):1028–1033. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-1039>
38. Верткин А.Л., Прохорович Е.А., Кнорринг Г.Ю. Хроническая болезнь почек: диагностика, ведение и терапия ассоциированной анемии // *Терапия*. — 2022. — Т. 8. — № 6. — С. 109–119. [Vertkin AL, Prokhorovich EA, Knorring GYu. Diagnosis, management of chronic kidney disease and therapy of anemia associated with CKD. *Therapy*. 2022;8(6):109–119. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.6.109-119>
39. Ogawa C, Tsuchiya K, Maeda K. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Iron Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):3037. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24033037>
40. Мельник А.А. Гипоксией индуцированный фактор для лечения анемии при хронической болезни почек // *Почки*. — 2018. — Т. 7. — № 4. — С. 311–321. [Melnyk AA. Hypoxia-induced factor for the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Kidneys*. 2018;7(4):311–321. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.7.4.2018.148522>
41. Mahajan R, Samanthula G, Srivastava S, Asthana A. A critical review of Roxadustat formulations, solid state studies, and analytical methodology. *Heliyon*. 2023;9(6):e16595. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16595>
42. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(5):563–572. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>
43. Chen H, Cheng Q, Wang J, et al. Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: A meta-analysis including 13,146 patients. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(4):999–1009. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13385>
44. Hirota K. HIF- α Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2021;9(5):468. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050468>
45. Yang J, Xing J, Zhu X, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors vs. erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism in non-dialysis-dependent anemic patients with CKD: A network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1131516. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1131516>
46. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Абросимова Е.Е., и др. Фактор, индуцируемый гипоксией, и ингибиторы пролилгидроксилазы — новая фармакологическая мишень и класс лекарственных препаратов, стимулирующих эритропоэз и не только // *Успехи физиологических наук*. — 2022. — Т. 53. — № 3. — С. 15–44. [Kurkin DV, Bakulin DA, Abrosimova EE, et al. HIF and Prolyl Hydroxylase Inhibitors — a New Pharmacological Target and a Medicinal Drugs Class Stimulating Not Only Erythropoiesis, But More. *Physico-Uspekhi*. 2022;53(3):15–44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0301179822030067>
47. Negri AL. Role of prolyl hydroxylase/HIF-1 signaling in vascular calcification. *Clin Kidney J*. 2022;16(2):205–209. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac224>
48. Georgy M, Salhiyyah K, Yacoub MH, et al. Role of hypoxia inducible factor HIF-1 α in heart valves. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2023;2023(2):e202309. doi: <https://doi.org/10.21542/gcsp.2023.9>
49. Chen J, Shou X, Xu Y, et al. A network meta-analysis of the efficacy of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitors in dialysis chronic kidney disease. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(6):2237–2274. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.204611>
50. Li QY, Xiong QW, Yao X, et al. Roxadustat: Do we know all the answers? *Biomol Biomed*. 2023;23(3):354–363. doi: <https://doi.org/10.17305/bb.2022.8437>
51. Cheng S, Zhou T, Yu L, et al. Comparison between the influence of roxadustat and recombinant human erythropoietin treatment on blood pressure and cardio-cerebrovascular complications in patients undergoing peritoneal dialysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1166024. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1166024>
52. Zhou Q, Mao M, Li J, et al. The efficacy and safety of roxadustat for anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2023;45(1):2195011. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2195011>
53. Chen D, Niu Y, Liu F, et al. Safety of HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia in dialysis patients: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1163908. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1163908>
54. Семочкин С.В. Практические аспекты применения эритропоэзстимулирующих препаратов у пациентов онкогематологического профиля // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16. — № 22. — С. 74–84. [Semochkin SV. Practical aspects of the use of erythropoiesis-stimulating agent in patients with hematological malignancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(22):74–84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-1>
55. Gul K, Zaman N, Azam SS. Roxadustat and its failure: A comparative dynamic study. *J Mol Graph Model*. 2023;120:108422. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2023.108422>
56. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(4):1225. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2015030241>
57. Barratt J, Dellanna F, Portoles J, et al. Safety of Roxadustat Versus Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Anemia of Non-dialysis-Dependent or Incident-to-Dialysis Chronic Kidney Disease: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Adv Ther*. 2023;40(4):1546–1559. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02433-0>
58. Semenza GL. Regulation of Erythropoiesis by the Hypoxia-Inducible Factor Pathway: Effects of Genetic and Pharmacological Perturbations. *Annu Rev Med*. 2023;74:307–319. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-102602>
59. Kouki Y, Okada N, Saga K, et al. Disproportionality Analysis on Hypothyroidism With Roxadustat Using the Japanese Adverse Drug Event Database. *J Clin Pharmacol*. 2023;63(10):1141–1146. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.2300>

60. Fukui K, Shinozaki Y, Kobayashi H, et al. JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF- α protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol.* 2019;859:172532. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172532>
61. Bailey CK, Caltabiano S, Cobitz AR, et al. A randomized, 29-day, dose-ranging, efficacy and safety study of daprodustat, administered three times weekly in patients with anemia on hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):372. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1547-z>
62. Adams DF, Watkins MS, Durette L, et al. Carcinogenicity Assessment of Daprodustat (GSK1278863), a Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Prolyl Hydroxylase Inhibitor. *Toxicol Pathol.* 2020;48(2):362–378. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623319880445>
63. Kachamakova-Trojanowska N, Podkalicka P, Bogacz T, et al. HIF-1 stabilization exerts anticancer effects in breast cancer cells in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol.* 2020;175:113922. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113922>
64. Waldum H. Dysfunction of von-Hippel Lindau factor causes reduced degradation of HIF leading to renal cancer. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase enzyme inhibitors also lessen HIF destruction and could therefore increase renal cancer. *Front Pharmacol.* 2023;14:1170796. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1170796>
65. Шутов Е.В., Горелова Е.Н., Сороколетов С.М. Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек // *Эффективная фармакотерапия.* — 2022. — Т. 18. — № 3. — С. 22–28. [Shutov EV, Gorelova EN, Sorokoletov SM. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022;18(3):22–28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-3-22-28>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Новиков Василий Егорович, д.м.н., профессор [*Vasily E. Novikov*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28 [**address:** 28 Krupskaya str., 214019, Smolensk, Russia]; **e-mail:** novikov.farm@yandex.ru, **SPIN-код:** 1685-1028, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0953-7993>

Левченкова Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент [*Olga S. Levchenkova*, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** levchenkova-o@yandex.ru, **SPIN-код:** 2888-6150, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9595-6982>

Е.В. Крюков¹, О.М. Лесняк², Д.С. Аганов¹,
М.М. Топорков¹, Д.В. Овчинников¹, А.А. Семенов¹,
Д.Ю. Анохин¹, Н.Н. Комаров¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обеспеченность витамином D и ее связь с показателями физического развития и состоянием костной ткани у курсантов военного высшего учебного заведения

Обоснование. В условиях пониженной инсоляции, характерной для северных регионов Российской Федерации, проявления низкой обеспеченности витамином D зачастую протекают скрыто и длительно не распознаются. Особенно актуальна данная проблема у лиц молодого возраста в связи с недостижением пиковой костной массы, определяющей в дальнейшем минеральную плотность костной ткани (МПКТ). **Цели исследования** — определить распространенность дефицита и недостаточной обеспеченности 25(OH)D в сыворотке крови в весенний период, их влияние на показатели физического развития и МПКТ у курсантов военных высших учебных заведений г. Санкт-Петербурга. Проведено исследование 25(OH)D в сыворотке крови, дополнительно определены МПКТ, мышечная сила, антропометрические данные, а также компонентный состав тела. Исследование проведено в марте–мае 2023 г. **Результаты.** Оптимальное содержание 25(OH)D выявлено только у 22 (11,1%) курсантов, при этом наиболее выраженный дефицит зарегистрирован у юношей четвертого года обучения. Установлено, что уровень 25(OH)D у курсантов I курса, прибывших из южных регионов России (Me 21,6 (18,1; 26,3) нг/мл), достоверно отличался от содержания 25(OH)D у курсантов, прибывших из средней полосы (Me 18,7 (16,4; 21,4) нг/мл) ($p = 0,017$) и северных регионов (Me 15,2 (13,6; 19,3) нг/мл) ($p = 0,022$). Снижение показателя Z-критерия $\leq -2,0$ стандартного отклонения отмечено преимущественно у курсантов I курса. Выявлено, что мышечная и жировая массы были выше у юношей VI курса, однако мышечная сила у них статистически значимо не отличалась от показателя первокурсников и показатели мышечной силы не зависели от обеспеченности 25(OH)D. Повышение индекса массы тела (ИМТ) ассоциировалось с более высокими мышечной ($p = 0,0004$) и жировой ($p = 0,0006$) массами, при этом показатели мышечной силы ($p = 0,026$) и успеваемость по физической подготовке ($p = 0,012$) у курсантов с повышением ИМТ были достоверно лучше по сравнению с курсантами, имевшими оптимальный ИМТ. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что курсанты военных высших учебных заведений г. Санкт-Петербурга испытывают дефицит и недостаточность 25(OH)D на фоне длительного пребывания в условиях пониженной инсоляции. Данный факт указывает на необходимость коррекции гиповитаминоза витамина D с целью профилактики остеопенического синдрома и повышения физической работоспособности.

Ключевые слова: 25(OH)D, минеральная плотность костной ткани, компонентный состав тела, курсанты

Для цитирования: Крюков Е.В., Лесняк О.М., Аганов Д.С., Топорков М.М., Овчинников Д.В., Семенов А.А., Анохин Д.Ю., Комаров Н.Н. Обеспеченность витамином D и ее связь с показателями физического развития и состоянием костной ткани у курсантов военного высшего учебного заведения. *Вестник РАМН.* 2024;79(3):271–280. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14857>

Обоснование

Проблема гиповитаминоза D остается актуальной во всех регионах мира. Так, распространенность дефицита 25(OH)D в США составляет 24%, в Канаде — 37%, в Европе — 40%, при этом частота выраженного дефицита в тех же странах составляет 5,9; 7,4 и 13% соответственно [1]. Несмотря на общепринятое мнение о ключевой роли солнечной инсоляции в профилактике дефицита витамина D, систематические обзоры и метаанализы свидетельствуют о высокой распространенности гиповитаминоза и на территории южных стран, таких как Пакистан (73%), Бразилия (73%), Бангладеш (67%), Индия (67%), Непал (57%) и Шри-Ланка (48%) [2, 3].

Популяционные исследования, проведенные на территории Российской Федерации (РФ), указывают на высокую распространенность гиповитаминоза D. Так, данные систематического обзора на выборке из 8085 человек, проживающих в различных регионах России, свидетельствуют о том, что большая часть населения в возрасте

18–60 лет испытывает гиповитаминоз D. Причем значения транспортной формы витамина D (25(OH)D) в крови в южных регионах в некоторых случаях сопоставимы со значениями у обследованных из северных регионов [4]. В исследовании Л.А. Суплотовой и соавт. (2021), проведенном в 10 крупных городах РФ, показатели дефицита и недостаточности регистрировались у 27,9 и 56,4% обследуемых, тогда как оптимальное содержание 25(OH)D выявлено лишь у 15,7% [5].

Анализ отечественных исследований позволяет сделать вывод, что, в отличие от взрослых и пожилых, дети и подростки имеют меньшее содержание 25(OH)D в сыворотке крови, а дефицитные состояния определяются в основном среди юношей [6, 7]. В крупном скрининговом исследовании Е.А. Пигаровой и соавт. (2020) витаминного статуса среди лиц молодого возраста было показано, что наиболее выраженный гиповитаминоз D (89,8%) регистрировался в возрасте 18–25 лет [8]. Данные, полученные в результате исследования 104 тыс. образцов сыворотки крови в период с 2014 по 2018 г., демонстри-

руют, что наибольший уровень 25(OH)D наблюдался у детей до 12 мес, тогда как наименьший — в возрасте 15–20 лет [9].

Классическая функция витамина D — его участие в кальций-фосфорном обмене [10]. Критическими периодами для адекватной минерализации скелета считаются детский и юношеский возраст [11]. С момента рождения костная масса увеличивается в 40 раз, достигая пика к 18 годам у девушек и к 20 годам у юношей [12]. В свою очередь, субклинический дефицит витамина D у лиц молодого возраста может приводить к снижению минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и, как следствие, обуславливать развитие низкоэнергетических переломов [13].

Одним из факторов риска снижения МПКТ является недостаточная масса тела, однако гиповитаминоз D наблюдается и при повышенных значениях индекса массы тела (ИМТ). Избыточная масса тела обуславливает снижение уровня 25(OH)D в сыворотке крови по ряду причин, основная из них — малоподвижный образ жизни, который приводит к уменьшению продолжительности пребывания на открытом воздухе и, как следствие, отрицательно сказывается на синтезе 25(OH)D. Однако, по данным ряда исследований [14, 15], считается также, что негативное влияние ожирения связано с депонированием витамина D в жировой ткани и образованием его неактивных форм, а также увеличением концентрации лептина, который снижает активность фермента 1 α -гидроксилазы, участвующего в образовании конечного активного метаболита — кальцитриола.

Возросший научный интерес к изучению обеспеченности витамином D лиц молодого возраста объясняется не только частым выявлением гиповитаминоза, но и тем, что рецепторы витамина D (vitamin D receptor, VDR) были обнаружены во многих тканях, что обуславливает развитие «неклассических» эффектов [10, 16]. Так, обнаружение VDR в поперечнополосатых мышечных волокнах выявило влияние этого гормона на регуляцию процессов дифференцировки и пролиферации клеток скелетной мускулатуры [17].

В большинстве исследований рассматриваются вопросы взаимосвязей между концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови, мышечной силой и риском падений у пожилых людей [18]. Вместе с тем есть основания предполагать, что неполноценное развитие скелетной мускулатуры в детском и подростковом периодах увеличивает риск субоптимальной мышечной массы и силы в более позднем возрасте [19]. Вследствие интенсивных тренировок могут развиваться микротравмы мышц [20], при этом увеличивается экспрессия VDR и 1 α -гидроксилазы, что свидетельствует о повышенной чувствительности поврежденных мышц к витамину D [21].

Частота дефицита/недостаточности 25(OH)D в сыворотке крови у лиц, активно занимающихся спортом, составляет 60–90% [22]. При изучении влияния витамина D на скелетные мышцы выяснено, что у молодых спортсменов с дефицитом или недостаточностью 25(OH)D наблюдается более низкая мышечная сила [23]. Примечательно, что в большинстве исследований, где изучалась связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и мышечной

E.V. Kryukov¹, O.M. Lesnyak², D.S. Aganov¹, M.M. Toporkov¹, D.V. Ovchinnikov¹, A.A. Semenov¹, D.Yu. Anokhin¹, N.N. Komarov¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Vitamin D Sufficiency and Its Relationship with Indicators of Physical Development and the State of Bone Tissue in Cadets of a Military Higher Educational Institution

Background. In conditions of low insolation, which is typical for the northern regions of the Russian Federation, manifestations of low vitamin D availability often occur latently and for a long time unrecognized. This problem is especially relevant in young people, due to the failure to reach peak bone mass, which later determines the bone mineral density. **Aims** — to determine the prevalence of deficiency and insufficient supply of 25(OH)D in blood serum in the spring, their impact on the indicators of physical development and bone mineral density among cadets of a military higher educational institutions. **Methods.** We examined 198 cadets, studying in the first and fourth years of military higher educational institutions in St. Petersburg at the age of 17–25 years. As part of the study, a study of 25(OH)D in blood serum was performed, bone mineral density, muscle strength, anthropometric data, and body composition were additionally determined. The study was conducted in March–May 2023. **Results.** The optimal content of 25(OH)D was found only in 22 (11.1%) cadets, while the most pronounced deficiency was registered in boys of fourth of study. It was established that the 25(OH)D level of first year cadets, who arrived from the southern regions of the Russian Federation (21.6 (18.1; 26.3) ng/ml), was significantly different from the content of 25(OH)D in cadets who arrived from the middle zone (Me 18.7 (16.4; 21.4) ng/ml) ($p = 0.017$) and northern regions of the Russian Federation (Me 15.2 (13.6; 19.3) ng/ml) ($p = 0.022$). A decrease in the Z-criterion ≤ -2.0 SD was noted among cadets, mainly in the first year. It was revealed that muscle and fat mass were higher in fourth year boys, however, their muscle strength was not statistically significantly different from that of first year and muscle strength indicators did not depend on the availability of 25(OH)D. Increasing BMI was associated with higher muscle mass ($p = 0.0004$) and fat mass ($p = 0.0006$), with muscle strength ($p = 0.026$) and physical fitness performance ($p = 0.012$) among cadets with increasing BMI were significantly better compared to cadets who had an optimal BMI. **Conclusions.** The results obtained indicate that cadets of a military higher educational institutions of St. Petersburg experience 25(OH)D deficiency and insufficiency, against the background of increased physical activity and prolonged stay in conditions of reduced insolation. This fact indicates the need to correct vitamin D hypovitaminosis in order to prevent osteopenic syndrome and improve physical performance.

Keywords: 25(OH)D, bone mineral density, body composition, cadets

For citation: Kryukov EV, Lesnyak OM, Aganov DS, Toporkov MM, Ovchinnikov DV, Semenov AA, Anokhin DYu, Komarov NN. Vitamin D Sufficiency and Its Relationship with Indicators of Physical Development and the State of Bone Tissue in Cadets of a Military Higher Educational Institution. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(3):271–280. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14857>

активностью у спортсменов, представлены противоречивые результаты. Систематический обзор С.М. Chiang et al. (2017) показал, что дополнительный прием витамина D в виде биологически активных добавок (БАД) к пище, в том числе в составе витаминно-минеральных комплексов, позволял достичь статистически значимого улучшения мышечной силы как при нормальных, так и дефицитных состояниях [24]. Однако в другом исследовании было показано, что при адекватной обеспеченности витамином D прием БАД с включением данного витамина никак не улучшал силовые показатели [25]. По данным проведенного метаанализа, дополнительный прием витамина D оказывал положительный эффект только на силу мышц нижних конечностей, в то время как влияние на верхние конечности, взрывную силу и силу хвата выявлено не было [26]. При обследовании молодых профессиональных футболистов в возрасте $15,6 \pm 2,4$ года корреляций между уровнями 25(OH)D, мышечной силой и скоростью бега не обнаружено [27].

В систематическом обзоре М. Bârsan (2023) сообщается, что место проведения тренировки (в помещении / на открытом воздухе) закономерно влияет на концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови [28]. Однако в отечественном исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, продемонстрировано, что тренировки на улице не влияют на уровень 25(OH)D [29], и объясняется это прежде всего климатогеографическими особенностями города, такими как расположение в северных широтах, острый угол падения и интенсивность ультрафиолетовых лучей и погодные условия. Следовательно, одних только тренировок на открытом воздухе недостаточно для повышения уровня 25(OH)D, и необходимость дополнительного приема витамина D для коррекции его недостаточности и дефицита не должна определяться только местом проведения тренировок.

К группе, требующей особого внимания при оценке витаминного статуса, в том числе адекватности обеспеченности витамином D, следует отнести курсантов высших военных учебных заведений (ВВУЗ). Современная тенденция указывает на то, что данная категория военнослужащих должна отвечать целому ряду требований — подготовкой не только по военным и специальным дисциплинам, но и высокой физической подготовленностью [30, 31]. В свою очередь, высокий уровень физической подготовленности курсантов определяет устойчивость организма к воздействию неблагоприятных факторов военной службы.

Цель исследования — определить распространенность дефицита и недостаточной обеспеченности 25(OH) D в сыворотке крови в весенний период, их влияние на показатели физического развития и МПКТ у курсантов ВВУЗ.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое поперечное (кросс-секционное) исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- обучение на I и IV курсах ВВУЗ;
- наличие результатов исследования уровня 25(OH)D в сыворотке крови;
- наличие подписанного информированного добровольного согласия на проведение обследования.

Критерии исключения:

- наличие жалоб, указывающих на течение острого заболевания / обострение хронического заболевания на момент начала обследования;
- отказ от участия в обследовании;
- дополнительный прием БАД, в том числе витаминно-минеральных комплексов, в состав которых входит витамин D, за 6 мес до начала исследования.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ФГБВОУ МО РФ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург.

Продолжительность исследования

С 28 по 31 марта 2023 г. — проведение забора крови и определение 25(OH)D в сыворотке крови. С 3 апреля по 31 мая 2023 г. — оценка МПКТ и измерение антропометрических показателей и компонентного состава тела.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Определено содержание в сыворотке крови 25(OH)D у курсантов ВВУЗ в возрасте 18–25 лет.

Дополнительные исходы исследования. Проведена оценка МПКТ и компонентного состава тела.

Анализ в подгруппах

Включенные в обследование курсанты были разделены на четыре группы в зависимости от гендерной принадлежности и курса обучения в ВВУЗ. Дополнительно в зависимости от уровня солнечной инсоляции региона проживания курсантов до поступления в ВВУЗ были сформированы три группы.

Методы регистрации исходов

Каждый обследуемый проходил анкетирование, включавшее данные уровня физической подготовленности (средний балл по физической подготовке за период обучения в ВВУЗ). С целью оценки влияния проживания в Санкт-Петербурге на содержание 25(OH)D в сыворотке крови проанализированы анкетные данные по месту и длительности проживания до поступления в ВВУЗ. Согласно данным по продолжительности солнечной инсоляции территория РФ подразделяется на три зоны [32]: менее 1700 ч в год (северные регионы), 1700–2000 ч в год (средняя полоса) и более 2000 ч в год (южная полоса).

Всем обследуемым выполнялось исследование на определение обеспеченности витамином D путем определения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на аппарате Mindray. Оценку результатов проводили в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [33]. Выраженный дефицит определялся как концентрация в сыворотке крови 25(OH)D менее 10 нг/мл, дефицит — менее 20 нг/мл, недостаточность — 20–30 нг/мл и адекватная обеспеченность витамином D — 31–100 нг/мл.

МПКТ оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбционной остеоденситометрии с помощью денситометра GE Lunar iDXA. Интерпретация МПКТ в позвонках L1–L4 осуществлялась по Z-критерию, представляющему собой количество стандартных отклонений (СО) выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста, пола и этноса.

Норме соответствовали значения Z-критерия $> -2,0$ СО. Значения Z-критерия $\leq -2,0$ СО расценивались как снижение костной массы по сравнению с возрастной нормой. Исследование МПКТ шейки бедренной кости в данной работе не проводилось в связи с вариабельностью развития костей скелета [34].

Длина и масса тела были измерены при помощи медицинских электронных весов (с ростомером) Soehnle7831. Согласно рекомендациям ВОЗ, ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$ соответствовал недостаточной массе тела; $18,5\text{--}24,9$ — нормальной; при $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ определялась избыточная масса тела; при $30,0\text{--}34,9$ — ожирение I степени; $35,0\text{--}39,0$ — ожирение II степени; при 40 кг/м^2 и более — ожирение III степени.

Для оценки мышечной силы применяли кистевую динамометрию на ведущей руке. Обследуемые в положении стоя отводили вытянутую руку с динамометром в сторону под прямым углом к туловищу и по сигналу дважды выполняли максимальное усилие на динамометре. Силу оценивали по лучшему результату в деканьютонах (даН).

Измерение компонентного состава тела проводилось методом биоимпедансометрии с помощью анализатора Tanita-780 MC, позволяющего оценить содержание мышечной и жировой массы туловища, верхних и нижних конечностей.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено на заседании независимого этического комитета при Военно-медицинской академии (протокол № 263 от 31 мая 2022 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS 22 и Statistica 7.0. Оценка обследованных групп на нормальность осуществлялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Во всех обследуемых группах распределение отличалось от нормального, дальнейший статистический анализ проводился при помощи непараметрических методов. Для описания групп использовалась медиана (Me) с интерквартильным размахом (25–75-й процентиля). Для сравнения полученных выборок по количественному признаку использовали U-критерий Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи между переменными применялся непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Отклонения нулевой гипотезы принималось при уровне критерия $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика курсантов, включенных в исследование

Показатель	Юноши			Девушки		
	I курс	IV курс	p	I курс	IV курс	p
Возраст, лет	18 (18; 19)	21 (21; 22)	$p = 0,001$	18 (18; 18)	21 (21; 22)	$p = 0,001$
Длина тела, см	179 (174,0; 183,5)	181 (175,5; 185,5)	$p > 0,05$	169 (164,5; 170,0)	168,5 (163,8; 171,0)	$p > 0,05$
Масса тела, кг	72,9 (67; 79)	75,7 (71,3; 85,0)	$p = 0,003$	58,8 (55,5; 63,4)	60,3 (55,6; 64,3)	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ²	22,4 (21,2; 23,9)	23,8 (22,4; 25,0)	$p = 0,0009$	21,2 (20,4; 22,2)	21,3 (20,7; 22,4)	$p > 0,05$
Физическая подготовка, средний балл	4 (3; 5)	4,4 (3,7; 4,9)	$p > 0,05$	5 (5; 5)	5 (4,86; 5,00)	$p > 0,05$
Переломы в анамнезе, количество	3	10	$p > 0,05$	1	1	$p > 0,05$

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего в обследование было включено 198 курсантов в возрасте от 17 до 25 лет. Из них 90 человек обучалось на I курсе (70 юношей и 20 девушек) и 108 человек — на IV курсе (80 юношей и 28 девушек).

Для решения поставленной цели были сформированы четыре группы: группа 1 — курсанты мужского пола, проходящие обучение на I курсе (юноши I курса); группа 2 — курсанты мужского пола, проходящие обучение на IV курсе (юноши IV курса); группа 3 — курсанты женского пола, проходящие обучение на I курсе (девушки I курса); группа 4 — курсанты женского пола, проходящие обучение на IV курсе (девушки IV курса).

Характеристика включенных в обследование по группам приведена в табл. 1. Как следует из данных табл. 1, у юношей IV курса статистически значимо были выше масса тела ($p = 0,003$) и ИМТ ($p = 0,0009$) по сравнению с юношами I курса, тогда как у девушек I и IV курсов различий по антропометрическим показателям не наблюдалось ($p > 0,05$). Успеваемость по физической подготовке в группах не различалась.

По результатам анкетирования установлено, что 26 курсантов до поступления в ВВУЗ имели переломы различных локализаций, при этом у 23 из них переломы произошли при низком уровне травмы. 17 курсантов перенесли переломы мелких костей дистальных отделов периферического скелета (кости стоп, кистей), 8 — проксимальных отделов (плечевая, лучевая, локтевая кости) и 1 — малоберцовой кости. Два человека указали на компрессионные переломы тел поясничных позвонков вследствие ДТП. Несмотря на отсутствие достоверных различий между мужскими группами, количество переломов у юношей IV курса было выше, чем у юношей I курса, в группе курсантов-девушек достоверных различий по количеству переломов между группами также не наблюдалось. В ходе обучения в ВВУЗ у обследованных новые переломы зарегистрированы не были.

Основные результаты исследования

Исследование обеспеченности витамином D. Медиана уровня 25(OH)D в сыворотке крови у юношей в обеих группах была в зоне дефицита: в группе 1 — $19,1 (16,4; 21,7)$ нг/мл; в группе 2 — $12,2 (7,9; 19,1)$ нг/мл ($p = 0,000001$); у девушек — в зоне недостаточности: в группе 3 — $20,0 (16,8; 25,6)$ нг/мл; в группе 4 — $21,9 (18,3; 30,5)$ нг/мл ($p > 0,05$). В целом среди обследованных курсантов-юношей концентрация 25(OH)D в сыворотке крови ($16,8 (11,3; 21,2)$ нг/мл) была ниже, чем у девушек ($21,6 (17,2; 25,9)$ нг/мл) ($p = 0,000014$).

Анализ выявления различных уровней витамина D в сыворотке крови исследуемых приведен на рис. 1. Стоит отметить, что состояния, соответствующие выраженному дефициту, наблюдались только у курсантов-юношей IV курса. При изучении обеспеченности 25(OH)D лиц женского пола обеих групп достоверных различий не получено ($p > 0,05$), несмотря на тенденцию к увеличению значений 25(OH)D у девушек к IV курсу.

Концентрации 25(OH)D, которые зарегистрированы у курсантов I курса, прибывших из южных регионов территории РФ (продолжительность солнечной инсоляции — более 2000 ч/год) (Me 21,6 (18,1; 26,3) нг/мл), достоверно отличались от содержания 25(OH)D у курсантов, прибывших из средней полосы (Me 18,7 (16,4; 21,4) нг/мл) ($p = 0,017$) и северных регионов РФ (Me 15,2 (13,6; 19,3) нг/мл) ($p = 0,022$). Проведенный корреляционный анализ показал наличие умеренной связи между уровнем 25(OH)D и регионом проживания до поступления в ВВУЗ ($r = 0,36$; $p = 0,039$) для курсантов I курса: чем южнее регион, тем выше уровень 25(OH)D. У курсантов

IV курса по прошествии трех лет пребывания в условиях Санкт-Петербурга зависимость 25(OH)D от региона предыдущего проживания не прослеживалась ($r = -0,04$; $p = 0,6$) (рис. 2).

Минеральная плотность костной ткани. Медиана значения Z-критерия в L1–L4 у юношей I курса составила $-0,1$ ($-1,0$; $0,7$) CO; IV курса — $0,45$ ($-0,5$; $1,2$) CO ($p > 0,05$). У девушек медиана Z-критерия I курса составила $0,2$ ($-1,2$; $0,6$) CO; IV курса — $0,6$ ($0,025$; $1,100$) CO ($p = 0,03$). Снижение МКПТ ниже возрастной нормы (Z-критерий $\leq -2,0$ CO) отмечено у 1,3–10% курсантов, преимущественно на I курсе, причем у девушек отмечены статистически значимо лучшие показатели МКПТ на IV курсе ($p = 0,03$), у юношей разницы между группами не было (рис. 3).

В группе с нормальными показателями МКПТ (Z-критерий $> -2,0$ CO) медиана уровня 25(OH)D составила $16,8$ ($7,9$; $22,5$) нг/мл, тогда как у лиц с Z-критерием ниже возрастной нормы — $11,58$ ($7,60$; $18,86$) нг/мл ($p > 0,05$). Стоит отметить, что в группе с пониженной

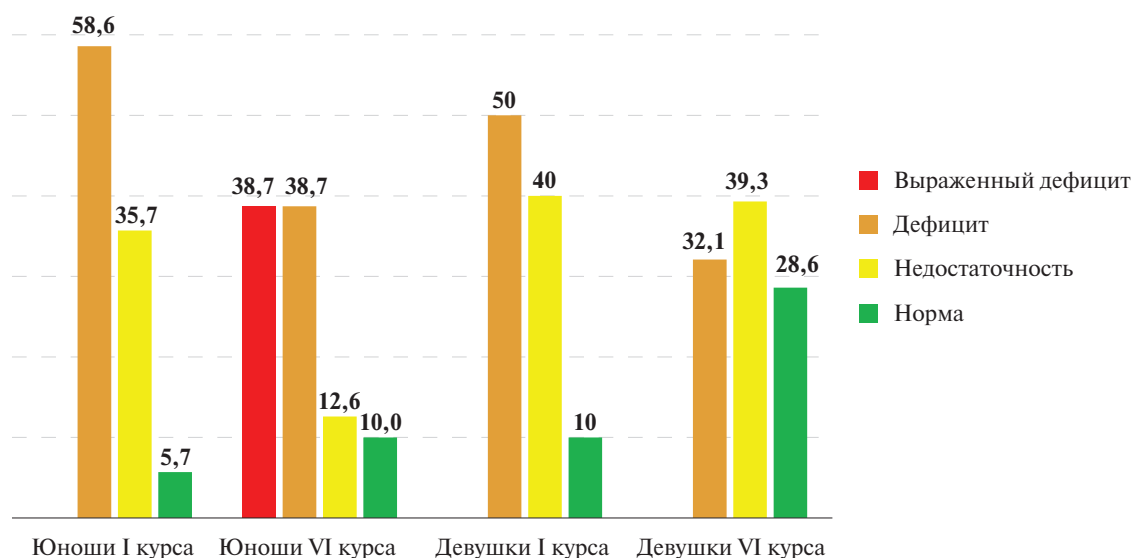


Рис. 1. Оценка обеспеченности витамином D курсантов военного высшего учебного заведения, %

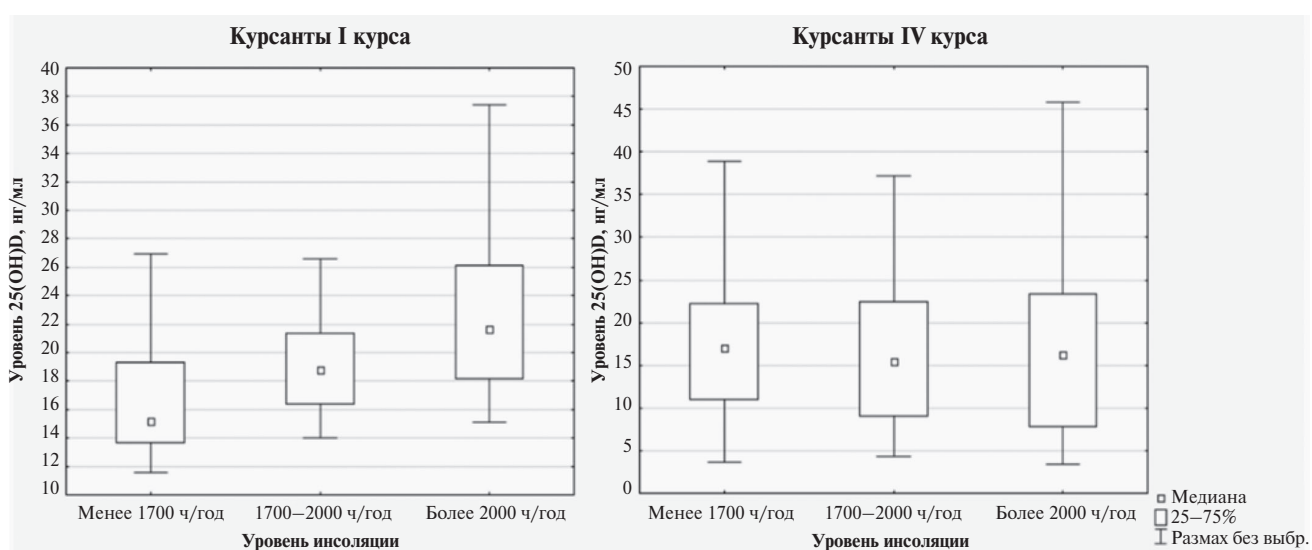


Рис. 2. Медиана уровня витамина D курсантов в зависимости от региона проживания до поступления в военное высшее учебное заведение
 Примечание. Уровень инсоляции — 1700 ч в год (курсанты, прибывшие из северных регионов); 1700–2000 ч в год (курсанты, прибывшие из средней полосы); более 2000 ч в год (курсанты, прибывшие из южных регионов).

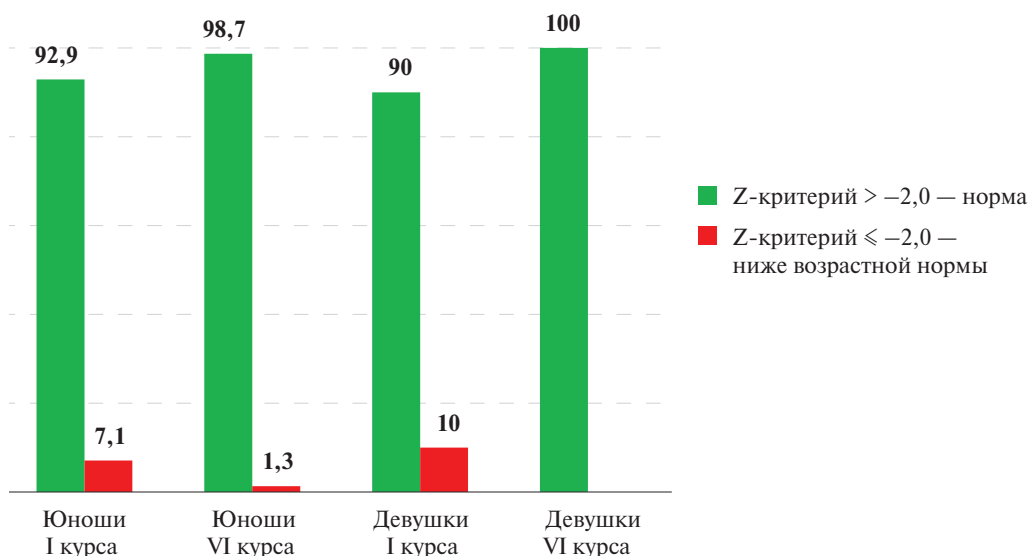


Рис. 3. Уровень минеральной плотности костной ткани курсантов военного высшего учебного заведения, %

МПКТ нормальные значения 25(ОН)D не регистрировались.

Значения Z-критерия у курсантов, перенесших перелома в анамнезе и у неимевших перелома, не различались — 0,2 (–0,8; 1,0) СО и 0,2 (–0,8; 0,8) СО соответственно ($p > 0,05$).

Индекс массы тела, мышечная сила и компонентный состав тела. Характерная симптоматика выраженного гиповитаминоза 25(ОН)D, проявляющаяся повышенной утомляемостью, миалгиями, мышечной атрофией, слабостью, у обследованных курсантов не наблюдалась.

Результаты динамометрии и анализа компонентного состава тела курсантов по группам представлены в табл. 2. Выявлено, что мышечная, жировая и тощая массы были выше у юношей IV курса, однако мышечная сила у них статистически значимо не отличалась от мышечной силы первокурсников. У девушек разных курсов достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Показатели мышечной силы не зависели от обеспеченности 25(ОН)D: у курсантов с оптимальным уровнем 25(ОН)D мышечная сила составила 36 (20,25; 50) даН, при дефиците/недостаточности — 40 (30; 48) даН ($p > 0,05$).

Как указано в табл. 1, к четвертому году обучения имеется тенденция увеличения числа курсантов-юношей с повышенным ИМТ ($p = 0,0009$). Из 198 курсантов ИМТ

не соответствовал нормальным показателям у 27 (13,6%), все юноши. ИМТ более 30 кг/м² имели 7 человек (все курсанты IV курса), избыточную массу тела (25,0–29,9 кг/м²) — 20 человек (8 юношей I курса и 12 юношей IV курса). Лиц с дефицитом и недостаточной массой тела не было.

В табл. 3 приведены данные исследования компонентного состава тела курсантов-юношей в зависимости от ИМТ. Повышение ИМТ ассоциировалось с более высокими мышечной и жировой массами. При этом показатели мышечной силы и успеваемость по физической подготовке у курсантов с повышенным ИМТ были достоверно лучше по сравнению с курсантами, имевшими оптимальный ИМТ. Девушек с отклонениями ИМТ не было.

Для оценки взаимосвязей обеспеченности витамином D с исследуемыми показателями проведен корреляционный анализ. У девушек I и IV курсов выявлена статистически значимая положительная связь между 25(ОН)D и величиной Z-критерия ($r = 0,35$; $p = 0,01$) и отрицательная связь — с жировой массой ($r = -0,32$; $p = 0,02$) и ИМТ ($r = -0,33$; $p = 0,02$), в то время как у юношей I и IV курсов корреляций не выявлено.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не отмечалось.

Таблица 2. Показатели мышечной силы и компонентного состава тела курсантов

Показатель	Юноши			Девушки		
	I курс	IV курс	<i>p</i>	I курс	IV курс	<i>p</i>
Мышечная сила, даН	41 (36; 49)	44 (40; 50)	$p > 0,05$	24 (21; 30)	22 (20,0; 27,3)	$p > 0,05$
Показатель мышечной массы, кг	60,2 (55,5; 64,1)	61,9 (58,6; 67,5)	$p = 0,013$	43 (40,9; 44,2)	44 (42,1; 46,9)	$p > 0,05$
Показатель мышечной массы, %	83,8 (81,1; 84,6)	81,9 (78,8; 85,0)	$p = 0,006$	72,6 (69,9; 74,6)	73 (68,1; 75,7)	$p > 0,05$
Жировая масса:						
кг	9,2 (7,7; 12,3)	11,1 (8,1; 15,4)	$p = 0,025$	13,5 (11,5; 16,5)	13,7 (10,9; 17,9)	$p > 0,05$
%	12,6 (11,5; 15,6)	14,7 (11,4; 18,1)	$p = 0,009$	23,0 (20,7; 26,0)	22,7 (19,6; 27,8)	$p > 0,05$
Тощая масса тела:						
кг	63,7 (59,3; 66,7)	64,6 (63,2; 69,6)	$p = 0,02$	45,3 (44,0; 46,9)	46,6 (44,7; 46,4)	$p = 0,001$
%	87,4 (84,4; 88,5)	85,3 (81,9; 88,6)	$p = 0,005$	77,0 (74,0; 79,3)	77,3 (72,2; 80,4)	$p > 0,05$

Таблица 3. Показатели компонентного состава тела, мышечной силы и уровня физической подготовленности у курсантов-юношей с повышенным и оптимальным ИМТ

Показатель	Повышенный ИМТ ($n = 27$)	Оптимальный ИМТ ($n = 123$)	p
Показатель мышечной массы:			
кг	66,9 (62,2; 72,7)	60,15 (57,0; 63,4)	$p = 0,00005$
%	75,7 (71,8; 76,7)	83,7 (82,0; 85,1)	$p = 0,0004$
Жировая масса:			
кг	18,8 (16,2; 25,8)	9,2 (7,5; 11,4)	$p = 0,00001$
%	21,3 (20,0; 25,5)	12,8 (11,2; 14,7)	$p = 0,0006$
Мышечная сила, даН	49 (40; 56)	42 (39,3; 49,8)	$p = 0,026$
Оценка по физической подготовке (средний балл)	4,86 (4,54; 5,00)	4,57 (3,93; 4,93)	$p = 0,012$

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что пониженное содержание 25(OH)D наблюдалось у 88,9% ($n = 176$) курсантов ВВУЗ. Нами не было выявлено достоверных различий по уровню содержания 25(OH)D у курсантов с нормальными и пониженными показателями МПКТ. Также уровень содержания 25(OH)D у курсантов, имевших в анамнезе переломы, типичные для остеопороза, вызванной дефицитом 25(OH)D, не отличался от остальных ($p > 0,05$). Несмотря на то что в нашем исследовании не получено убедительных данных о влиянии 25(OH)D на показатели мышечной силы и мышечной массы, отмечается, что половые особенности указанных параметров в виде больших значений показателей мышечного развития курсантов мужского пола прослеживаются в нашем исследовании ($p = 0,006$), что соответствует общепопуляционным различиям по составу тела.

Обсуждение основного результата исследования

Согласно данным литературы, в конце юношеского — начале первого периода зрелого возраста (19–25 лет) завершается рост костей скелета у мужчин [35]. Результаты нашего исследования подтверждают это — у юношей IV курса отмечалась тенденция к более высокому росту по сравнению с юношами I курса.

Представленные в исследовании данные демонстрируют низкую обеспеченность витамином D у курсантов-юношей, при этом наиболее выраженный дефицит зарегистрирован у юношей четвертого года обучения. Это можно объяснить длительным пребыванием в условиях пониженной инсоляции. В свою очередь, полученные результаты исследования уровня 25(OH)D у юношей и девушек I курса, а также девушек IV курса сопоставимы с данными популяционных исследований в весенний период на территории РФ в возрастной группе 18–25 лет (84,3%) [8], где минимальные концентрации 25(OH)D типичны для зимне-весенних месяцев, а максимальные выявляются летом, с июля по сентябрь [36]. В целом более низкие показатели 25(OH)D у курсантов IV курса свидетельствуют о том, что проживание в условиях Санкт-Петербурга способствует дальнейшему снижению обеспеченности витамином D.

Несмотря на данные литературы, указывающие на повсеместное распространение гиповитаминоза витамина D [5], нами установлено, что у обследуемых, поступивших в ВВУЗ из южных регионов РФ, медиана 25(OH)D в сыворотке крови была достоверно выше,

чем у курсантов, прибывших из средней полосы и северных регионов РФ. В то время как у курсантов, пребывающих в условиях северных широт на протяжении четырех лет, влияние данного фактора не прослеживалось, что может объясняться длительным пребыванием в Санкт-Петербурге.

По мнению ряда авторов, у лиц, испытывающих длительные и интенсивные нагрузки, возможно увеличение МПКТ до 30%, и, следовательно, показатель Z-критерия у данного контингента выше популяционной нормы [37]. В связи с этим Международным олимпийским комитетом для спортсменов нормальная МПКТ определяется как показатель Z-критерия $> -1,0$ СО [38]. В нашем исследовании при оценке МПКТ мы руководствовались Российскими рекомендациями по ревматологии [39], согласно которым показатель Z-критерия $\leq -2,0$ СО наблюдался у 4% ($n = 8$) курсантов, преимущественно первого года обучения, при этом у всех обследуемых со сниженными показателями МПКТ выявлен пониженный уровень 25(OH)D, что, по-видимому, связано с недостижением пиковой костной массы на фоне пониженной инсоляции. Клиническими проявлениями снижения МПКТ чаще всего являются низкоэнергетические переломы. По данным нашего анкетирования, большинство переломов ($n = 23$) произошло в детском возрасте. Рост частоты переломов в данном периоде обусловлен значительным увеличением длины тела на фоне недостижения пиковой костной массы, регистрируемой у детей в возрасте 5–7 и 13–14 лет [11]. Причиной отсутствия переломов в процессе обучения в ВВУЗ может быть как набор пиковой костной массы, так и соблюдение норм и правил проведения занятий по физической подготовке.

Обучение в ВВУЗ формирует комплекс специфических морфологических изменений, которые в основном затрагивают такие параметры, как ИМТ, жировая и мышечная масса. Жировой компонент увеличивается, также сохраняя половые особенности, сформированные при поступлении, а именно превалирование жирового компонента у девушек — 22,7% (19,6; 27,8), а представленные отрицательные корреляции уровня 25(OH)D с показателями ИМТ ($r = -0,33$; $p = 0,02$) и жировой массы ($r = -0,32$; $p = 0,02$) у девушек I и IV курсов свидетельствуют о возможном риске метаболических расстройств в условиях высокой распространенности дефицита и недостаточности витамина D.

В течение обучения в ВВУЗ происходит последовательное увеличение мышечной массы на младших курсах ввиду интенсификации физической нагрузки преимущественно у курсантов-юношей. К четвертому году обучения в ВВУЗ увеличивается и жировая масса

у юношей и девушек, так как интенсивность физической нагрузки снижается.

Полученные данные свидетельствуют о невозможности оценки только лишь ИМТ. Выявленное увеличение ИМТ у курсантов-юношей I и IV курсов ($n = 27$) связано с увеличением мышечной массы на фоне интенсивных физических нагрузок.

Ограничения исследования

При анализе результатов оценки обеспеченности витамином D курсантов ВВУЗ следует учитывать время выполнения исследования — март, характеризующийся наименьшим уровнем 25(OH)D в сыворотке крови.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, на достоверность результатов исследования могли оказать влияние данные, полученные в ходе сбора анамнеза, по наличию переломов и информация о неиспользовании БАД, содержащих витамин D, а также отсутствие анализа пищевого рациона курсантов. Во-вторых, перед проведением биоимпедансометрии обследуемые не должны были принимать пищу и пить воду. В-третьих, малочисленность групп девушек.

Всего нами проведено обследование 198 образцов сыворотки крови. Однако ввиду частичного отсутствия результатов по МПКТ и компонентному составу тела планируется дальнейшее изучение проблемы дефицита и недостаточности витамина D с включением в исследование студентов как группы сравнения для выявления факторов риска развития гиповитаминоза у курсантов ВВУЗ.

Заключение

При изучении классических эффектов витамина D особое внимание уделяется юношескому возрасту (18–21 год), поскольку именно в этот период формируется генетически детерминированная пиковая костная масса. Проведенное нами исследование в период максимального гиповитаминоза на фоне пониженной инсоляции демонстрирует, что нормальный уровень в сы-

воротке крови метаболита витамина D регистрировался у 22 (11,1%) курсантов. Учитывая, что формирование костей скелета завершается в среднем к 25 годам, рациональная физическая нагрузка и адекватное питание позволяют не только увеличить показатель Z-критерия, но и уменьшить жировую массу и ИМТ тем курсантам, которые в этом нуждаются. Полученные данные демонстрируют невозможность применения изолированного ИМТ в оценке морфологических изменений. При адаптации к учебному процессу в ВВУЗ целесообразнее проводить комплексную оценку компонентов тела и их взаимовлияние с учетом половых особенностей обследуемых лиц.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. Е.В. Крюков — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редакционная правка; О.М. Лесняк — анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Д.С. Аганов — концепция и дизайн исследования, концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста; М.М. Топорков — анализ литературы, написание текста; Д.В. Овчинников — анализ литературы, написание текста; А.А. Семенов — проведение антропометрии, измерение компонентного состава тела, написание текста; Д.Ю. Анохин — проведение денситометрии, написание текста; Н.Н. Комаров — подготовка рисунков, статистическая обработка данных. Все авторы подтверждают соответствие критериям авторства ICMJE. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74(11):1498–1513. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
- Pereira-Santos M, Santos JYG, Carvalho GQ, et al. Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(13):2102–2109. doi: [10.1080/10408398.2018.1437711](https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1437711)
- Siddiquee MN, Bhattacharjee B, Siddiqi UR, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among the South Asian adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1–18. doi: <https://doi.org/10.1186/S12889-021-11888-1>
- Коробицына Р.Д., Сорокина Т.Ю. Статус витамина D населения России репродуктивного возраста за последние 10 лет: систематический обзор // *Российская Арктика.* — 2022. — Т. 3. — № 18. — С. 44–55. [Korobitsyna RD, Sorokina TJ. Vitamin D status of the Russian reproductive population over the past 10 years: a systematic review. *Russian Arctic.* 2022;3(18):44–55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24412/2658-4255-2022-3-44-55>
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Рожинская Л.Я., и др. Анализ факторов риска дефицита витамина D по результатам первого этапа российского неинтервенционного регистрационного исследования // *Медицинский совет.* — 2021. — № 7. — С. 109–118. [Suplotova LA, Avdeeva VA, Rozhinskaya LY, et al. Analysis of risk factors for vitamin D deficiency by results of the first stage of Russian non-interventional register study. *Meditinskiy Sovet.* 2021;7:109–118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-109-118>
- Захарова И.Н., Соловьева Е.А., Творогова Т.М., и др. Факторы, влияющие на статус витамина D у московских подростков // *Медицинский совет.* — 2019. — № 17. — С. 50–57. [Zakharova IN, Solov'yeva EA, Tvorogova TM, et al. Factors affecting the status of vitamin D in Moscow adolescents. *Meditinskiy Sovet.* 2019;17:50–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-50-57>
- Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // *Остеопороз и остеопатии.* — 2018. — Т. 21. — № 3. — С. 15–20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(3):15–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteol0038>
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Катамадзе Н.Н., и др. Распространенность дефицита и недостаточности витамина D среди населения, проживающего в различных регионах Российской

- Федерации: результаты 1-го этапа многоцентрового поперечного рандомизированного исследования // *Остеопороз и остеопатия*. — 2020. — Т. 23. — № 4. — С. 4–12. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Katamadze NN, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in various regions of the Russian Federation: results of the first stage of the multicenter cross-sectional randomized study. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(4):4–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteol2701>
9. Желтикова Т.М., Денисов Д.Г., Мокроносова М.А. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25(OH)D) в России // *ПМЖ*. — 2019. — Т. 27. — № 12. — С. 51–56. [Zheltikova TM, Denisov DG, Mokronosova MA. Gender and age-related characteristics of vitamin D (25(OH)D) in Russia. *RMJ*. 2019;27(12):51–56. (In Russ.)]
 10. Салухов В.В., Ковалевская Е.А., Курбанова В.В. Костные и внескостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита // *Медицинский совет*. — 2018. — № 4. — С. 90–99. [Salukhov VV, Kovalevskaya EA, Kurbanova VV. Osteal and extraosteal effects of vitamin D and its opportunities of medication correction of its deficiency. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;4:90–99. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-90-99>
 11. Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol. Metab*. 2001;12(1):22–28. doi: [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(00\)00336-2](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(00)00336-2)
 12. Bonjour JP, Thentz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73(3):555–563. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-73-3-555>
 13. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*. 2006;367(9504):36–43. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67922-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67922-1)
 14. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, et al. Vitamin D3 in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33(1):90–94. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9051-4>
 15. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin d levels. *Intern Med J*. 2009;39(4):256–258. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.01900.x>
 16. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Витамин D — алиментарный фактор профилактики заболеваний, обусловленных его дефицитом // *Медицинский совет*. — 2022. — Т. 16. — № 6. — С. 181–191. [Kodentsova VM, Risnik DV. Vitamin D — an alimentary factor in the prevention of diseases caused by its deficiency. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):181–191. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-181-191>
 17. Girgis CM, Clifton-Bligh R, Mokbel N, et al. Vitamin D Signaling Regulates Proliferation, Differentiation, and Myotube Size in C2C12 Skeletal Muscle Cells. *Endocrinology*. 2014;155(2):347–357. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1205>
 18. Henwood TR, Keogh JW, Reid N, et al. Assessing sarcopenic prevalence and risk factors in residential aged care: methodology and feasibility. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(3):229–236. doi: <https://doi.org/10.1007/s13539-014-0144-z>
 19. Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, et al. The developmental origins of sarcopenia: using peripheral quantitative computed tomography to assess muscle size in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):835–840. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/63.8.835>
 20. Komi PV. Stretch-shortening cycle: A powerful model to study normal and fatigued muscle. *J Biomech*. 2000;33(10):1197–1206. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(00\)00064-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(00)00064-6)
 21. Makanae Y, Ogasawara R, Sato K, et al. Acute bout of resistance exercise increases vitamin D receptor protein expression in rat skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2015;100(10):1168–1176. doi: <https://doi.org/10.1113/EP085207>
 22. Lombardi G, Vitale JA, Logoluso S, et al. Circannual rhythm of plasmatic vitamin D levels and the association with markers of psychophysical stress in a cohort of italian professional soccer players. *Chronobiol Int*. 2017;34(4):471–479. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1297820>
 23. Carswell AT, Oliver SJ, Wentz LM, et al. Influence of Vitamin D supplementation by sunlight or oral D3 on exercise performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(12):2555–2564. doi: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001721>
 24. Chiang CM, Ismaeel A, Gris RB, et al. Effects of vitamin D supplementation on muscle strength in athletes: A systematic review. *J Strength Cond Res*. 2017;31(2):566–574. doi: <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001518>
 25. Fairbairn KA, Ceelen IJM, Skeaff CM, et al. Vitamin D₃ supplementation does not improve sprint performance in professional rugby players: a randomized, placebo-controlled, double-blind intervention study. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018;28(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0157>
 26. Han Q, Li X, Tan Q, et al. Effects of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D concentration and strength in athletes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16(1):55. doi: <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0323-6>
 27. Bezuglov E, Tikhonova A, Zueva A, et al. The dependence of running speed and muscle strength on the serum concentration of Vitamin D in young male professional football players residing in the Russian Federation. *Nutrients*. 2019;11(9):1960. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11091960>
 28. Barsan M, Chelaru VF, Rajnoveanu AG, et al. Difference in Levels of Vitamin D between Indoor and Outdoor Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7584. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24087584>
 29. Каронова Т.Л., Глоба П.Ю., Андреева А.Т., и др. Уровень обеспеченности витамином D и композиционный состав тела у спортсменов // *Остеопороз и остеопатия*. — 2016. — № 2. — С. 43. [Karonova TL, Globa PJu, Andreeva AT, et al. Uroven' obespechennosti vitaminom D i kompozicionnyj sostav tela u sportmenov. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;2:43. (In Russ.)]
 30. Петряев А.С., Яковлев В.В., Коваленко В.В., и др. Спортивные и подвижные игры, как эффективное средство развития физических качеств и формирования эмоционально-волевой устойчивости у курсантов Военно-медицинской академии // Научно-практическая конференция, посвященная 75-летию образования кафедры спортивных и подвижных игр, 12 октября, 2022 г., Санкт-Петербург. [Petrjaev AS, Jakovlev VV, Kovalenko VV, i dr. Sportivnye i podvizhnye igry, kak jeffektivnoe sredstvo razvitiya fizicheskikh kachestv i formirovaniya jemocional'no-volevoj ustojchivosti u kursantov Voenno-medicinskoj akademii. (Conference proceedigs). Nauchno-prakticheskaja konferencija, posvjashhennaja 75-letiju obrazovaniya kafedry sportivnyh i podvizhnyh igry; 2022, oct 12; Sankt-Peterburg. (In Russ.)] Available from: http://elibrary.ru/download/elibrary_49762881_83121926.pdf (accessed: 20.06.2023).
 31. Рябчук В.В., Стороженко И.И., Медведев Ю.И., и др. Развитие координационных способностей у курсантов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова на занятиях по физической культуре // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2014. — Т. 45. — № 1. — С. 132–135. [Ryabchuk VV, Storozhenko II, Medvedev YuI, et al. Development of coordination abilities of cadets of Military medical academy named after S.M. Kirov during training sessions of physical education. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;45(1):132–135. (In Russ.)]
 32. Бессель В.В., Кучеров В.Г., Мингалеева Р.Д. Изучение солнечных фотоэлектрических элементов. — М.: Изд. центр РГУ нефти и газа (НИУ) им. И.М. Губкина, 2016. [Bessel VV, Kucherov VG, Mingaleeva RD. Izuchenie solnechnyh fotoelektricheskikh elementov. — M.: Izd. centr RGU nefiti i gaza (NIU) im. I.M. Gubkina, 2016.

- fotoelektricheskikh jelementov. Moscow: Izdatel'skij centr RGU nefti i gaza (NIU) im. I.M. Gubkina; 2016. (In Russ.)]
33. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — № 4. — С. 60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>
 34. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е., и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации. — М., 2015. [Skrpnikova IA, Shhepljagina LA, Novikov VE, et al. Vozmozhnosti kostnoj rentgenovskoj densitometrii v klinicheskoy praktike: Metodicheskie rekomendacii. Moscow; 2015. (In Russ.)] Available from: https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/metod.rekomendacii_densitometriya.pdf (accessed: 20.06.2023).
 35. Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, et al. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1729–1739. doi: <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000564>
 36. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова Е.В., и др. Дефицит витамина D: гендерные особенности // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2021. — Т. 10. — № 2. — С. 18–25. [Kondratyeva EI, Loshkova EV, Zakharova IN, et al. Vitamin D deficiency: gender characteristics. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2021;10(2):18–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-18-25>
 37. Jonvik KL, Torstveit MK, Sundgot-Borgen J, et al. Do we need to change the guideline values for determining low bone mineral density in athletes? *J Appl Physiol*. 2022;132(5):1320–1322. doi: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00851.2021>
 38. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad-Relative Energy Deficiency in Sport. *Br J Sports Med*. 2014;48(7):491–497. doi: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093502>
 39. *Ревматология*. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [*Rheumatology*. Russian clinical guidelines. Ed. by E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Аганов Дмитрий Сергеевич, к.м.н. [Dmitry S. Aganov, MD, PhD]; адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: 6 Akademika Lebedeva str., 194044, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: dimanerio@gmail.com, SPIN-код: 1889-1327, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-9322>

Крюков Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [Evgeny V. Kryukov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: evgeniy.md@mail.ru, SPIN-код: 3900-3441, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор [Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor]; e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru, SPIN-код: 6432-4188, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>

Топорков Михаил Михайлович, к.м.н. [Mikhail M. Toporkov, MD, PhD]; e-mail: mikhtop@yandex.ru, SPIN-код: 7518-1095, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7417-7509>

Овчинников Дмитрий Валерьевич, к.м.н., доцент [Dmitrii V. Ovchinnikov, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: 79112998764@yandex.ru, SPIN-код: 5437-3457, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8408-5301>

Семенов Алексей Анатольевич, к.м.н. [Alexey A. Semenov, MD, PhD]; e-mail: semfeodosia82@mail.ru, SPIN-код: 1147-3072, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1977-7536>

Анохин Дмитрий Юрьевич, к.м.н. [Dmitriy Yu. Anokhin, MD, PhD]; e-mail: damixon@mail.ru, SPIN-код: 6432-4188, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4499-066X>

Комаров Николай Николаевич [Nikolay N. Komarov]; e-mail: nik_kom_2012@mail.ru, SPIN-код: 2478-5928, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2016-8815>

Н.И. Брико¹, Е.Д. Савилов^{2, 3}¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Российская Федерация

Периодизация истории эпидемиологии и становление междисциплинарного этапа в развитии этой профилактической дисциплины

В статье рассматривается процесс становления и дальнейшего развития эпидемиологии на новом постнеклассическом этапе формирования науки. В первый период становления науки (XVII в.) ее деятельность осуществлялась только за счет внутродисциплинарного развития знаний, а ее последний этап (постнеклассический период, приходящийся на настоящее время) основан на развитии междисциплинарных связей. Такой подход позволяет выявлять между собой ранее, казалось бы, отдаленные и сугубо специфические предметные области и открывать новые предметы исследования, которые не могут быть обнаружены и, соответственно, использованы при внутродисциплинарном анализе. В постнеклассический период науки происходит становление современной эпидемиологии, в развитии которой выделяются три основных периода — добактериологический, бактериологический и современный этап, определяющий популяционный подход при изучении разнообразной патологии. Происходящие в эпидемиологии преобразования способствуют сближению этой науки с клинической медициной, что должно вывести эту профилактическую дисциплину на более высокий уровень развития. Можно ожидать, что эпидемиология в постнеклассический период науки перейдет к новому этапу ее развития, который будет основан на междисциплинарном обобщении инфекционной и неинфекционной патологии.

Ключевые слова: эпидемиология, периоды эпидемиологии, постнеклассическая наука, внутродисциплинарный анализ, междисциплинарный анализ

Для цитирования: Брико Н.И., Савилов Е.Д. Периодизация истории эпидемиологии и становление междисциплинарного этапа в развитии этой профилактической дисциплины. *Вестник РАМН.* 2024;79(3):281–288. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17190>

281

N.I. Briko¹, E.D. Savilov^{2, 3}¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation²Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

Periodization of the History of Epidemiology and the Formation of an Interdisciplinary Stage in the Development of This Preventive Discipline

The article discusses the process of formation and further development of epidemiology at a new post-classical stage in the formation of science. In the first period of the formation of science (XVII century), its activities were carried out only through the intra-disciplinary development of knowledge, and its last stage (post-classical period falling on the present) is based on the development of interdisciplinary ties. This approach allows us to identify previously seemingly distant and purely specific subject areas and discover new research subjects that cannot be discovered and accordingly used in internal disciplinary analysis. In the post-classical period of science, the formation of modern epidemiology occurs, in the development of which three main periods are distinguished: the pre-bacteriological, bacteriological and modern stage, which determines the population approach when studying a diverse pathology. The transformations taking place in epidemiology contribute to the convergence of this science with clinical medicine, which should bring this preventive medicine to a higher level of development. Epidemiology in the post-classical period of science can be expected to move to a new stage of its development, which will be based on an interdisciplinary generalization of infectious and non-infectious pathology.

Keywords: epidemiology, periods of epidemiology, post-non-classical science, intradisciplinary analysis, interdisciplinary analysis

For citation: Briko NI, Savilov ED. Periodization of the History of Epidemiology and the Formation of an Interdisciplinary Stage in the Development of This Preventive Discipline. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(3):281–288. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17190>

Введение

В настоящее время эпидемиология находится на этапе своего дальнейшего развития. Истоки этого процесса были заложены еще при формировании современного представления об этой науке при объединении в одно направление равноправных ее разделов — инфекционной и неинфекционной патологии. В этом тандеме эпидемиология неинфекционных болезней в теоретических и прикладных вопросах на популяционном уровне значительно отстает от своей «старшей сестры», до сих пор находится на более низкой ступени развития и лишена полноценной теоретической основы. Более того, за последние два десятилетия в научной литературе не были отмечены какие-либо существенные предложения по ее дополнению или изменению [1–3].

К усилению эпидемиологии неинфекционных болезней может привести междисциплинарное взаимодействие этих двух достаточно самостоятельных разделов в единой профилактической дисциплине. Теоретическое обоснование такого подхода изложено в ряде философских работ [4, 5], в которых при исследовании динамики научного знания в современный период выделяют становление постнеклассического этапа развития науки. Для этого периода характерны междисциплинарные отношения, позволяющие переводить научные знания на более высокий уровень обобщения и понимания. Следовательно, современный (популяционный) этап эпидемиологии как отдельной науки должен приводить к усилению взаимодействия двух ее самостоятельных разделов и в перспективе содействовать становлению эпидемиологии в новом (расширенном) ее понимании как междисциплинарной науки. В итоге эта стадия должна прийти на смену ее третьего этапа, связанного с изучением популяционного подхода при изучении инфекционной и неинфекционной патологии.

Одна из немногих попыток описать это междисциплинарное взаимодействие приведена в наших исследованиях на примере проявлений эпидемиологии и патологической физиологии, которая, не являясь по сути прямым представителем клинической медицины, формирует клиническое мышление и во многом составляет основу медицинского интеллекта [6, 7].

Цель настоящей работы — обоснование становления междисциплинарного этапа эпидемиологии в период постнеклассического развития науки.

Философско-методологические воззрения на развитие науки и становление ее современного (постнеклассического) периода

Исходя из направленности настоящего сообщения, рассмотрим становление науки в ее современном понимании в трудах выдающегося советского и российского философа В.С. Стёпина, который, исследуя динамику научного знания, выделяет в развитии науки три стадии — классическую, неклассическую и постнеклассическую [4, 5]. Каждому этапу соответствуют свои научная картина мира, идеалы и нормы познания.

Первый этап этой триады представляет собой классическое естествознание (**классическая наука**) с преобладающими идеями механицизма (XVII в.) и развитием дисциплинарно организованной науки (конец XVIII — первая половина XIX в.). В дальнейшем (конец XIX — середина XX в.) происходит становление неклассического естествознания (**неклассическая наука**). Современная эпоха (конец

XX — начало XXI в.) способствовала изменению и усложнению производственной деятельности с ее выраженной глобализацией, что радикально видоизменило характер научных исследований и в итоге привело к формированию современного — **постнеклассического** — ее этапа.

Одним из наиболее показательных различий между классической, неклассической и постнеклассической науками являются прежде всего типы системной организации исследуемых объектов. Для классической науки характерны простые системы, которые в основном включают до 10^3 элементов. В неклассической науке основными объектами исследования становятся сложные саморегулирующиеся системы, содержащие до 10^6 элементов. И наконец, в отличие от указанных систем, стратегии развития постнеклассической науки определяют сложные, саморазвивающиеся системы с числом анализируемых элементов от 10^{10} до 10^{14} [8].

На современном этапе науки изучаются биологические объекты, экологические системы, компьютерные сети, Интернет и другие подобные им предметы, к которым следует отнести также различные природные и социальные комплексы, с включением в них в качестве компонента самого человека. По образному выражению В.С. Стёпина, важнейшей особенностью саморазвивающихся систем является «человекоразмерность развивающихся систем».

Современный постнеклассический период становления науки характеризуется усилением роли междисциплинарных связей относительно внутридисциплинарных, последние характерны для классического и неклассического ее этапов. Приоритет междисциплинарных исследований напрямую связан с системной организацией науки, что обуславливает выраженное влияние новых парадигм одной науки на другую. Понимание факторов переноса парадигмальных установок и принципов из одних дисциплин в другие способствует новому воззрению на еще не объясненные факты. При подобном подходе достигается понимание связей в проблемно-ориентированном поиске в крупных системных объектах, а узкодисциплинарное направление науки стремится лишь к постижению изолированного фрагмента действительности (предмета той или иной научной дисциплины),

Ранее, в эпоху классического развития науки, нарастающая специализация содействовала жесткой дифференциации научных направлений, приводя к неисчислимому количеству научных дисциплин, которые по отдельности не претендовали на построение обобщенной картины мира, а стремились лишь вычленив свой предмет исследования. В связи с этим вполне уместно сослаться на весьма своеобразное высказывание А. Эйнштейна, который отмечал: в ходе развития науки деятельность отдельных исследователей приводит к излишней специализации, что, в свою очередь, снижает истинную глубину исследовательского духа и принижает исследователя до уровня ремесленника [9].

Таким образом, проблемно-ориентированные формы научных направлений за счет развития междисциплинарных связей с участием специалистов различных областей знания существенно расширяют научную деятельность в исследовании мира в целом.

Этапы развития эпидемиологии

Как уже было отмечено, современное становление этапов научных исследований приходится на XVII в. Не является исключением и такая древнейшая наука,

как эпидемиология. Обоснование основных периодов ее развития не требует специального описания, поскольку детально рассмотрено во многих обобщающих публикациях (руководствах, учебниках, статьях). Именно поэтому представим ее исторические периоды лишь в самом сжатом виде, но, учитывая направленность представленного сообщения, начнем с истоков (древнейших времен).

Итак, в настоящее время в отечественной практике выделяют три основных периода — добактериологический (от Гиппократов до середины XIX в.), бактериологический (с середины XIX до середины XX в.) и современный [10–13].

На начальной ступени формирования эпидемиологии (первый период) предметом ее исследования, несомненно, выступала заболеваемость, и это понятно, ибо распространение массовых инфекционных заболеваний выявляется и регулируется закономерностями, которые не могут быть обоснованы лабораторными или клиническими исследованиями. Но даже уже в этот период (вторая половина XVIII в.) были достигнуты успехи в становлении отечественной научной эпидемиологии, что проявилось в разработке мер борьбы с чумой, оспой и другими инфекционными болезнями [11, 14, 15].

Эпоха великих бактериологических открытий (второй период развития эпидемиологии) способствовала формированию микробиологии, иммунологии и инфектологии, а также эпидемиологии как науки об эпидемическом процессе, представляющем собой новый предмет ее изучения. К важнейшим теоретическим обобщениям этого этапа развития эпидемиологии следует отнести разработанные теории механизма передачи Л.В. Громашевского и природной очаговости Е.Н. Павловского, а также учение о сапронозах В.И. Терских.

Популяционный этап становления эпидемиологии (третий период ее развития) пришелся на середину XX в. и связан с включением в сферу ее влияния неинфекционных заболеваний, вышедших к тому времени в структуру общей заболеваемости на первое место.

Таким образом, популяционное обобщение данных, без их разделения на инфекционную и неинфекционную патологию, характеризуется сменой парадигмы этой профилактической отрасли медицины с возвращением заболеваемости в виде предмета ее изучения, но на новом (более высоком) уровне ее понимания. Тем не менее оба эти направления эпидемиологии (инфекционные и неинфекционные заболевания) в отечественной практике оставлены как равноправные разделы.

Подводя предварительные итоги представленному описанию периодов эпидемиологии, отметим, что развитие науки влечет за собой соответствующие изменения в ее отдельных дисциплинах. Для лучшего понимания дальнейшего формирования эпидемиологии необходимо более детально рассмотреть проявления этой профилактической дисциплины в современный период ее развития, что позволит лучше понять предпосылки и условия ее дальнейших изменений.

Современный период развития отечественной эпидемиологии

В 1989 г. вышел в свет учебник эпидемиологии В.Д. Белякова, Р.Х. Яфаева, во многом определивший дальнейшее развитие этой науки, в которой профилактический раздел медицины стал рассматриваться как наука, изучающая возникновение и распространение болезней

в человеческом обществе с целью выработки мер борьбы с ними [16]. Это, в свою очередь, повлекло изменение государственного образовательного стандарта с разработкой новых учебных планов и программ для всех факультетов медицинских вузов. Эти процессы во многом содействовали изменению основной концепции здравоохранения страны, выраженной в Федеральном законе «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (1991, 1999), в котором обоснована государственная система слежения за состоянием здоровья населения в связи с факторами среды обитания. Указанная концепция определяет ведущую роль эпидемиологического подхода к решению медицинских проблем и способствует формированию программ борьбы с патологией, наносящей наибольший социальный и экономический ущерб обществу.

Для современного периода развития эпидемиологии характерно углубление теоретических представлений о механизме развития и проявлениях эпидемического процесса, что нашло наиболее весомое отражение при изучении инфекционной патологии. Дальнейшее развитие получили такие фундаментальные медицинские направления, как учение об инфекции и инфекционном процессе, а также медицинская микробиология и медицинская вирусология, выступающие фундаментом, на котором основывается современная эпидемиология. Достижения этих базовых и других смежных наук явились основой современных технологий эпидемиологического надзора и контроля. Прежде всего это касается широкого использования молекулярно-биологических и генетических исследований, без которых сегодня невозможно осуществлять эпидемиологическую диагностику и прогнозирование развития эпидемического процесса. Зарождение и формирование новых областей знания способствовали становлению эпидемиологии как диагностической дисциплины здравоохранения.

Применение современных технологий позволило коллективу авторов во главе с академиком В.Д. Беляковым вскрыть тонкие механизмы, лежащие в основе саморегуляции паразитарных систем (эпидемического процесса), и таким образом существенно повысить чувствительность систем эпидемиологического надзора до уровня предэпидемической диагностики [17]. Это очень важный и эффективный подход к построению программ дозонологической профилактики заболеваемости населения. В этом же (диагностическом) направлении находится разработанная Б.Л. Черкасским социально-экологическая концепция развития эпидемического процесса и его учение о предэпидемической (дозонологической) диагностике на основе определения предпосылок и предвестников ухудшения эпидемической ситуации [18].

В этот же период становления эпидемиологии инфекционных болезней появились ее новые разделы, которые сформировались в результате воздействия особых экологических условий на эпидемический процесс, прежде всего на популяции многих условно-патогенных микроорганизмов. Это, в свою очередь, способствовало формированию специфических, так называемых «госпитальных» микроорганизмов, обладающих высокой вирулентностью, полирезистентностью к антибактериальным препаратам, бактериофагам, дезинфектантам и антисептикам. Указанное обстоятельство породило новую проблему «госпитальных» инфекций и новый раздел науки — госпитальную эпидемиологию. Рождение этого направления уходит в прошлые века и связано с именами J. Semmelweis, Y. Lister, L. Paster, R. Koch, Н.И. Пирогова, однако ее глубокое изучение относится ко вто-

рой половине XX в. и ассоциируется с именами таких исследователей, как Д. Лошонци (1974), В.Д. Беляков (1976), Л.А. Генчиков (1984), Р.Х. Яфаев и Л.П. Зуева (1989), Р.П. Венцел (1990), Е.П. Ковалева, Н.А. Семина, К.К. Гладкова (1993), Е.Б. Брусина, И.П. Рычагов (2006), В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико и др. (2011), В.Г. Акимкин, А.В. Тутельян, Е.Б. Брусина (2014) и др.

Новый диагностический методический подход, использованный при оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов, оказался достаточно эффективным и способствовал формированию в конце XX в. еще одного нового раздела эпидемиологии — клинической эпидемиологии, которая включает методологию получения информации о закономерностях клинических проявлений болезни, методах диагностики, лечения и профилактики для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента. Указанные объекты исследований, сближающие клиническую эпидемиологию с клинической медициной, стали основой доказательной, или научно обоснованной, ее части (evidence-based medicine — доказательная медицина).

На этой стадии становления эпидемиологии были открыты ранее неизвестные болезни (геморрагические лихорадки, лихорадка Эбола, болезнь легионеров, ВИЧ-инфекция и др.), в том числе претендующие на пандемическое распространение (атипичная пневмония, калифорнийский грипп А). При этом, как отмечают В.В. Шкарин и О.В. Ковалишена [19], перечень новых, прежде неизвестных человечеству инфекций со временем будет только пополняться. Понятно, что эволюция эпидемиологии и дальнейшее развитие лабораторной службы поспособствуют открытию новых возбудителей инфекционных болезней, изменчивость которых (как один из факторов ускорения их эволюции) в настоящее время идет особенно быстрыми темпами [2, 20].

Целый ряд заболеваний, ранее относившихся к соматической патологии (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, кариес, рак шейки матки, первичный рак печени), был идентифицирован как ин-

фекционные болезни с выделением специфических возбудителей. Кроме того, была определена отдельная группа инфекций, получивших название «возвращающиеся» (reemerging diseases), которые в силу ряда обстоятельств сумели преодолеть барьеры проводимых профилактических мероприятий.

Выявлен и обоснован целый ряд факторов риска социально-экономического, экологического, техногенного, демографического порядка. Одним из таких значимых негативных факторов риска, получивших свое обоснование лишь за последние годы, является техногенное загрязнение окружающей среды, которое оказывает выраженное влияние на проявления различных видов инфекционной патологии как на организменном, так и на популяционном уровнях [21–23].

Накоплен материал, свидетельствующий о распространенном характере сочетанной соматической и инфекционной патологии, ведутся работы по изучению коморбидности в эпидемиологии. Но если ранее это направление преимущественно сводилось к анализу различных заболеваний на организменном уровне, то в последние годы этот подход стал использоваться и в популяционных исследованиях [1, 6, 24, 25]. Близким по своей сути направлением к эпидемиологическим проявлениям коморбидности являются разрабатываемые положения об интеграционных и конкурентных формах развития эпидемического процесса [26, 27]. Рост сочетанных форм инфекционной патологии можно рассматривать как одну из основных тенденций эволюции инфекционных и неинфекционных заболеваний.

В наиболее общем виде структура современной эпидемиологии представлена на рис. 1, который не требует детального описания, ибо в основном она достаточно подробно рассмотрена во многих публикациях.

Представленный материал свидетельствует о том, что современный период характеризуется дальнейшим развитием теоретических основ эпидемиологии. При этом возникает парадоксальная ситуация — с углубленным формированием науки перечень нерешенных задач эпи-



Рис. 1. Структура современной эпидемиологии

демиологии постоянно увеличивается. Одни из основных причин такого положения — эволюция и глобализация в проявлениях инфекционных и неинфекционных заболеваний, которые тесно связаны с развитием научно-технического прогресса, что особенно наглядно проявилось в конце XX — начале XXI в. [28, 29] и соответствует становлению постнеклассической стадии в развитии науки [4, 5]. Эта сторона эволюции эпидемического процесса способствовала дальнейшему развитию эпидемиологии, что позволяет выявлять дополнительные предметы изучения в этой сложной социоэкологической системе, которые возможно обосновать лишь при крупных междисциплинарных исследованиях.

Пожалуй, наиболее обобщающим примером для иллюстрации этого положения является уже осознанное понимание того, что за последние десятилетия произошли существенные изменения в клинических и эпидемиологических проявлениях самой разнообразной патологии. Еще в 1993 г. в Руководстве по эпидемиологии инфекционных болезней было отмечено, что «в настоящее время наблюдается ускорение эволюции инфекционных болезней, и темпы этой эволюции измеряются уже не тысячелетиями или столетиями, а десятилетиями» [30]. К сожалению, истинное понимание этого грозного предостережения стало в полной мере осознаться лишь в последние годы. Но ведь именно эти процессы во многом содействовали изменению структуры инфекционной патологии с доминированием соматических видов заболеваний, что в результате привело к формированию третьего этапа в развитии эпидемиологии с включением в нее ответственности инфекционных и неинфекционных заболеваний. Следует упомянуть и хронизацию многих болезней. Можно сказать, что практически весь мир захлестнула эпидемия хронических заболеваний инфекционной и неинфекционной этиологии. Ситуацию усугубляет стремительно растущая устойчивость микроорганизмов к большинству используемых в медицинской практике лекарственных препаратов, поступление которых в организм человека бывает достаточно опосредованным и неоднозначным. Например, более 50% производимых антибиотиков, которые используются в сельском хозяйстве и ветеринарии, в итоге поступают в человеческую популяцию. Эта негативная ситуация имеет глобальное значение при наиболее неблагоприятных проявлениях инфекций связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), которые в силу своего широкого распространения, а также нежелательных последствий для здоровья пациентов, медицинского персонала и экономики государства являются важнейшей составляющей этой общемировой проблемы [31, 32].

Все это содействует дальнейшему увеличению значимости инфекционных заболеваний в общей патологии человека. А что же тогда говорить о такой важнейшей части этой проблемы, как пандемическое распространение новых инфекций. Не надо забывать о бушевавших ранее на планете классических вариантах холеры, натуральной оспы, полиомиелита, лепры, чумы, гриппа («испанки»), вызывавших социальные потрясения в обществе. Напоминанием о тех давних событиях являются две последовательно протекавшие крупнейшие пандемии уже нашего времени (времени практически одного поколения) — ВИЧ-инфекция и COVID-19. Анализ острых периодов прошедших пандемий этих инфекционных заболеваний показал, что население как развивающихся, так и развитых стран остается уязвимым перед опустошительными воздействиями этих заболеваний.

Весь этот далеко не полный перечень возникших и возникающих проблем свидетельствует о серьезных вопросах, стоящих перед эпидемиологией, и необходимости поиска путей реорганизации этой профилактической дисциплины с учетом меняющихся условий. Вместе с тем накапливающиеся проблемы и развитие адекватных профилактических и противоэпидемических мероприятий являются теми «ростками», которые способствуют становлению переходного периода к дальнейшему развитию эпидемиологии как науки и разработке мер борьбы с болезнями в человеческой популяции.

Обсуждение

Развитие эпидемиологии, как и развитие науки в целом, идет все убыстряющимися темпами и в наиболее общем виде может быть представлено тремя этапами — добактериологическим (с древнейших времен до середины XIX в.), бактериологическим (середина XIX — середина XX в.) и современным. Исходя из историко-философского понимания формирования науки в условиях научно-технического прогресса, в перспективе следует ожидать становление следующего этапа в ее развитии. На такую возможность указывают как отечественные, так и зарубежные авторы [33].

С учетом происходящих в настоящее время эволюционных изменений в науке и обществе накапливается теоретическая база философско-методологических воззрений на ее формирование в целом с обоснованием становления ее современного (постнеклассического) периода [4, 5] и систематизируются теоретические обобщения в эпидемиологии [13]. С практической стороны в эпидемиологии и смежных с ней дисциплинах активно развиваются отдельные «узкие» направления для быстрой и специфической диагностики многих заболеваний различного генеза. Таким образом, в медицине происходит становление современных технологий (генетических и молекулярно-биологических методов), что позволяет переходить от идентификации отдельных возбудителей с использованием культивирования бактерий и вирусов к получению в любом биологическом образце всего спектра генетического материала с его последующей детальной идентификацией. Все это послужило толчком к развитию персонализированной медицины, опирающейся на индивидуальные особенности пациента, и способствует становлению возможностей для перехода от анализа внутридисциплинарных связей к их оценке на более высоком, междисциплинарном уровне обобщений.

Иллюстрацией такого перехода могут служить материалы начального периода глобальной заболеваемости острой фазы COVID-19. Начало этой катастрофы характеризовалось молниеносным распространением указанной вирусной инфекции от отдельных (спорадических) проявлений до пандемического распространения по всему миру. Понятно, что этому процессу способствовали высокая контагиозность возбудителя и крайне высокая степень мирового миграционного процесса, но, что важно в рассматриваемом контексте, массовое (практически одномоментное) применение специфических экспресс-методов диагностики, наряду с вакцинацией, позволило относительно быстро купировать пандемию. Безусловно, выраженный статистический рост заболевания наблюдался, но тем не менее один из важнейших шагов по переходу к персонифицированной медицине — от объекта к популяции — был сделан.

Этот опыт служит также весомым указанием для поиска и внедрения в эпидемиологическую практику междисциплинарных связей для развития эпидемиологии в ее современном понимании. Мировому сообществу надо воспользоваться преподнесенным уроком и еще до появления новых пандемических биологических угроз начинать развивать защитные механизмы, в том числе и в такой фундаментальной сфере, как формирование следующего (нового) этапа ее развития как цельной профилактической науки. Здесь стоит также отметить, что наряду с пандемией COVID-19 одним из важных факторов в понимании становления междисциплинарных связей в эпидемиологии стало учение о коморбидности.

Это понятие, зародившееся в середине XX в., связано с именем американского врача-эпидемиолога Алвана Фенштейна [34], который полагал, что данное явление не сводится лишь к сумме нескольких болезней (вспомним истину древних — «целое больше, чем сумма частей»), а формирует в итоге новые (или малоизученные) варианты интегрированных заболеваний с неизбежной полипрагмазией и ее тяжелыми последствиями. Понятно, что выход на этот более высокий уровень познания оказался возможен лишь при обобщении материалов различных разделов медицины, что и было представлено в исследовании A.R. Feinstein [34]. Но если ранее данное направление реализовывалось лишь в клинических исследованиях, то в последние годы этот подход стал использоваться и в популяционных обобщениях при заболеваниях самой разнообразной патологии инфекционной и неинфекционной этиологии [1, 15, 24, 25], однако особенности развития эпидемических процессов при микст-инфекциях практически не изучены. Одной из немногих попыток в этом направлении является рассмотрение междисциплинарных связей сопряженного анализа заболеваемости туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. Показано, что даже при условии снижения заболеваемости туберкулезом совокупного населения ВИЧ-инфекция оказывает значимое влияние на напряженность его эпидемического процесса. Это проявляется нарастающими показателями заболеваемости и смертности коинфицированных ВИЧ лиц, а также значимой долей этой когорты среди больных активным туберкулезом [35]. Дальнейший анализ позволил также обосновать количественные критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза [36].

Понятно, что развитие этого нового направления в эпидемиологии (эпидемиологии коморбидных состояний) способствует более тесному взаимодействию двух ее основных разделов — инфекционной и неинфекционной патологии. И это важно, ибо эпидемиология неинфекционных заболеваний в настоящее время находится на более низкой ступени развития по сравнению с эпидемиологией инфекционных болезней [3, 13, 37]. Таким образом, коморбидность становится важнейшим звеном в создании фундамента нового этапа становления эпидемиологии как единой профилактической дисциплины. При этом получение новых знаний существенно увеличивается при переходе от анализа факторов риска при внутридисциплинарных связях к их оценке на междисциплинарном уровне обобщений. Такой подход позволяет выявлять новые факторы риска, многие из которых могут иметь глобальное распространение.

Примером такого исследования служит обоснование влияния техногенного загрязнения окружающей среды на негативные проявления инфекционной патологии как на организменном, так и на популяционном уровнях.

И если ранее эта проблема была детально обоснована лишь для соматической патологии, то для инфекционных заболеваний она обозначена относительно недавно [21–23, 37]. Такое отставание в эпидемиологических исследованиях связано как раз со слабой разработанностью оценок междисциплинарных связей в научных исследованиях. Техногенное загрязнение окружающей среды относилось к сфере гигиены, а инфекционные заболевания были прерогативой эпидемиологии, и исследования специалистов в этих областях ранее не пересекались. И лишь в современный период эта проблема получила свое разрешение.

Новое понимание полученных материалов сводится к тому, что техногенное загрязнение окружающей среды является первичным фактором риска для развития хронической соматической патологии, которая, в свою очередь, выступает для инфекционной патологии вторичным фактором риска, во многом способствующим формированию отягощенных форм инфекционного процесса [38].

Указанное направление исследований нашло свое отражение в перечне приоритетных направлений в области фундаментальных исследований в инфектологии, приведенных в материалах сессии Общего собрания РАМН (Москва, 2000 г.), которое там представлено как «Изучение закономерностей эволюции эпидемического процесса и изменение экологии патогенов под влиянием антропогенных и техногенных факторов».

Изложенные соображения стали восприниматься нашим сознанием относительно недавно (в конце XX — начале XXI в.), что находит свое вполне логичное объяснение в историческом развитии науки с формированием в ней постнеклассического этапа, который как раз пришелся на указанное время («всему свое время, и время всякой вещи под небом»). В этот период наука, как, соответственно, и эпидемиология, начинает обобщать первичные материалы в значительно более сложных системах, чем в предшествующие периоды ее развития, характеризующиеся более простыми параметрами. Понятно, что анализ материалов и обобщений большинства исследований на уровне сложных саморазвивающихся систем требует все более высоких уровней обобщений. С учетом формирующейся тенденции есть все основания полагать, что процессы интеграции отдельных наук будут лишь усиливаться, и в дальнейшем это позволит эпидемиологии перейти на междисциплинарный этап развития этой профилактической дисциплины, которая в настоящее время связана лишь с популяционными подходами при изучении разнообразной патологии. В наиболее общем виде этапы развития истории эпидемиологии представлены далее:

- добактериологический (древние времена — середина XIX в.);
- бактериологический (середина XIX — середина XX в.);
- популяционный (середина XX в. по настоящее время);
- междисциплинарный (следующий этап).

Тем не менее этот переход уже начался, что достаточно ясно вытекает из представленного материала. В настоящее время в круг интересов эпидемиологии активно включаются клинические разделы медицины, а в перспективе в процессе исторического развития медицинской науки можно ожидать еще более тесного переплетения этих двух разделов медицины. Убедительной демонстрацией этого утверждения могут также служить наши исследования по обоснованию становления междисциплинарного взаимодействия эпидемиологии и патологической физио-

логии, являющейся базисом клинического мышления [7, 15]. Можно ожидать, что междисциплинарный уровень становления эпидемиологии в постнеклассический период науки позволит ей в дальнейшем сменить третий этап этой профилактической медицины, в настоящее время определяющий популяционный подход при изучении разнообразной патологии.

Заключение

Специфику эпидемиологии современного периода начинают определять проблемно-ориентированные формы научных направлений, в которых принимают участие специалисты различных областей знания, что позволяет существенно расширить научную деятельность и будет способствовать становлению нового, междисциплинарного этапа в развитии эпидемиологии. Происходящие преобразования в эпидемиологии обуславливают ее сближение с клинической медициной, что укладывается

в современный постнеклассический период глобальной реорганизации науки. Огромная, очень сложная и в то же время интереснейшая работа, сопоставимая с радикальной реформой в отечественной эпидемиологической науке, образовании и практике, потребует значительных временных, интеллектуальных и ресурсных затрат.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках госбюджетной темы № 121022500179-0.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Н.И. Брико — определение концепции, написание статьи, обсуждение результатов исследования; Е.Д. Савилов — подбор и анализ литературы, написание статьи, обсуждение результатов исследования. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Шкарин В.В., Ковалишена О.В. О концепции развития отечественной эпидемиологии: 5 лет спустя // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2013. — № 1. — С. 9–14. [Shkarin VV, Kovalishena OV. Concept of the development of Russian epidemiology: 5 years later. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013;1:9–14. (In Russ.)]
- Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. *Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней*. — М.: МИА, 2019. [Briko NI, Onishhenko GG, Pokrovskij VI. *Rukovodstvo po jepidemiologii infekcionnyh boleznej*. Moscow: MIA; 2019. (In Russ.)]
- Шкарин В.В., Брико Н.И. Современный взгляд на эволюцию понятия «эпидемиология». Аналитический обзор // *Вестник РАМН*. — 2021. — Т. 76. — № 2. — С. 221–230. [Shkarin VV, Briko NI. Modern View of the Evolution of the Concept of “Epidemiology”. Analytical Overview. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):221–230. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1500>
- Стёпин В.С. *Философия и методология науки. Избранное*. — М.: Альма матер, 2015. [Stepin VS. *Filosofija i metodologija nauki. Izbrannoe*. Moscow: Al'ma mater; 2015. (In Russ.)]
- Стёпин В.С., Горюхов В.Г., Розов М.А. *Философия науки и техники*: учеб. пособие. — М.: Гардарики, 1996. [Stepin VS, Gorohov VG, Rozov MA. *Filosofija nauki i tehnik: Uchebnoe posobie*. Moscow: Gardarika; 1996. (In Russ.)]
- Савилов Е.Д., Брико Н.И. Объект познания в эпидемиологии. Дialeктика развития эпидемиологии // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 32–36. [Savilov ED, Briko NI. The Object of Knowledge in Epidemiology. The Dialectic of the Development of Epidemiology. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1):32–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-32-36>
- Савилов Е.Д., Брико Н.И., Круликовский А.И. Становление междисциплинарного взаимодействия эпидемиологии и патологической физиологии в период постнеклассического развития науки // *Вестник РАМН*. — 2022. — Т. 77. — № 3. — С. 230–237. [Savilov ED, Briko NI, Krulikovskii AI. Formation of Cross-Disciplinary Interaction of Epidemiology and Pathological Physiology during Post-Nonclassical Development of Science. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(3):230–237. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2011>
- Стёпин В.С. Саморазвивающиеся системы и постнеклассическая рациональность // *Вопросы философии*. — 2003. — № 8. — С. 5–17. [Stepin VS. Samorazvivajushhiesja sistemy i postneklassicheskaja racional'nost'. *Voprosy filosofii*. 2003;8:5–17. (In Russ.)]
- Эйнштейн А. *Физика и реальность*: сборник статей. — М.: Наука, 1965. [Jejnshtejn A. *Fizika i real'nost'*: Sbornik statej. Moscow: Nauka; 1965. (In Russ.)]
- Беляков В.Д. *Избранные лекции по общей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний*. — М.: Медицина, 1995. [Beljakov VD. *Izbrannye lekcii po obshhej jepidemiologii infekcionnyh i neinfekcionnyh zabolevanij*. Moscow: Medicina; 1995. (In Russ.)]
- Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., и др. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Pokrovskij VI, Pak SG, Briko NI, i dr. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. Moscow: GEOTAR Media; 2007. (In Russ.)]
- Далматов В.В., Брико Н.И., Стасенко В.Л. История эпидемиологии как отражение важнейших дискуссий в медицине // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2011. — № 2. — С. 66–69. [Dalmatov VV, Briko NI, Stasenko VL. Istorija jepidemiologii kak otrazhenie vazhnejshih diskussij v medicine. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2011;2:66–69. (In Russ.)]
- Брико Н.И. Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17. — № 5. — С. 5–16. [Briko NI. Theoretical Generalizations in Epidemiology: from History to the Present. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(5):5–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16>
- Шкарин В.В., Саперкин Н.В., Сергеева А.В. *Инфекции. История трагедий и побед*. — Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2014. [Shkarin VV, Sapjorkin NV, Sergeeva AV. *Infekcii. Istorija tragedij i pobed*. Nizhnij Novgorod: Izdatel'stvo “Remedium Privolzh'e”; 2014. (In Russ.)]
- Брико Н.И., Соколова Т.В., Степенко А.В. Становление научной эпидемиологии в России в XVIII в. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2017. — № 1. — С. 72–76. [Briko NI, Sokolova TV, Stepenko AV. The formation of scientific epidemiology in Russia in the 18th century. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*. 2017;1:72–76. (In Russ.)]
- Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология*: учебник. — М., 1989. [Beljakov VD, Jafaev RH. *Jepidemiologija: Uchebnik*. Moscow; 1989. (In Russ.)]
- Беляков В.Д., Голубев В.Д., Каминский Г.Д., и др. *Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические исследования)*. — Л.: Медицина, 1987. [Beljakov VD, Golubev VD, Kaminskij GD, i dr. *Samoreguljacija parazitarnyh sistem*

- (*molekuljarno-geneticheskie issledovanija*). Leningrad: Medicina; 1987. (In Russ.)]
18. Черкасский Б.Л. *Руководство по общей эпидемиологии*. — М.: Медицина, 2001. [Cherkasskij BL. *Rukovodstvo po obshhej jepidemiologii*. Moscow: Medicina, 2001. (In Russ.)]
 19. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. *Новые инфекции: систематизация, проблемы, перспективы*. — Н. Новгород: НГМА, 2012. [Shkarin VV, Kovalishena OV. *Novye infekcii: sistematizacija, problemy, perspektivy*. Nizhnij Novgorod: NGMA; 2012. (In Russ.)]
 20. *Эпидемиология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. Н.И. Брико*. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2023. [Jepidemiologija. Uchebnik dlja studentov medicinskih vuzov. Pod red. NI Briko. Moscow: GEOTAR Media; 2023. (In Russ.)]
 21. Савилов Е.Д. Теоретические аспекты управления инфекционной заболеваемости в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. — 2008. — Т. 28. — № 1. — С. 43–46. [Savilov ED. Teoreticheskie aspekty upravlenija infekcionnoj zaboлеваemosti v uslovijah tehnogenogo zagraznenija okružhajushhej sredy. *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2008;28(1):43–46. (In Russ.)]
 22. Савилов Е.Д. Техногенное загрязнение окружающей среды — новый фактор риска инфекционной патологии // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2011. — Т. 16. — № 2. — С. 4–8. [Savilov ED. Anthropogenic environmental pollution is a new risk factor in infectious pathology. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2011;16(2):4–8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/EID40521>
 23. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Ильина С.В., и др. Техногенное загрязнение окружающей среды и здоровье населения: анализ ситуации и прогноз // *Гигиена и санитария*. — 2016. — Т. 95. — № 6. — С. 507–512. [Savilov ED, Anganova EV, Il'ina SV, et al. Technogenic environmental pollution and the public health: analysis and prognosis. *Gigiena i Sanitarija (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2016;95(6):507–512. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-6-507-512>
 24. Шкарин В.В., Благодравова А.С. *Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций*: монография. — Н. Новгород: НГМА, 2017. [Shkarin VV, Blagodravova AS. *Jepidemiologicheskie osobennosti sochetannyh infekcij*: monografija. Nizhnij Novgorod: NGMA; 2017. (In Russ.)]
 25. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии — новый тренд в исследовании общественного здоровья // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2016. — № 4. — С. 66–75. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. Comorbidity in epidemiology — new trend in public health research. *Komorbidnost' v jepidemiologii — novyj trend v issledovanijah obshhestvennogo zdorov'ja. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016;4:66–75. (In Russ.)]
 26. Яковлев А.А. Концепция интеграционно-конкурентного развития эпидемического процесса // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2006. — № 3. — С. 10–15. [Jakovlev AA. Konceptcija integracionno-konkurentnogo razvitija jepidemicheskogo processa. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2006;3:10–15. (In Russ.)]
 27. Яковлев А.А., Савилов Е.Д. *Проблемные вопросы общей эпидемиологии*. — Новосибирск: Наука, 2015. [Jakovlev AA, Savilov ED. *Problemnye voprosy obshhej jepidemiologii*. Novosibirsk: Nauka; 2015. (In Russ.)]
 28. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2010. — Т. 15. — № 4. — С. 4–10. [Briko NI, Pokrovskij VI. Globalization and an epidemic process. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2010;15(4):4–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/EID40438>
 29. Покровский В.И., Брико Н.И. Инфекционные болезни в эпоху глобализации // *Вестник РАМН*. — 2010. — № 11. — С. 6–11. [Pokrovskij VI, Briko NI. Infectious diseases in the era of globalization. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;11:6–11. (In Russ.)]
 30. *Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней: в 2 т. / под ред. В.И. Покровского*. — М.: Медицина, 1993. — Т. 1. [Rukovodstvo po jepidemiologii infekcionnyh boleznej: v 2 t. Pod red. VI Pokrovskogo. Moscow: Medicina; 1993. T. 1. (In Russ.)]
 31. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., и др. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2011. — Т. 16. — № 1. — С. 4–7. [Pokrovskij VI, Akimkin VG, Briko NI. Nosocomial infections: New vistas in their prevention. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2011;16(1):4–7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/EID40498>
 32. Брико Н.И., Брусина Е.Б. *Стратегические задачи профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи*. Федеральный справочник Здравоохранение России АНО «Центр стратегических программ». — М., 2017. — С. 335–339. [Briko NI, Brusina EB. *Strategicheskie zadachi profilaktiki infekcij, svjazannyh s okazaniem medicinskoj pomoshhi*. Federal'nyj spravochnik Zdravoohranenie Rossii ANO "Centr strategicheskijh program". Moscow; 2017. S. 335–339. (In Russ.)]
 33. Susser M, Susser E. Choosing a Future for Epidemiology: I. Eras and Paradigms. *Am J Pub Health*. 1996;86(5):668–673. doi: <https://doi.org/10.2105/ajph.86.5.668>
 34. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
 35. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., и др. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // *Туберкулез и болезни легких*. — 2018. — Т. 96. — № 2. — С. 5–10. [Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, et al. Impact of HIV Infection on the Intensity of Tuberculosis Epidemics on the Territories of High Risks for Both Infections. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(2):5–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10>
 36. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. — 2019. — Т. 97. — № 5. — С. 43–49. [Shugaeva SN, Savilov ED. Criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(5):43–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48>
 37. Савилов Е.Д. *Общая эпидемиология: курс лекций*. — М.: МИА, 2020. [Savilov ED. *Obshhaja jepidemiologija: Kurs lekciij*. Moscow: MIA, 2020. (In Russ.)]
 38. Савилов Е.Д., Брико Н.И., Колесников С.И. Эпидемиологические аспекты экологических проблем современности // *Гигиена и санитария*. — 2020. — Т. 99. — № 2. — С. 134–139. [Savilov ED, Briko NI, Kolesnikov SI. Epidemiological aspects of environmental problems of the present. *Gigiena i Sanitarija (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020;99(2):134–139. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2019-99-2-134-139>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Nikolay I. Brico, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2, Trubetskaya street, 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** nbrico@mail.ru, **SPIN-код:** 2992-6915, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Савилов Евгений Дмитриевич, д.м.н., профессор [Evgeniy D. Savilov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** savilov47@gmail.com, **SPIN-код:** 1057-7837, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>