

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



4

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 2023 — 1.5 (Q2)
- SJR 2023 — 0,151 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

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

Ответственный секретарь: И.А. Скляник

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина, А.М. Дыгай, В.В. Зверев, К.А. Зыков, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, О.П. Ковтун, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, С.И. Куцев, 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/№4

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 (4)

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

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

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

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

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

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

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

Printed at LLC United Printing Complex

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Т.С. Кролевец, М.А. Ливзан, М.И. Сыровенко
Фиброз печени у больного неалкогольной жировой
болезнью печени: от диагностики к прогнозу

GASTROENTEROLOGY:
CURRENT ISSUES

293 *T.S. Krolevets, M.A. Livzan, M.I. Syrovenko*
Liver Fibrosis in Some Patients with Non-Alcoholic
Fatty Liver Disease: from Diagnosis to Prognosis

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

С.С. Якушин, К.Г. Переверзева
Госпитальная летальность и осложнения
у пациентов в возрасте 75 лет и старше с инфарктом
миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST
электрокардиограммы

CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR
SURGERY: CURRENT ISSUES

301 *S.S. Yakushin, K.G. Pereverzeva*
Hospital Mortality and Complications of Myocardial
Infarction in Patients Aged 75 Years and Older with
Myocardial Infarction with and without ST Segment
Elevation Electrocardiograms

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИ

В.В. Омеляновский, А.О. Рыжов, Ю.А. Ледовских
Анализ рекомендаций по назначению молекулярно-
биологических исследований из российских
и зарубежных клинических рекомендаций по
немелкоклеточному раку легкого

ONCOLOGY:
CURRENT ISSUES

309 *V.V. Omelyanovskiy, A.O. Ryzhov, Yu.A. Ledovskih*
An Analytical Study of the Recommendations
for Molecular Genetic Testing in the Russian
and Foreign Clinical Guidelines for Non-Small Cell
Lung Cancer

291

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Т.А. Морозова
Интраокулярные линзы с расширенной глубиной
фокуса — новая технология коррекции пресбиопии:
обзор

OPHTHALMOLOGY:
CURRENT ISSUES

318 *T.A. Morozova*
Extended Depth-of-Focus is a New Intraocular
Lens Technology in the Treatment of Presbyopia:
Review

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПАТОФИЗИОЛОГИИ

*Н.С. Сергеева, Т.А. Кармакова, В.В. Савчина,
И.И. Алентов, Е.Ю. Карпенко, Н.В. Маршутина,
А.Д. Каприн*
KIM-1 и другие маркеры острого повреждения
почек при цисплатин-индуцированной
нефротоксичности

PATHOPHYSIOLOGY:
CURRENT ISSUES

327 *N.S. Sergeeva, T.A. Karmakova, V.V. Savchina,
I.I. Alentov, E.Yu. Karpenko, N.V. Marshutina,
A.D. Kaprin*
KIM-1 and Other Markers
of Acute Kidney Injury in Cisplatin-Induced
Nephrotoxicity

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
РЕВМАТОЛОГИИ

*А.В. Скворцов, М.А. Литвинова, Л.А. Акулкина,
Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев*
Клинико-рентгенологические варианты поражения
легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах:
ретроспективное исследование

RHEUMATOLOGY:
CURRENT ISSUES

338 *A.V. Skvortsov, M.A. Litvinova, L.A. Akulkina,
N.M. Bulanov, P.I. Novikov, S.V. Moiseev*
Lung Involvement Patterns
in ANCA-Associated Vasculitis:
a Retrospective Study

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ**

В.В. Береговых, В.И. Пантелеев, Н.Л. Шимановский
Полифармакотерапия: использование
искусственного интеллекта для снижения рисков
побочных эффектов лекарственных средств (обзор
литературы)

Е.Д. Савилов, Ю.А. Маркова, Н.Л. Белькова
Фенотипические механизмы устойчивости
био пленок к антибиотикам

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ФИЗИОЛОГИИ**

В.Н. Шабалин
Биологический смысл старения
(теоретический анализ)

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко
Профилактика заболеваний, связанных
с дефицитом йода, — важное звено национальных
проектов, посвященных сохранению здоровья
нации

ЮБИЛЕИ

И.В. Решетов, Н.И. Усольцева, Н.В. Сергеева
К 60-летию академика
РАН Ивана Сократовича Стилиди

И.В. Решетов, Н.И. Усольцева
К 95-летию академика РАН
Николая Романовича Палеева

Н.И. Усольцева, Н.В. Сергеева
К 60-летию академика РАН
Игоря Владимировича Решетова

И.В. Решетов, Н.И. Усольцева
К 85-летию академика РАН
Евгения Ивановича Гусева

**PHARMACOLOGY AND PHARMACY:
CURRENT ISSUES**

346 V.V. Beregovykh, V.I. Panteleev, N.L. Shimanovsky
Polypharmacotherapy:
the Use of Artificial Intelligence
to Reduce Risk of Adverse Drug Reactions
(Review)

353 E.D. Savilov, Y.A. Markova, N.L. Belkova
Phenotypic Mechanisms of Biofilm Resistance
to Antibiotics

**PHYSIOLOGY:
CURRENT ISSUES**

360 V.N. Shabalin
Biological Meaning of Aging
(Theoretical Analysis)

**ENDOCRINOLOGY:
CURRENT ISSUES**

366 E.A. Troshina, G.A. Melnichenko
Prevention of Diseases Associated with Iodine
Deficiency is an Important Link
in National Projects Dedicated to Preserving
the Health of the Nation

ANNIVERSARIES

373 I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva, N.V. Sergeeva
To the 60th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Ivan S. Stilidi

375 I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva
To the 95th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Nikolai R. Paleev

377 N.I. Usoltseva, N.V. Sergeeva
To the 60th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Igor V. Reshetov

379 I.V. Reshetov, N.I. Usoltseva
To the 85th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Evgeny I. Gusev

Т.С. Кролевец^{1, 2}, М.А. Ливзан¹, М.И. Сыровенко^{1, 2}¹Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация²Клинический кардиологический диспансер, Омск, Российская Федерация

Фиброз печени у больного неалкогольной жировой болезнью печени: от диагностики к прогнозу

В данном обзоре приведены современные литературные данные о патогенетических факторах развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и концептуальные представления о его диагностике на современном этапе. Очевидно, что наряду с генетическими и эпигенетическими факторами, гипер- и диспродукция органокинов оказывает влияние на прогрессирование заболевания. Оценка количественного и качественного состава микробиоты, целостности эпителиального кишечного барьера является перспективным направлением изучения проблемы. Неинвазивные патентованные и непатентованные шкалы по оценке риска стеатоза и фиброза, транзистентная эластометрия подходят для рутинной оценки индивидуального риска развития и прогрессирования заболевания. Настоящий научный обзор демонстрирует доказательства необходимости разработки индивидуальных стратегий ведения пациентов с НАЖБП в отношении ее метаболической активности и стадии фиброза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, прогноз, метаболизм, кишечный барьер

Для цитирования: Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И. Фиброз печени у больного неалкогольной жировой болезнью печени: от диагностики к прогнозу. Вестник РАМН. 2024;79(4):293–300. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15829>

293

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на сегодняшний день признается заболеванием с постоянно растущей распространенностью из-за неуклонного роста ее факторов риска и прогрессирования, а именно метаболически активных заболеваний (ожирения, сахарного диабета 2 типа). Фиброз печени как один из шагов развития и прогрессирования болезни одновременно является фактором, который определяет дальнейшую выживаемость пациентов и развитие осложнений, в том числе связанных с патологией сердца, почек, сахарным диабетом. Нам известны алгоритмы диагностики заболевания, его клиничко-биохимической активности и фиброза, но крайне мало информации касательно индивидуальных алгоритмов прогнозирования развития осложнений НАЖБП.

Ведущими экспертами задокументирован факт более широкого понимания НАЖБП на основе не только отсутствия употребления алкоголя, но и взаимосвязи с метаболическим синдромом, что послужило толчком к созданию концепции метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП, metabolic-dysfunction associated fatty liver disease). Таким образом, заболевание приобретает масштаб изучения и наблюдения от гастроэнтеролога и терапевта до врачей других специальностей, что обуславливает актуальность персонификации наблюдения и терапии НАЖБП.

Цель данной публикации — актуализация знаний о НАЖБП и фиброгенезе, а также факторах, которые имеют положительное или отрицательное прогностическое значение в отношении формирования и прогрессирования фиброза.

T.S. Krolevets^{1, 2}, M.A. Livzan¹, M.I. Syrovenko^{1, 2}¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russian Federation

Liver Fibrosis in Some Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: from Diagnosis to Prognosis

The purpose of this publication was to update knowledge about non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and fibrogenesis, as well as factors that have a positive or negative prognostic value in relation to the formation and progression of liver fibrosis. This review article contains the current literature data about pathogenetic factors of the development of liver fibrosis in NAFLD and conceptual ideas about its diagnosis at this moment. Obviously, along with genetic and epigenetic factors, hyper- and disproduction of organokines affect to the progression of the disease. Evaluation of the quantitative and qualitative composition of the microbiota, the integrity of the epithelial intestinal barrier are perceptual fields for research this problem. Non-invasive proprietary and non-proprietary scales for assessing the risk of steatosis and fibrosis, transient elastometry are suitable for routine assessment of individual risk of disease development and progression. This scientific review demonstrates proofs of necessity to develop individual strategies for the management of patients with NAFLD in relation to its metabolic activity and the stage of liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, prognosis, metabolism, intestinal barrier

For citation: Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. Liver Fibrosis in Some Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: from Diagnosis to Prognosis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):293–300. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15829>

Обсуждение

За последние столетия концептуальные представления о НАЖБП изменились от безобидного понятия «жировой гепатоз», впервые выдвинутого в 1836 г. Аддисоном, до понятия неалкогольного стеатогепатита (НАГС; 1986 г., Шеффнер) и в последующем до понимания необходимости индивидуальной стратификации риска больного с НАЖБП исходя из знаний о фенотипах течения заболевания (стеатоза, стеатогепатита) и важности оценки фиброза печени как прогностического фактора неблагоприятного течения заболевания [1]. Последние исследования выживаемости во время последующего наблюдения в зависимости от стадии фиброза, оцененного по баллу APRI (AST to Platelet Ratio Index, отношение АСТ к уровню тромбоцитов), баллу FIB-4 (Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis, индекс оценки фиброза) и гистологически по баллу фиброза NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Fibrosis Score, шкала оценки фиброза печени при НАЖБП), показывают, что для пациентов с НАЖБП характерно снижение общей выживаемости при увеличении стадии фиброза, в том числе от сердечно-сосудистых катастроф [2–4].

Опираясь на согласительные документы и руководства, мы неизменно рассматриваем НАЖБП как «состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя». При этом выделяют несколько типов НАЖБП: простой стеатоз и стеатогепатит (НАСГ) [5]. Подчеркивается частое сочетание данного заболевания с метаболическим синдромом [6]. Ключевым моментом является факт накопления липидов в гепатоцитах, что может быть и при других состояниях (воздействии алкоголя, вирусной инфекции). Неслучайно недавнее консенсусное мнение экспертов рассмотрело возможность принятия общей дефиниции «стеатотическая болезнь печени», характеризующей универсальный процесс накопления липидов в гепатоците, скорость и прогрессирование которого до стеатогепатита будет зависеть от ведущих патогенетических факторов и/или их сочетания [7].

Актуальность данной проблемы обусловлена постоянно растущей распространенностью патологии. Мировые эпидемиологические исследования по результатам оценки 245 исследований с участием 5 399 254 человек оценили совокупную глобальную распространенность НАЖБП в 29,8%. Южная Америка и Северная Америка имеют самую высокую распространенность НАЖБП — соответственно 35,7 и 35,3%. С 1991 по 2019 г. анализ тенденций показал, что заболеваемость НАЖБП увеличилась с 21,9 до 37,3% (годовой рост на 0,7%; $p < 0,0001$), при этом в Южной Америке наблюдались самые быстрые изменения — 2,7% в год, за ней следует Европа — 1,1%. Ожирение и сахарный диабет признаны ведущими факторами риска развития НАЖБП, с чем может быть ассоциирован рост случаев заболевания [8]. В России в среднем распространенность НАЖБП по результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) составляет 31,8% по индексу FLI среди населения трудоспособного возраста [9]. Ранее проведенное исследование DIREG2 в 2015 г. показало, что распространенность НАЖБП среди российских пациентов составила 37,3%, что на 10% больше, чем 7 лет до этого (DIREG1) [10].

Патогенетические механизмы неблагоприятного течения заболевания

Несомненно, НАЖБП ассоциирована с ожирением и избыточной массой тела, анализ которых традиционно основывается на рутинном подсчете индекса массы тела (ИМТ) [11, 12]. Однако исследования демонстрируют, что до 25% пациентов с НАЖБП имеют нормальную массу тела и вместе с тем более худшую выживаемость, а лица с ожирением, напротив, могут иметь лучший прогноз. Данный феномен получил название «парадокс ожирения». Согласно новой парадигме, наблюдается переход оценки ожирения на основе ИМТ («ИМТ-ориентированный подход») к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний («подход, ориентированный на осложнения»), каковыми могут быть НАЖБП, сахарный диабет 2 типа, саркопения, высокий кардиоваскулярный риск и пр. [13]. В связи с этим на современном этапе представляется актуальным выделение метаболически здоровых и нездоровых фенотипов, имеющих и не имеющих избыток массы тела. Исследователи из разных стран отмечают высокие показатели смертности среди пациентов с НАЖБП без ожирения. В частности, показатели смертности от всех причин, ассоциированных с осложнениями заболевания и сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела составили, по данным исследований, соответственно 12,1; 4,1 и 4 на 1000 человеко-лет, соответствующие показатели среди пациентов с НАЖБП с ожирением — 7,5; 2,4 и 2,4 [14].

Различные прогнозы течения заболевания у пациентов с разной массой тела прежде всего могут быть ассоциированы с генетическими факторами наряду с факторами питания и низкой физической активностью. Так, полиморфизм гена адипонутрина *PNPLA3/148M (rs738409)*, способствующий изменению липидного катаболизма и снижению синтеза фосфолипидов, в частности фосфатидилхолина, и, как следствие, мешающий утилизации липидов из гепатоцитов, описан исследователями с негативной стороны в отношении развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [15]. Однако более крупные обзоры и метаанализы демонстрируют, что при своей неблагоприятности по развитию гепатоцеллюлярной карциномы полиморфизмы, участвующие в выработке в печени богатых триглицеридами липопротеинов (TM6SF2 и *PNPLA3*), не влияют на смертность пациентов с НАЖБП от жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время генетические факторы, лежащие в основе формирования инсулинорезистентности, ассоциированы с увеличением риска последствий [16].

Также изменения в прогнозе течения НАЖБП среди пациентов с разной массой тела медицинская общественность связывает с метаболической и системной активностью висцеральной жировой ткани. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что адипокины, в частности лептин, адипонектин, могут оказывать негативное или благоприятное влияние на развитие НАЖБП за счет соответственно увеличения или снижения инсулинорезистентности, стеатоза печени, воспаления и фиброза [16]. Метаболические изменения увеличивают риск развития стеатоза печени даже в посттрансплантационном периоде лечения НАЖБП, что было продемонстрировано в метаанализе с включением 40 исследований (6979 пациентов) [17]. Распространенность

стеатоза печени после трансплантации составила 39,76%. Ресидивирующий стеатоз был в 5 раз более вероятен, чем стеатоз *de novo* (ОШ: 5,38 (2,69–10,76)). Метаболические нарушения выступали более сильными факторами риска у реципиентов после трансплантации (ожирение и метаболический синдром) по сравнению с реципиентами до трансплантации, за исключением сахарного диабета, который удваивал риск в обоих случаях (сахарный диабет: до трансплантации — ОШ: 2,06 (1,58–2,68); после трансплантации — ОШ: 2,12 (1,73–2,59)).

Лептин, самый подробно изученный член семейства адипокинов, играет ключевую роль в регуляции аппетита и массы тела, усиливая анорексигенные нейропептиды и подавляя орексигенные факторы в центральной нервной системе [18]. Учитывая, что при нормальной работе гормона предполагается нарастание насыщения после приема пищи и повышение постпрандиального уровня глюкозы, то на первый взгляд лептин действует как «антистеатозный» гормон, предотвращая накопление липидов в гепатоцитах, однако резистентность к лептину может привести к неспособности лептина уменьшать стеатоз печени. Кроме того, высокие уровни лептина в плазме ассоциированы с развитием НАСГ и фиброза [19]. Напротив, сообщалось, что адипонектин обратно коррелирует с ожирением и играет определяющую роль в повышении чувствительности к инсулину [20]. Адипонектин снижает выработку воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , посредством модуляции передачи сигналов толл-подобного рецептора 4 (TLR4). Было описано, что благодаря усилению полезных эффектов адипонектина при развитии НАЖБП этот адипокин обладает антифибротическими эффектами, предотвращая профиброгенную передачу сигналов лептином [21].

Интересны данные в отношении патогенетически ассоциированных с НАЖБП патологий и их влияния на развитие и прогрессирование заболевания и фиброза печени. В частности, взаимосвязь между НАЖБП и желчнокаменной болезнью (ЖКБ) двунаправленная. Имеются исследования, показывающие, что НАЖБП можно рассматривать фактором риска ЖКБ, течение который ухудшается с формированием фиброза печени и увеличением активности заболевания (стеатогепатит) [22]. Интересными представляются результаты исследований о том, что пациенты с ЖКБ как в стадии формирования и наличия конкрементов, так и в постхолецистэктомическом периоде могут демонстрировать дополнительные кардиоваскулярные риски, что ассоциировано с повышенной общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [23]. При этом у пациентов после холецистэктомии как метода лечения ЖКБ рост сердечно-сосудистых заболеваний, равно как и прогрессирующих стадий фиброза печени, был статистически значимо выше, что говорит о том, что холецистэктомия имеет негативный прогностический потенциал по формированию высокого метаболического риска у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ. Гиперлептинемия и лептинорезистентность патогенетически связана с увеличением кардиоваскулярного риска у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ, особенно после холецистэктомии [24, 25].

Гиперлептинемия действительно ассоциирована с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [26], потому что у данного гормона имеются эффекты по формированию атеросклеротических бляшек и потенцированию их нестабильности из-за влияния на свертываемость крови, гиперагрегацию тромбоцитов. Вместе

с тем есть данные о том, что лептин влияет на секрецию холестерина желчи и, как следствие, на образование холестериновых камней в желчном пузыре у людей [27]. А в экспериментальных исследованиях на мышах продемонстрировано влияние лептина на моторику желудочно-кишечного тракта через холецистокинин, который, как известно, оказывает расслабляющий эффект на сфинктер Одди и увеличивает ток желчи [28]. Таким образом, гиперлептинемия и лептинорезистентность могут рассматриваться в качестве механизма коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ.

Фенотип заболевания в отношении определения прогноза течения НАЖБП и риска смертности

Известно, что для НАЖБП характерно отсутствие симптомов, поэтому наиболее часто в практике врач сталкивается с проблемой обнаружения изменений в биохимическом исследовании или признаками «жирового гепатоза» при ультразвуковом обследовании во время диспансеризации. Зачастую пациенты обращаются к врачу по поводу жалоб, обусловленных как раз сопутствующими метаболически активными заболеваниями и/или состояниями (артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом, полиарталгиями). Это обуславливает использование для оценки риска развития стеатоза шкал (индекс стеатоза (St-index), FLI (Fatty Liver Index), индекс и инсулинорезистентности НОМА-IR) показателей объема талии, веса, ИМТ, уровня глюкозы и инсулина [5, 6]. При этом отсутствует прямая взаимосвязь между интенсивностью предъявляемых жалоб и изменений результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Стеатоз печени как самостоятельный фенотип течения заболевания, с одной стороны, относится к доброкачественному состоянию, но с другой — является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Наличие воспаления (НАСГ), безусловно, говорит о более высоком риске прогрессирования заболевания (цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома) и коморбидности. По данным исследований, НАСГ развивается при наблюдении через 3,7 года [29]. Имеются данные о том, что среди 411 пациентов с НАЖБП у лиц со стеатозом гистологически подтвержденную прогрессию в виде фиброза наблюдали через 14,3 года, тогда как среди пациентов с НАСГ срок прогрессирования сократился вдвое и составил 7,1 года [30]. Однако по современным представлениям, где развитие НАСГ уже не расценивается как «следующий шаг» в развитии заболевания после стеатоза, а признается возможность непрерывного системного воспаления, риск развития прогрессирующего фиброза и цирроза возможен уже со стадии наличия жировых отложений в гепатоцитах, а у 1 из 50 пациентов — риск быстрого перехода в гепатокарциному [31]. В недавнем метаанализе с включением 54 исследований с участием 26 738 пациентов была проанализирована скорость прогрессии и регрессии НАЖБП. НАСГ развился у 31% пациентов через 4,7 года, тогда как у 29% пациентов наступило разрешение НАСГ в среднем через 3,5 года. Время до достижения фиброза, оцениваемого в исследованиях неинвазивно, составило 9,9; 10,3; 13,3 и 22,2 года соответственно для стадий фиброза F0, F1, F2 и F3. Время до регрессии на первую стадию составило 21,3; 12,5; 20,4 и 40,0 года соответственно для F4, F3, F2 и F1. Анализ

демонстрирует, что прогрессирование до НАСГ наступает быстрее, чем регресс от него, была оценена скорость прогрессирования фиброза и выяснено, что у пациентов с выраженным фиброзом вероятность регрессии в более низкую стадию выше, чем возможность полной регрессии [32].

НАСГ в рутинной практике выявляют по изменению биохимических показателей: повышению активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, возможно, активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы. Соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) в среднем составляет 0,9 и не превышает 1,3. Цитолиз описан практически у всех больных НАСГ. Чаще активность АЛТ выше, нежели АСТ. При этом нет прямой корреляционной взаимосвязи повышения трансаминаз и увеличения выраженности стеатоза или фиброза, также как и нормальные показатели биохимии не могут говорить об отсутствии изменений в печени или отсутствии НАЖБП. Более того, пониженный уровень АЛТ в сыворотке крови в сочетании с высоким ИМТ может свидетельствовать о вероятном наличии тяжелого фиброза при НАСГ. Таким образом, на сегодняшний день не существует подтвержденного биомаркера воспаления печени и нет молекул-кандидатов для неинвазивной оценки разрешения НАСГ, поэтому биопсия печени, не рекомендованная для рутинной оценки стеатоза, остается эталоном для оценки наличия и/или разрешения НАСГ и фиброза и должна использоваться для этих целей [33].

Практикующему врачу необходимо помнить, однако, что биопсия печени — инвазивная процедура, которая в 30% случаев может сопровождаться болевым синдромом и требует стационарного наблюдения из-за частого развития кровотечений после процедуры. Также имеет значение малый размер образца при биопсии, особенно в отношении оценки фиброза печени, что может искажать полученные морфологические результаты и требовать высокой квалификации патологоанатома. Исследования оценивают, что правильный диагноз при биопсии печени имеет место лишь в 65% случаев анализа биоптата размером 15 мм и в 75% — размером 25 мм. Существуют данные, что при анализе биоптата из левой и правой долей печени различия в стадии фиброза встречались в 30% случаев. Более того, при биопсии фиброз не визуализируется в 10–30% случаев [34].

В связи с вышеизложенным приобретает особое значение применение неинвазивных биомаркеров прогноза фиброза печени у пациентов с НАЖБП, которые бывают прямыми и косвенными. Прямые биомаркеры представляют собой молекулы и вещества, образованные стеллатными клетками или участвующие в регуляции фиброгенеза (гиалуроновая кислота, коллагены, аминотерминальный фрагмент проколлагена III, матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы). Непрямые маркеры фиброза — это молекулы, которые напрямую могут быть не связаны с образованием фиброзной ткани, но являются ферментами, высвобождаемыми в кровь из-за воспалительного процесса в печени, в частности аминотрансферазы (АЛТ и АСТ), молекулы, синтезируемые печенью, например аполипопротеин A1, альфа-2-макроглобулин, ферритин, гаптоглобин, факторы свертывания, холестерин и билирубин, а также маркеры патологий, которые возникают при повреждении функции печени, например инсулинорезистентность. Предложены разные расчетные прогностические индексы для оценки вероятности и стадии фиброза при его наличии: APRI, ELF, NAFLD Fibrosis Score, FIB-4, FibroFast, FibroIndex, FibroMeter, FPI, Hepascore

и др. Большинство из них относят к непатентованным методам оценки, которые, с одной стороны, имеют хорошую воспроизводимость, высокую доступность, низкую цену или находятся в свободном доступе, а также хорошо валидизированы, а с другой — неспецифичны, возможны ложноположительные результаты FIB4 и NFS у пациентов старше 65 лет. Вместе с тем среди данных тестов российские согласительные документы также рекомендуют использовать NFS и FIB4 как наиболее простые в применении, бесплатные, основанные на рутинных маркерах и при этом сохраняющие наибольшую диагностическую точность [5]. Более высокой эффективностью обладают патентованные тесты (Фибротест, ФиброМакс и СтеатоСкрин), но их использование ограничивают высокая стоимость и низкая доступность. И все же имеющиеся Европейские рекомендации по использованию неинвазивных методов оценки при заболеваниях печени и российские согласительные документы ориентируют нас использовать у пациентов с НАЖБП следующие параметры: для исключения выраженного фиброза в клинической практике — показатели эластомерии < 8 кПа, запатентованных тестов ELF < 9,8, или FibroMeter < 0,45, или FibroTest® < 0,48 и непатентованных FIB-4 < 1,3 или NFS < -1,455.

Из инструментальных методов исследования фиброза печени транзитная эластография — широко используемый метод оценки ввиду удобства и неинвазивности. При этом MPT-эластометрия является наиболее точным неинвазивным методом определения стадии фиброза печени, однако не рекомендуется в качестве неинвазивных тестов первого ряда, учитывая стоимость и ограниченную доступность.

Рассмотренные сывороточные тесты (APRI, FIB-4, NFS, ELF) и транзитную эластомерию также можно использовать для стратификации риска исходов, связанных с печенью, при НАЖБП. Повторная оценка неинвазивных тестов может применяться для уточнения стратификации риска событий, связанных с печенью, у пациентов с НАЖБП/НАСГ. Несмотря на отсутствие доказательств относительно оптимальных временных рамок между последующей оценкой, кажется разумным повторять тесты каждые 3 года у пациентов с ранней стадией и каждый год у пациентов с поздней стадией НАЖБП [5, 33].

Основываясь на рассмотренных выше механизмах формирования и прогрессирования НАЖБП и имеющихся моделях расчета фиброза, мы предложили свой вариант оценки прогноза фиброза печени. Результаты наших исследований на кафедре факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ среди пациентов с НАЖБП показали, что абдоминальный тип ожирения сочетался с высокими стадиями фиброза печени. Наиболее информативными признаками в формировании фиброза различных стадий определены следующие: уровень гликемии натощак; дислипидемия (увеличение холестерина липопротеинов низкой плотности); показатели биохимической активности заболевания (подъем печеночных аланин- и аспартатаминотрансфераз — АЛТ и АСТ) [35]. Мы установили, что лептинорезистентность характерна для пациентов с НАЖБП. Различные варианты лептинорезистентности (по изменению уровня лептина и/или его растворимых рецепторов в сыворотке крови) в сравнении с инсулинорезистентностью являются основополагающими в определении групп риска по прогрессированию фиброза печени при НАЖБП. В регрессионной модели нами была разработана формула для расчета

индивидуального риска прогрессирования фиброза печени для пациентов с НАЖБП. Показателями, отражающими наибольшее негативное влияние в отношении риска формирования прогрессирующих стадий фиброза, явились активность заболевания (НАСГ) в анамнезе, объем талии, уровни лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови. При оценке воспроизводимости модели на малой группе пациентов ($n = 35$), отобранных случайным образом, модель в 80% случаев прогнозировала прогрессию фиброза [36].

Роль кишечного барьера как патогенетического звена НАЖБП

Интересной и перспективной для исследований является оценка количественного и качественного состава микробиоты, ее метаболической активности, а также факторов эпителиальной защиты кишечника (белки плотных контактов) как патогенетических звеньев при НАЖБП. Изменение выделения некоторых веществ, в частности фактора адипоцитов, индуцированного голоданием (FIAF, также известный как ангиопоэтин-подобный белок 4), который ингибирует липопротеинлипазу, может быть связано с изменением микробного разнообразия. Возникшее в результате снижение экспрессии FIAF логично увеличивает липогенез [37]. Преобладание той или иной микробной картины у пациентов с различной патологией может обуславливать более тяжелое течение заболевания. Например, преобладание бугират-продуцирующих микроорганизмов у пациентов с сахарным диабетом ассоциировано с влиянием на продукцию и выделение глюкагонподобного пептида 1 (ГЛП-1) [38]. Продукты метаболизма бактерий, а именно негазообразные короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA-Short-chain fatty acids, ацетат), также рассматриваются в качестве таргетных мишеней патогенетического воздействия при НАЖБП для редукции фиброза или стеатогепатита. Наиболее специфичным и перспективным для научных изысканий представляется кишечный микробный метаболизм холина до триметиламина, который в печени трансформируется до триметиламин-N-оксида. Сывороточные уровни триметиламин-N-оксида были ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [39].

Доказательства повреждения интестинального барьера и повышенной кишечной проницаемости для пациентов с НАЖБП в клинических исследованиях представлены крайне скудно, особенно в отношении оценки прогрессии фиброгенеза. Однако некоторые из них показывают повышенную проницаемость кишечника при НАЖБП в сравнении с пациентами с целиакией. Безусловно, самая высокая доля наличия «дырявого кишечника» была описана при целиакии, но при НАЖБП также имелись статистически значимые изменения в сравнении со здоровыми испытуемыми. В данном случае оценка проводилась с маннитолом и лактулозой. В этой же работе исследователи увидели и описали повышенную экспрессию ZO-1 в цитоплазме ворсинчатого эпителия двенадцатиперстной кишки [40]. Другие исследователи измеряли уровень зонулина в сыворотке крови и пришли к выводу, что увеличение его количества в целом характерно для лиц с метаболическим синдромом. Это может быть объяснено происхождением зонулина как острофазового белка, предшественника гаптоглобина. При наличии воспаления низкой

силы, как при метаболических нарушениях, повышение подобных белков логично, но, к сожалению, неспецифично для связанных с метаболическим синдромом состояний [41]. Снижение кишечных белков (зонулина-1, окклюдина, клаудина-1 и клаудина-4) в биоптатах из повздошной кишки и более выраженное воспаление с фиброзом по результатам гистологической оценки биоптатов печени наблюдались у людей, страдающих ожирением, по сравнению с худыми людьми, что продемонстрировали ученые из Китая [42].

Подобную оценку экспрессии белков плотных контактов наряду с оценкой системного воспаления (сывороточные уровни ФНО, интерлейкина-1) среди пациентов с НАЖБП, алкогольным поражением печени и здоровыми людьми провели ученые из Индии. Установлено, что экспрессия зонулина-1 и клаудина-3 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки в криптах была самой низкой при НАЖБП, что достигало статистической значимости. Оценка подобной экспрессии в ворсинках эпителия двенадцатиперстной кишки также была ниже по сравнению со здоровыми, но не всегда достигала статистической значимости. Авторы делают вывод о вкладе целостности эпителия в повышение проницаемости кишечника при НАЖБП [43].

По результатам наших исследований среди 216 пациентов с НАЖБП мужского пола (133 человека; 61,6%; средний возраст — 46 лет (41–57)) по результатам транзитной эластометрии у 75 (34,7%) пациентов не выявлен фиброз печени, у 85 (39,4%) пациентов он соответствовал первой стадии, у 44 (20,4%) — второй и у 12 (5,6%) пациентов — третьей. Мы использовали исследование уровня зонулина в кале методом ИФА, что оказалось удобным и воспроизводимым. Преимуществом подобного исследования также является его неинвазивность. В пилотном исследовании уровень зонулина в кале для пациентов с НАЖБП оказался значительно выше в сравнении со здоровым контролем ($268,9 \pm 157,2$ нг/мл у пациентов с НАЖБП и 61 ± 46 нг/мл у здоровых). У пациентов с фиброзом печени выявлены статистически значимо более высокие значения зонулина в кале в сравнении с пациентами с НАЖБП без фиброза ($300,6 \pm 193,8$ нг/мл в сравнении с $224,5 \pm 73,4$ нг/мл; t -знач. = $-1,29$; $p \leq 0,01$). Таким образом, можно говорить о наличии ассоциации повышенного уровня зонулина с формированием и прогрессированием фиброза печени при НАЖБП [44].

Заключение

Литературные данные, а также собственные результаты исследований демонстрируют мультифакториальный патогенез НАЖБП. При ведении пациентов с данным заболеванием следует помнить, что фиброз печени — прогностически неблагоприятное изменение, увеличивающее риск прогрессирования заболевания в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному и, кроме того, риск смерти от крупных кардиоваскулярных событий. Необходимо обратить внимание на такие факторы формирования и прогрессирования НАЖБП и фиброза, как питание, абдоминальное ожирение, сахарный диабет и инсулинорезистентность, гипер- и диспродукция органических, в частности адипокинов (лептин, адипонектин). Неинвазивные патентованные и непатентованные шкалы по оценке риска стеатоза (St-index) и фиброза (FIB-4, NFS, ELF, Фибротест),

транзиентная эластометрия подходят для рутинной оценки индивидуального риска развития и прогрессирования заболевания. Оценка количественного и качественного состава микробиоты, целостности эпителиального кишечного барьера — перспективное направление стратификации риска НАЖБП, которое в настоящий момент требует детального изучения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда № 22-75-00014 (соглашение № 22-75-00014 от 27 июля 2022 г.), <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>

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

Участие авторов. Т.С. Кролевец — поисково-аналитическая работа, написание основного раздела статьи, одобрение направления рукописи на публикацию; М.А. Ливзан — анализ и систематизация информации, поисково-аналитическая работа, формирование концепции статьи, написание введения и заключения, одобрение направления рукописи на публикацию; М.И. Сыровенко — анализ и систематизация информации, написание основного раздела статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2017;1(5):421–428. doi: <https://doi.org/10.1002/hep4.1054>
2. Peleg N, Sneh Arbib O, Issachar A, et al. Noninvasive scoring systems predict hepatic and extra-hepatic cancers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202393. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202393>
3. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557–1565. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29085>
4. Тимакова А.Ю., Скирденко Ю.П., Ливзан М.А., и др. Кардиоваскулярная коморбидность при неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — № 10. — С. 88–95. [Timakova AYU, Skirdenko YuP, Livzan MA, et al. Cardiovascular comorbidity in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;10:88–95. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-88-95>
5. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями // *Терапевтический архив*. — 2022. — Т. 94. — № 2. — С. 216–253. [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>
6. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 26. — № 2. — С. 24–42. [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov CS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
7. Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease — стеатозная болезнь печени — международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2023. — Т. 216. — № 8. — С. 24–26. [Lazebnik LB. Steatotic liver disease — an international interpretation of the concept an “umbrella” for all diseases of the hepatic parenchyma. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 24–26. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26>
8. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2809–2817.e28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>
9. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 9. — С. 3356. [Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the working-age population: association with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (data from ESSE-RF-2) *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022; 21(9):3356. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>
10. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2016. — Т. 25. — № 6. — С. 31–41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients in the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;25(6):31–41. (In Russ.)]
11. World Health Organization — WHO (2017). Obesity and overweight. Controlling the global obesity epidemic. Available from: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en> (accessed: 12.10.2017).
12. Festi D, Colecchia A, Sacco T, et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004;5(1):27–42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2004.00126.x>
13. Самородская И.В. Новая парадигма ожирения // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — № 5. — С. 43–48. [Samorodskaya IV. The new paradigm of obesity. *Problemy Endokrinologii*. 2014;60(5):43–48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460543-48>
14. Chan WK. Comparison between obese and non-obese nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S58–S67. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0350>
15. Macaluso FS, Maida M, Petta S. Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive

- review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(39):11088–11111. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11088>
16. Francisco V, Sanz MJ, Real JT, et al. Adipokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Are We on the Road toward New Biomarkers and Therapeutic Targets? *Biology (Basel)*. 2022;11(8):1237. doi: <https://doi.org/10.3390/biology11081237>
 17. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol*. 2018;9:640. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00640>
 18. Hejllova I, Honsova E, Sticova E, et al. Prevalence and risk factors of steatosis after liver transplantation and patient outcomes. *Liver Transpl*. 2016;22(5):644–655. doi: <https://doi.org/10.1002/lt.24393>
 19. Jiménez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, et al. Role of Leptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2021;9(7):762. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070762>
 20. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med*. 2020;11:136. doi: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20
 21. Heydari M, Cornide-Petronio ME, Jiménez-Castro MB, et al. Data on Adiponectin from 2010 to 2020: Therapeutic Target and Prognostic Factor for Liver Diseases? *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5242. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21155242>
 22. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(8):2389–2396. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4125-2>
 23. Chen Y, Wu S, Tian Y. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiologic clues to biochemical mechanisms. *Lab Invest*. 2018;98(1):7–14. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.95>
 24. Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Крелевец Т.С. Клинические проявления коморбидного течения желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — № 8. — С. 29–36. [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS. Clinical features of the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(8):29–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.08.000764>
 25. Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Крелевец Т.С., и др. Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии // *Медицинский алфавит*. — 2020. — Т. 1. — № 30. — С. 11–17. [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS, et al. Decision support system for predicting metabolic risks in patients with comorbid non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease after cholecystectomy. *Medical Alphabet*. 2020;1(30):11–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-11-17>
 26. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — № 1. — С. 128–133. [Akhmedov VA, Gaus OV. Involvement of the hepatobiliary system and pancreas in obesity. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(1):128–133. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891128-133>
 27. Méndez-Sánchez N, Ponciano-Rodríguez G, Chavez-Tapia N, et al. Effects of leptin on biliary lipids: potential consequences for gallstone formation and therapy in obesity. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5(2):203–208. doi: <https://doi.org/10.2174/1568008054064896>
 28. Saraç S, Atamer A, Atamer Y, et al. Leptin levels and lipoprotein profiles in patients with cholelithiasis. *J Int Med Res*. 2015;43(3):385–392. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060514561134>
 29. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2013;59(3):550–556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.027>
 30. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–54.e1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
 31. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263–8276. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>
 32. Le P, Payne JY, Zhang L, et al. Disease State Transition Probabilities Across the Spectrum of NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Paired Biopsy or Imaging Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(5):1154–1168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.07.033>
 33. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659–689. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>
 34. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449–1457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.022>
 35. Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Крелевец Т.С. и др. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 12. — С. 62–68. [Livzan MA, Akhmedov VA, Krolevets TS, et al. The informative value of noninvasive liver fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(12):62–68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881262-68>
 36. Крелевец Т.С., Ливзан М.А., Чебаненко Е.В., и др. Прогностическая модель неинвазивной оценки формирования и прогрессирования фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Современные проблемы науки и образования*. — 2018. — № 3. [Krolevec TS, Livzan MA, Chebanenko EV, i dr. Prognosticheskaya model' neinvazivnoj ocenki formirovaniya i progressirovaniya fibroza pecheni u pacientov s nealkogol'noj zhirovoj bolezny'yu pecheni. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;3. (In Russ.)]. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27713> (accessed: 31.05.2023)
 37. Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15718–15723. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
 38. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11450>
 39. Ding L, Chang M, Guo Y, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):286. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0939-6>
 40. Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877–1887. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22848>
 41. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):582. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18030582>
 42. Cho YE, Kim DK, Seo W, et al. Fructose Promotes Leaky Gut, Endotoxemia, and Liver Fibrosis Through Ethanol-Inducible Cytochrome P450-2E1-Mediated Oxidative

- and Nitrate Stress. *Hepatology*. 2021;73(6):2180–2195. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.30652>
43. Kaushal K, Agarwal S, Sharma S, et al. Demonstration of Gut-Barrier Dysfunction in Early Stages of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Proof-Of-Concept Study. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(4):1102–1113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.01.006>
44. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И. Фиброз печени при неалкогольной жировой болезни печени: роль адипокинов и неинвазивной оценки состояния кишечного барьера // *Доказательная гастроэнтерология*. — 2023. — Т. 12. — № 2. — С. 51–59. [Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: the role of adipokines and noninvasive assessment of the intestinal barrier. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2023;12(2):51–59. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231202151>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент [*Tatyana S. Krolevets*, MD, PhD, Assistant Professor]; **адрес:** 644050, Омская область, д. Давыдовка, ул. Молодежная, д. 11 [**address:** 11 Molodezhnaya str., Davydovka village, 644050, Omsk region, Russia]; **e-mail:** mts-8-90@mail.ru, **SPIN-код:** 8043-5634, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор [*Maria A. Livzan*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** mlivzan@yandex.ru, **SPIN-код:** 1961-4082, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Сыровенко Мария Ильинична, врач-гастроэнтеролог, аспирант [*Maria I. Syrovenko*, MD, PhD Student]; **e-mail:** mariapli@yandex.ru, **SPIN-код:** 6428-7270, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6300-367X>

С.С. Якушин, К.Г. Переверзева

Рязанский государственный медицинский университет,
Рязань, Российская Федерация

Госпитальная летальность и осложнения у пациентов в возрасте 75 лет и старше с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST электрокардиограммы

Обоснование. В настоящее время данные о госпитальной летальности и частоте развития осложнений инфаркта миокарда у пациентов 75 лет и старше при остром инфаркте миокарда с подъемом (ИМнST) и без подъема (ИМбпST) сегмента ST электрокардиограммы неоднозначны, и для их уточнения необходимы новые, тщательно спланированные ретро- и проспективные исследования. **Цель исследования** — сравнить госпитальную летальность и частоту развития осложнений инфаркта миокарда у пациентов, госпитализированных в региональный сосудистый центр с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с ИМнST и ИМбпST, в возрасте ≥ 75 лет. **Методы.** Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 293 последовательно включенных пациентов в возрасте ≥ 75 лет, госпитализированных в региональный сосудистый центр с возможностью проведения ЧКВ в связи с ИМнST и ИМбпST с 1 января 2020 по 31 декабря 2021 г. Учитывая наличие статистически значимых различий сравниваемых групп (ИМнST и ИМбпST) по клинико-анамнестическим данным, была выполнена псевдорандомизация методом propensity score matching (PSM) по всем изучаемым клинико-анамнестическим данным и проведенному лечению, в результате которой получились две группы по 78 пациентов в каждой. **Результаты.** Частота развития осложнений инфаркта миокарда среди пациентов с ИМнST и ИМбпST до PSM различна. Впервые возникшая фибрилляция предсердий встречалась у пациентов с ИМнST по сравнению с пациентами с ИМбпST статистически значимо чаще — соответственно в 26,4 и 16,0% случаев ($p = 0,034$). Атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени осложняли течение инфаркта миокарда у 14,4% пациентов с ИМнST и 5,0% ИМбпST ($p = 0,011$). После PSM частота всех развившихся осложнений среди пациентов с ИМнST и ИМбпST статистически значимых различий не имела. Частота летальных исходов до PSM статистически значимо не различалась. После PSM частота летальных исходов также осталась сопоставимой: при ИМнST — 28,2%; при ИМбпST — 15,4% ($p = 0,131$). **Заключение.** Данное исследование продемонстрировало отсутствие статистически значимой разницы в показателях госпитальной летальности и развитии осложнений инфаркта миокарда в сопоставимых группах пациентов в возрасте 75 лет и старше с ИМнST и ИМбпST после уравнивания групп с использованием метода псевдорандомизации, что, возможно, связано с ретроспективным характером исследования и небольшим размером выборки пациентов. Для уточнения полученных данных необходимо проведение проспективного исследования аналогичного дизайна с рандомизацией пациентов на этапе включения.

Ключевые слова: госпитальная летальность, острый коронарный синдром, 75 лет и старше, псевдорандомизация

Для цитирования: Якушин С.С., Переверзева К.Г. Госпитальная летальность и осложнения у пациентов в возрасте 75 лет и старше с инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Вестник РАМН. 2024;79(4):301–308. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17935>

Обоснование

Наиболее опасной формой ишемической болезни сердца является острый инфаркт миокарда, который исходно клинически манифестирует острым коронарным синдромом с подъемом (ОКСпST) и без подъема (ОКСбпST) сегмента ST электрокардиограммы. В Российской Федерации на протяжении 2016–2021 гг. зарегистрирована более высокая госпитальная летальность у пациентов при ОКСпST, чем у пациентов при ОКСбпST, — соответственно 13,6–14,7% (min–max) и 2,7–4,0% (min–max) [1, 2]. Такие показатели летальности при ОКСпST и ОКСбпST обуславливают то, что в реальной клинической практике ОКСбпST зачастую воспринимается как более легкий тип инфаркта миокарда, по крайней мере на госпитальном этапе, при котором чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) можно отсрочить [3].

Особенно такой подход распространен при ведении пациентов с ОКСбпST пожилого и старческого возраста. Он находит свое подкрепление в том, что «несмотря на получаемую пользу от ЧКВ, тактика ведения пациентов с ИМбпST пожилого и старческого возраста до сих пор остается дискуссионной ввиду отсутствия обширной

доказательной базы» [3], так как число пациентов 60 лет и старше составляет не более 20% общего числа исследуемых в рандомизированных клинических исследованиях острого коронарного синдрома [5], а число пациентов 75 лет и старше — лишь 9% [6]. Следовательно, выбор тактики лечения зависит от множества факторов, прежде всего наличия сопутствующих заболеваний [4, 7], более молодого возраста (внутри когорты 60 лет и старше) и даже меньшей частоты сердечных сокращений при поступлении [7].

Вместе с тем значительное число работ свидетельствует о том, что отдаленный прогноз при ОКСпST и ОКСбпST, как минимум, сопоставим [8, 9], а возможно, при ОКСбпST он даже хуже, чем при ОКСпST [10–12]. Работ, посвященных сравнению краткосрочного прогноза при ИМнST и ИМбпST, значительно меньше [13–15], а изучением прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста при ИМнST и ИМбпST занимались только отдельные авторы [16, 17]. В частности, в работе S.S. Chang et al. [17] было показано, что среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет с острым инфарктом миокарда, перенесших реваскуляризацию, не наблюдалось различий в показателях сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех

причин во время госпитализации или при 3-летнем наблюдении. В группе без реваскуляризации у пациентов с ИМбпST риск смерти от всех причин во время госпитализации и при 3-летнем наблюдении по сравнению с пациентами с ИМпST был выше. Однако после многофакторных корректировок при ИМбпST риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в стационаре был ниже, чем при ИМпST, в группе без реваскуляризации [17].

Таким образом, данные о госпитальной летальности и частоте развития осложнений инфаркта миокарда у пациентов 75 лет и старше при ИМпST и ИМбпST неоднозначны, и для их уточнения необходимы новые, тщательно спланированные ретро- и проспективные исследования.

Цель работы — сравнить госпитальную летальность и частоту развития осложнений инфаркта миокарда у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар с возможностью проведения ЧКВ, с ИМпST и ИМбпST в возрасте ≥ 75 лет.

Методы

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 293 последовательно включенных пациентов в возрасте ≥ 75 лет, госпитализированных в региональный сосудистый центр с возможностью проведения ЧКВ в связи с инфарктом миокарда с 1 января 2020 по 31 декабря 2021 г. Размер выборки предварительно не рассчитывался, так как данное исследование регистровое, включение в него сплошное. Среди включенных пациентов у 174 был ИМпST, у 119 — ИМбпST. Диагноз «инфаркт миокарда»

был установлен в соответствии с Четвертым универсальным определением инфаркта миокарда (2018) [18]. Критериев исключения в данном исследовании не предусмотрено.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 6 декабря 2021 г.).

Отдельная форма информированного согласия для участия в исследовании не подписывалась, считалось достаточным подписания формы информированного согласия на обследование и лечение в условиях клинического лечебно-профилактического учреждения. Источником информации являлись медицинские карты стационарных пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.6 (разработчик — ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics v. 26 (разработчик — IBM Corporation, США).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных до-

302

S.S. Yakushin, K.G. Pereverzeva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Hospital Mortality and Complications of Myocardial Infarction in Patients Aged 75 Years and Older with Myocardial Infarction with and without ST Segment Elevation Electrocardiograms

Background. Currently, data on hospital mortality and the frequency of complications of myocardial infarction in patients aged 75 and older with myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) and without ST-segment elevation (NSTEMI) are inconclusive. New carefully planned retrospective and prospective studies are needed to clarify them. **Aims** — to compare hospital mortality and the frequency of myocardial infarction complications among patients admitted to a cardiology ward with the possibility of percutaneous coronary intervention, with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in patients ≥ 75 years of age. **Methods.** A retrospective analysis of medical records of 437 consecutively enrolled patients aged ≥ 75 years, hospitalized in a cardiology department due to myocardial infarction during 2020–2021, was conducted. This section of the study included patients with STEMI (174 patients) and NSTEMI (119 patients). Considering the presence of statistically significant differences between the compared groups (STEMI and NSTEMI) based on clinical and anamnestic data, pseudo-randomization was performed using propensity score matching (PSM) based on all studied clinical and anamnestic data and the administered treatment, resulting in two groups of 78 patients each. **Results.** The frequency of myocardial infarction complications differed between patients with STEMI and NSTEMI before PSM. Atrial fibrillation occurred significantly more often in patients with STEMI compared to those with NSTEMI: in 26.4 and 16.0% of cases, respectively ($p = 0.034$). Atrioventricular blocks of 2–3rd degree complicated the course of myocardial infarction in 14.4% of patients with STEMI and 5.0% of those with NSTEMI ($p = 0.011$). After PSM, the frequency of all developed complications among patients with STEMI and NSTEMI didn't show statistically significant differences. The incidence of deaths before PSM didn't differ statistically significantly. After PSM, the death rate also remained comparable: at STEMI 28.2% and at NSTEMI 15.4% ($p = 0.131$). **Conclusions.** This study demonstrated no statistically significant difference in hospital mortality rates and the development of myocardial infarction complications in comparable groups of patients with STEMI and NSTEMI after balancing the groups using the “pseudo-randomization” method among individuals aged 75 years and older, this may be due to the retrospective nature of the study and the small sample of patients. To further clarify the obtained data, prospective research of similar design with patient randomization at the inclusion stage is required.

Keywords: hospital mortality, acute coronary syndrome, 75 years and older, pseudo-randomization

For citation: Yakushin SS, Pereverzeva KG. Hospital Mortality and Complications of Myocardial Infarction in Patients Aged 75 Years and Older with Myocardial Infarction with and without ST Segment Elevation Electrocardiograms. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(4):301–308. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17935>

лей выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного двухстороннего критерия Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Учитывая наличие статистически значимых различий сравниваемых групп (ИМпСТ и ИМбпСТ) по клинико-анамнестическим данным и проведенному лечению, была выполнена псевдорандомизация методом propensity score matching (PSM) по следующим показателям, перечисленным в табл. 1: возраст, пол, индекс массы тела, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, в том числе инфаркта миокарда, и ЧКВ, хронической сердечной недостаточности, а также гипертонической болезни, сахарного диабета и хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы, анемии, инсульта, онкологических заболеваний в анамнезе, COVID-19 в текущую госпитализацию, локализация и глубина инфаркта миокарда, случаи рецидива инфаркта миокарда, частота проведенных ЧКВ и/или тромболитической терапии, а также случаи отказа от их проведения и лекарственной терапии препаратами, улучшающими прогноз.

В результате PSM были сформированы две группы по 78 пациентов в каждой.

Результаты

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов обеих групп до проведения PSM представлены в табл. 1. Медиана времени наступления летального исхода для пациентов с ИМпСТ составила 1 (0; 2) день, для пациентов с ИМбпСТ — 2 (0,8; 5,5) дня ($p = 0,018$). Медиана длительности нахождения в стационаре для всех включенных пациентов с ИМпСТ составила 12 (6; 15) дней, для пациентов с ИМбпСТ — 13 (9; 15,5) дней ($p = 0,084$).

После PSM группы были сопоставимы по всем анализируемым параметрам (табл. 2) и по частоте назначения основных групп лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у пациентов после инфаркта миокарда (табл. 3).

Частота развития осложнений инфаркта миокарда среди пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ до PSM представлена в табл. 4, из которой видно, что впервые возникшая фибрилляция предсердий и атриовентрикулярные блокады 2–3-й степени среди пациентов с ИМпСТ по сравнению с пациентами с ИМбпСТ встречались статистически значимо чаще.

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов обеих групп до уравнивания групп с использованием метода псевдорандомизации

Показатель	ИМпСТ ($n = 174$)	ИМбпСТ ($n = 119$)	p
Возраст, лет, $Me (Q_1; Q_3)$	81,0 (79,0; 85,0)	82,0 (79,0; 85,0)	0,362
ИМТ, $кг/м^2 (SD)$	27,8 (5,73)	27,3 (4,97)	0,440
Пол, женский, $n (%)$	122 (70,1)	84 (70,6)	0,931
ИБС в анамнезе, $n (%)$	114 (65,5)	102 (85,7)	$< 0,001^*$
ИМ в анамнезе, $n (%)$	52 (29,9)	67 (56,3)	$< 0,001^*$
ЧКВ анамнезе, $n (%)$	14 (8,0)	14 (11,8)	0,288
Гипертоническая болезнь, $n (%)$	163 (93,7)	119 (100,0)	0,004*
ХСН в анамнезе, $n (%)$	154 (88,5)	116 (97,5)	0,005*
ХБП, $n (%)$	19 (10,9)	26 (21,8)	0,011*
Сахарный диабет, $n (%)$	50 (28,7)	41 (34,5)	0,299
ХОБЛ, $n (%)$	3 (1,7)	5 (4,2)	0,277
Бронхиальная астма, $n (%)$	5 (2,9)	4 (3,4)	1,000
Анемия в диагнозе, $n (%)$	21 (12,1)	23 (19,3)	0,088
Инсульт в анамнезе, $n (%)$	26 (14,9)	18 (15,1)	0,966
Онкозаболевание, $n (%)$	11 (6,3)	10 (8,4)	0,498
COVID-19 в текущую госпитализацию, $n (%)$	16 (9,2)	10 (8,4)	0,815
Локализация			
Передний ИМ, $n (%)$	84 (48,3)	60 (50,4)	0,718
Нижний ИМ, $n (%)$	79 (45,4)	48 (40,3)	0,390
Q-ИМ, $n (%)$	134 (77,0)	44 (37,0)	$< 0,001^*$
не-Q-ИМ, $n (%)$	17 (9,8)	40 (33,6)	$< 0,001^*$
Рецидив ИМ, $n (%)$	13 (7,5)	5 (4,2)	0,252
ЧКВ и/или ТЛТ, $n (%)$	126 (72,4)	42 (35,3)	$< 0,001^*$
Без вмешательства, $n (%)$	48 (27,6)	77 (64,7)	$< 0,001^*$

* Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ТЛТ — тромболитическая терапия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2. Основные клинико-anamнестические характеристики пациентов обеих групп после уравнивания групп с использованием метода псевдорандомизации

Показатель	ИМнST (n = 78)	ИМбнST (n = 78)	p
Возраст, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃)	81 (78; 86)	82 (78; 85)	0,644
ИМТ, кг/м ² (SD)	28 (6)	27 (6)	0,810
Пол, женский, n (%)	51 (65,4)	54 (69,2)	0,609
ИБС в анамнезе, n (%)	63 (80,8)	66 (84,6)	0,525
ИМ в анамнезе, n (%)	34 (43,6)	42 (53,8)	0,200
ЧКВ анамнезе, n (%)	12 (15,4)	9 (11,5)	0,521
Гипертоническая болезнь, n (%)	77 (98,7)	78 (100,0)	1,000
ХСН в анамнезе, n (%)	74 (94,9)	75 (96,2)	1,000
ХБП, n (%)	11 (14,1)	7 (9,0)	0,453
Сахарный диабет, n (%)	29 (37,2)	31 (39,7)	0,742
ХОБЛ, n (%)	0 (0,0)	4 (5,1)	0,120
Бронхиальная астма, n (%)	2 (2,6)	4 (5,1)	0,681
Анемия в диагнозе, n (%)	10 (12,8)	10 (12,8)	1,000
Инсульт в анамнезе, n (%)	13 (16,7)	12 (15,4)	0,827
Онкозаболевание, n (%)	4 (5,1)	5 (6,4)	1,000
COVID-19 в текущую госпитализацию, n (%)	8 (10,3)	7 (9,0)	1,000
Локализация			
Передний ИМ, n (%)	33 (42,3)	33 (42,3)	1,000
Нижний ИМ, n (%)	40 (51,3)	41 (52,6)	1,000
Q-ИМ, n (%)	42 (53,8)	42 (53,8)	1,000
не-Q-ИМ, n (%)	64 (82,1)	54 (69,2)	0,062
Рецидив ИМ, n (%)	6 (7,7)	4 (5,1)	0,746
ЧКВ и/или ТЛТ, n (%)	40 (51,3)	35 (44,9)	0,423
Без вмешательства, n (%)	38 (48,7)	43 (55,1)	0,214

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ТЛТ — тромболитическая терапия; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3. Основные группы лекарственных препаратов, назначенные пациентам обеих групп, после уравнивания групп с использованием метода псевдорандомизации, n (%)

Показатель	ИМнST (n = 78)	ИМбнST (n = 78)	p
ИАПФ	62 (79,5)	65 (83,3)	0,537
БРА	4 (5,1)	1 (1,3)	0,367
БАБ	54 (69,2)	59 (75,6)	0,370
Статины	69 (88,5)	73 (93,6)	0,402
Тикагрелор	8 (10,3)	5 (6,4)	0,564
Клопидогрел	65 (83,3)	71 (91,0)	0,151
Аспирин	62 (79,5)	63 (80,8)	0,841
Двойная антиагрегантная терапия	62 (79,5)	63 (80,8)	0,482
АМКР	27 (34,6)	30 (38,5)	0,618

Примечание. ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II; БАБ — бета-адреноблокаторы; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Таблица 4. Частота развития осложнений ИМ в обеих группах до уравнивания групп с использованием метода псевдорандомизации, *n* (%)

Показатель	ИМнСТ (<i>n</i> = 174)	ИМбпСТ (<i>n</i> = 119)	<i>p</i>
Killip I	67 (38,5)	51 (42,9)	0,289
Killip II	70 (40,2)	43 (36,1)	0,541
Killip III	11 (6,3)	13 (10,9)	0,193
Кардиогенный шок	26 (14,9)	12 (10,1)	0,288
Отек легких, в том числе у лиц с кардиогенным шоком	25 (14,4)	20 (16,8)	0,570
Фибрилляция желудочков	7 (4,0)	2 (1,7)	0,319
Желудочковая тахикардия	5 (2,9)	3 (2,5)	1,000
Желудочковая экстрасистолия	13 (7,5)	10 (8,4)	0,771
Наджелудочковая тахикардия	2 (1,1)	1 (0,8)	1,000
Наджелудочковая экстрасистолия	15 (8,6)	6 (5,0)	0,243
Фибрилляция предсердий (впервые)	46 (26,4)	19 (16,0)	0,034*
АВ блокады 2–3-й степени	25 (14,4)	6 (5,0)	0,011*
АВ блокады 2–3-й степени, потребовавшие временной электрокардиостимуляции	11 (6,3)	2 (1,7)	0,082
Блокада левой ножки пучка Гиса	12 (6,9)	10 (8,4)	0,631
Блокада правой ножки пучка Гиса	17 (9,8)	12 (10,1)	0,930
Тромбоз стента	3 (1,7)	2 (1,7)	1,000
Летальный исход	42 (24,1)	20 (16,8)	0,131

* Различия считались значимыми при *p* < 0,05.
Примечание. АВ блокады — атриовентрикулярные блокады.

После PSM частота всех развившихся осложнений среди пациентов с ИМнСТ и ИМбпСТ статистически значимых различий не имела (табл. 5).
Частота летальных исходов до PSM в обеих группах была сопоставима: при ИМнСТ — 24,1%; при ИМбпСТ — 16,8% (*p* = 0,131). После PSM частота летальных исходов также осталась сопоставимой: при ИМнСТ — 28,2%; при ИМбпСТ — 15,4% (*p* = 0,131).

Обсуждение

Традиционно считается, что ОКСпСТ связан с более высокими показателями летальности по сравнению с ОКСбпСТ в острой фазе, возможно, из-за большей частоты механических осложнений, кардиогенного шока и тромбоза стента при ОКСпСТ [19, 20], но данные последних исследований не подтверждают такие пред-

Таблица 5. Частота развития осложнений ИМ в обеих группах после уравнивания групп с использованием метода псевдорандомизации, *n* (%)

Показатель	ИМнСТ (<i>n</i> = 78)	ИМбпСТ (<i>n</i> = 78)	<i>p</i>
Killip I	29 (37,2)	39 (50,0)	0,160
Killip II	29 (37,2)	28 (35,9)	
Killip III	6 (7,7)	5 (6,4)	
Кардиогенный шок	14 (17,9)	6 (7,7)	
Отек легких, в том числе у лиц с кардиогенным шоком	13 (16,7)	9 (11,5)	0,357
Фибрилляция желудочков	2 (2,6)	2 (2,6)	1,000
Желудочковая тахикардия	3 (3,8)	3 (3,8)	1,000
Желудочковая экстрасистолия	4 (5,1)	6 (7,7)	0,746
Фибрилляция предсердий (впервые)	4 (5,1)	3 (3,8)	1,000
Наджелудочковая тахикардия	0 (0,0)	1 (1,3)	1,000
Наджелудочковая экстрасистолия	4 (5,1)	3 (3,8)	1,000
АВ блокады 2–3-й степени	10 (12,8)	5 (6,4)	0,277
АВ блокады 2–3-й степени, потребовавшие временной электрокардиостимуляции	4 (5,1)	1 (1,3)	0,367
Блокада левой ножки пучка Гиса	7 (9,0)	7 (9,0)	1,000
Блокада правой ножки пучка Гиса	5 (6,4)	11 (14,1)	1,000
Тромбоз стента	0 (0,0)	1 (1,3)	1,000
Летальный исход	22 (28,2)	12 (15,4)	0,052

Примечание. АВ блокады — атриовентрикулярные блокады.

ставления [17], свидетельствуя о том, что в настоящее время частота развития кардиогенного шока у пациентов с ОКСпСТ снижается [19], а частота механических осложнений при остром коронарном синдроме любого типа низка и не имеет существенных различий при ОКСпСТ и ОКСбпСТ [20]. Наше исследование показало, что в сопоставимых по клинко-демографическим и анамнестическим данным группам пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ, с одинаковой частотой подвергнутых ЧКВ, при условии назначения им аналогичной по составу лекарственной терапии, улучшающей прогноз при инфаркте миокарда, частота осложнений инфаркта миокарда статистически значимо не отличается. Частота летального исхода также сопоставима: при ИМпСТ — 28,2% и при ИМбпСТ — 15,4% ($p = 0,052$). Вместе с тем с учетом полученного пограничного значения $p = 0,052$ есть основания полагать, что увеличение числа включенных пациентов в данное или аналогичное ретроспективное исследование или проведение проспективного исследования аналогичного дизайна с рандомизацией пациентов на этапе включения, возможно, позволят получить статистически значимые различия, подтверждающие более высокую летальность пациентов с ИМпСТ по сравнению с пациентами с ИМбпСТ в сопоставимых группах. Необходимо отметить, что до PSM частота летальных исходов также была сопоставима: 24,1% — при ИМпСТ и 16,8% — при ИМбпСТ, но значение p было большим — $p = 0,131$.

Отсутствие решающей роли типа острого коронарного синдрома в наступлении летального исхода во время госпитализации по поводу индексного инфаркта миокарда у лиц старческого возраста было показано и другими авторами [15, 17]. Вместе с тем в ходе подобных работ при одинаковой летальности в связи с общими причинами между пациентами с ИМпСТ и ИМбпСТ при ОКСпСТ выявляются статистически значимые более высокие показатели госпитальной летальности в связи с сердечно-сосудистыми причинами [17]. Необходимо отметить, что ввиду ретроспективного характера данной работы показатель госпитальной летальности в связи с сердечно-сосудистыми причинами не анализировался.

Результаты ряда других исследований краткосрочной смертности от инфаркта миокарда отличаются от полученных нами данных и свидетельствуют о том, что прогноз при ИМпСТ хуже, чем при ИМбпСТ [21].

Интересен тот факт, что в нашем исследовании, в отличие от подобных ранее проведенных исследований, группы пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ исходно не отличались по возрасту и полу (возможно, в связи с тем, что в данном исследовании был применен более жесткий критерий по отношению к возрасту 75 лет и старше, в аналогичных — 18 лет и старше, в субанализах к ним — ≥ 65 лет) [10, 14, 15]. Вместе с тем среди пациентов с ИМбпСТ исходно было большее число пациентов с ИБС и ЧКВ в анамнезе, такая же закономерность отмечена и другими исследователями [10, 14, 15].

Возможной причиной сопоставимой летальности и сопоставимой частоты развития осложнений у пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ в нашем исследовании является несоответствие изменений электрокардиограммы ангиографической картине поражения коронарных артерий. В частности, у некоторых пациентов при отсутствии типичного подъема сегмента ST электрокардиограммы присутствует полная окклюзия коронарной артерии, что возможно, например, при синдроме Аслангера, который возникает при сочетании нижнего инфаркта миокарда и критической ишемии другой локализации, чаще

всего при поражении огибающей артерии или правой коронарной артерии, а также многососудистом поражении коронарных артерий [22], признаке южно-африканского флага, который свидетельствует о развитии высокого бокового инфаркта миокарда вследствие окклюзии огибающей артерии, диагональной ветви передней межжелудочковой артерии или интермедиарной артерии [23] или критический ее стеноз, например, при синдроме Велленса [24]. В таких случаях пациентам оказывается помощь в соответствии с Клиническими рекомендациями по ОКСбпСТ [25], что приводит к значимой задержке реваскуляризации миокарда.

Вместе с тем у отдельных пациентов наличие подъема сегмента ST не служит проявлением полной окклюзии коронарной артерии, а может свидетельствовать о наличии у пациента гипертрофии левого желудочка, аневризмы левого желудочка, являться проявлением полной блокады левой ножки пучка Гиса в отсутствие инфаркта миокарда. При этом зачастую провести дифференциальную диагностику таких состояний у пациентов старческого возраста затруднительно ввиду атипичности болевого синдрома или полного его отсутствия, сложностей со сбором анамнестических данных, когнитивных нарушений и т.д.

Еще одна возможная причина сопоставимой летальности и сопоставимой частоты развития осложнений у пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ, с одинаковой частотой подвергнутых ЧКВ, является время проведения ЧКВ: пациенты с ОКСпСТ подвергаются вмешательству в первые 2 ч от момента поступления (или в первые 24 ч после тромболитической терапии, но в этом случае пациенту уже проведена реперфузия), а пациенты с ОКСбпСТ — в первые 2–72 ч (с учетом того, что в силу возраста у большинства из них определяется более 140 баллов по шкале GRACE, — в первые 24 ч). Такое отсроченное вмешательство обуславливает больший процент некроза миокарда и ухудшает краткосрочный прогноз [26].

Ограничения исследования

Исследование носило ретроспективный характер; диагноз ИМпСТ и ИМбпСТ устанавливался лечащим врачом в момент поступления и в ходе исследования не верифицировался. В ходе исследования не оценивались данные об образе жизни, длительности и площади ишемии, не анализировался тип инфаркта миокарда.

Заключение

Данное исследование продемонстрировало отсутствие статистически значимой разницы в показателях госпитальной летальности и развитии осложнений инфаркта миокарда методом псевдорандомизации в сопоставимых группах пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ в возрасте 75 лет и старше, что, возможно, связано с ретроспективным характером исследования и небольшой выборкой пациентов. Для уточнения полученных данных необходимо проведение проспективного исследования аналогичного дизайна с рандомизацией пациентов на этапе включения.

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.С. Якушин — дизайн исследования, итоговая редакция рукописи, подготовка рукописи к печати; К.Г. Переверзева — статистическая обработка, на-

писание текста статьи. Все авторы прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность Т.М. Кулешовой и И.Е. Тишкиной за помощь в сборе материала, а также Айюб Гленза за помощь с переводом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Олейник Б.А., Стародубов В.И., Евдаков В.А., и др. Ассоциации показателей летальности и доступности скорой и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи при остром коронарном синдроме в Российской Федерации // *Российский кардиологический журнал*. — 2023. — Т. 28. — № 9. — С. 27–34. [Oleynik BA, Starodubov VI, Evdakov VA, et al. Association of mortality rates and availability of emergency and specialized, including high-tech, medical services for acute coronary syndrome in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):27–34. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5514>
2. Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В. Смертность от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от типа реперфузионной терапии (данные Рязанской области, 2018–2020 гг.) // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. — 2020. — Т. 28. — № 4. — С. 479–487. [Parshikova EN, Filippov EV. Mortality from all causes in patients with myocardial infarction with elevation of ST segment depending on the type of reperfusion therapy (data of Ryazan region, 2018–2020). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):479–487. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284479-487>
3. Содномова Л.Б., Занданов А.О., Шпак И.А., и др. Госпитальные и отдаленные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // *Современные проблемы науки и образования*. — 2019. — № 6. [Sodnomova LB, Zandanov AO, Shpak IA, et al. Hospital and long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;6. (In Russ.)] Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29370> (accessed: 22.01.2024).
4. Зайнобидинов Ш.Ш., Хелимский Д.А., Баранов А.А., и др. Особенности ведения пожилых пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST: анализ факторов риска, диагностика и тактика лечения // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2023. — Т. 38. — № 2. — С. 98–103. [Zaynobidinov ShSh, Khelinskii DA, Baranov AA, et al. Features of the management of elderly patients with non ST segment elevation myocardial infarction: analysis of risk factors, diagnosis and treatment strategy. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):98–103. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-98-103>
5. Cockburn J, Hildick-Smith D, Trivedi U, et al. Coronary revascularisation in the elderly. *Heart*. 2017;103(4):316–324. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-98-103>
6. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286(6):708–713. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.286.6.708>
7. Negers A, Boddart J, Mora L, et al. Determinants of invasive strategy in elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(7):465–472. doi: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.07.001>
8. Зыков М.В. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома в сочетании с почечной дисфункцией и различной стратегией лечения (обзор литературы) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2015. — № 3. — С. 68–78. [Zykov MV. The course and risk stratification of acute coronary syndrome in conjunction with renal dysfunction and various treatment strategies. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;3:68–78. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2015-3-68-78>
9. Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Толмачева А.А., и др. Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — № 10. — С. 18–21. [Lozhkina NG, Khasanova MKh, Tolmacheva AA, et al. The influence of factors on five-year outcomes after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;10:18–21. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-18-21>
10. Allen LA, O'Donnell CJ, Camargo CA Jr, et al. Comparison of long-term mortality across the spectrum of acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2006;151(5):1065–1071. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.05.019>
11. Ren L, Ye H, Wang P, et al. Comparison of long-term mortality of acute ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):5588–5592.
12. Goldberg RJ, Currie K, White K, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2004;93(3):288–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.006>
13. Nikus KC, Eskola MJ, Virtanen VK, et al. Mortality of patients with acute coronary syndromes still remains high: a follow-up study of 1188 consecutive patients admitted to a university hospital. *Ann Med*. 2007;39(1):63–71. doi: <https://doi.org/10.1080/08037060600997534>
14. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Outcome after percutaneous coronary intervention for different indications: long-term results from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *EuroIntervention*. 2016;12(3):303–311. doi: https://doi.org/10.4244/EIJY15M10_07
15. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 Year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J*. 2007;28(12):1409–1417. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm031>
16. Suzuki M, Nishihira K, Takegami M, et al. Clinical profiles and outcomes in the treatment of acute myocardial infarction in Japan of aging society. *Heart Vessels*. 2020;35(12):1681–1688. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01654-5>
17. Chang SS, Lu CR, Chen KW, et al. Prognosis between ST-Elevation and Non-ST-elevation Myocardial Infarction in Older Adult Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:749072. doi: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.749072>
18. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018) // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — № 3. — С. 107–138. [Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;3:107–138. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-107-138>

19. Aissaoui N, Puymirat E, Delmas C, et al. Trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):664–672. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf.1750>
20. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, et al. Temporal trends and outcomes of mechanical complications in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(18):1825–1836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.039>
21. Yılmaz S, Adalı MK, Kılıç O, et al. Predictors of in-hospital mortality in very elderly patients presenting with acute coronary syndrome: A single-center study. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(1):38–44. doi: <https://doi.org/10.5543/tda.2018.68792>
22. Aslanger E, Yıldırım Türk Ö, Şimşek B, et al. A new electrocardiographic pattern indicating inferior myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2020;61:41–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.04.008>
23. Littmann L. South African flag sign: a teaching tool for easier ECG recognition of high lateral infarct. *Am J Emerg Med*. 2016;34(1):107–109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.10.022>
24. Переверзева К.Г., Дубова Н.В., Бирюков С.А., и др. Синдром Велленса в клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2023. — Т. 19. — № 4. — С. 367–374. [Pereverzeva KG, Dubova NV, Biryukov SA, et al. Wellens' syndrome in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):367–374. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2927>
25. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — № 4. — С. 149–202. [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>
26. Бойцов С.А., Алесян Б.Г., Шахнович Р.М., и др. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2023. — Т. 18. — № 6. — С. 703–709. [Boytssov SA, Alekyan BG, Shakhnovich RM, et al. What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(6):703–709. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-12-14>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор [Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor]; адрес: 390026, Рязань, ул. Стройкова, д. 96 [address: 96 Stroykova str., 390026, Ryazan, Russia]; e-mail: ssyakushin@yandex.ru, SPIN-код: 7726-7198, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>

Переверзева Кристина Геннадьевна, д.м.н., доцент [Kristina G. Pereverzeva, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: pereverzevakg@gmail.com, SPIN-код: 4995-1465, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6141-8994>

В.В. Омеляновский^{1, 2, 3, 4},
А.О. Рыжов⁵, Ю.А. Ледовских^{1, 2}

¹Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Российская Федерация

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

³Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Российская Федерация

⁴Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация

⁵Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Анализ рекомендаций по назначению молекулярно-биологических исследований из российских и зарубежных клинических рекомендаций по немелкоклеточному раку легкого

Обоснование. Генетические исследования играют важную роль в оказании медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями. Назначение ряда прецизионных лекарственных препаратов требует проведения сопутствующего диагностического тестирования. В свою очередь, клинические рекомендации (КР) позволяют ускорить внедрение доказавших свою эффективность клинических вмешательств, в том числе молекулярно-биологических исследований, в повседневную практику. **Цель исследования** — проведение анализа и сравнение рекомендаций по назначению молекулярно-биологических исследований на примере немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) среди российских и зарубежных КР. **Методы.** В исследование были включены КР, размещенные в Рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России, Европейского общества медицинской онкологии, Американского общества клинической онкологии, Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений. Из отобранных КР извлекались тезисы о назначении исследований с целью определения сенсбилизирующих мутаций в генах при НМРЛ, а также информация о методах проведения исследований. **Результаты.** В результате был получен перечень генов, рекомендуемых для проведения исследований при НМРЛ: EGFR, BRAF, ALK, ROS1, NTRK, ERBB2, MET, RET, KRAS. Во всех включенных в исследование КР, за исключением Рубрикатора КР Минздрава России, перечень рекомендованных для исследования генов был одинаковым. Рекомендации к назначению исследований для определения вариантов генов в рамках КР одной ассоциации, как правило, имели одинаковый уровень научной обоснованности. При этом для некоторых генов уровень научной обоснованности различался между ассоциациями. Не во всех проанализированных КР были описаны методы проведения исследований. Анализ рекомендуемых методов проведения исследований показал, что значительную долю исследований следует проводить с применением NGS, в том числе с использованием NGS-панелей. **Заключение.** Результаты проведенного анализа демонстрируют разницу в подходах между иностранными и российскими КР к назначению исследований и методам их проведения. В настоящее время основные рекомендуемые к исследованию гены — EGFR, BRAF, ALK, ROS1, ERBB2, MET, RET, а исследования, как правило, проводятся уже при метастатическом НМРЛ. NGS-исследования, в том числе NGS-панели, являются важной технологией при оказании медицинской помощи пациентам с НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, клинические рекомендации, молекулярно-биологические исследования, секвенирование нового поколения

Для цитирования: Омеляновский В.В., Рыжов А.О., Ледовских Ю.А. Анализ рекомендаций по назначению молекулярно-биологических исследований из российских и зарубежных клинических рекомендаций по немелкоклеточному раку легкого. Вестник РАМН. 2024;79(4):309–317. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17892>

Обоснование

Клинические рекомендации (КР) обладают значительным влиянием на повседневную практику врачей во многих странах мира [1], позволяя им получать информацию о научно обоснованных методах диагностики и лечения и упрощая принятие решений при выборе тактики лечения [2]. В зависимости от страны подходы к разработке КР разнятся, что отчасти обусловлено их нормативно-правовым статусом.

В настоящее время онкология — активно развивающееся направление медицины. В последние годы наиболее интенсивно формируется прецизионная медицина, основанная на знаниях о генетическом и белковом профиле

пациентов и их родственников. Назначение ряда прецизионных лекарственных препаратов (таргетной терапии) требует предварительного проведения молекулярно-биологических исследований — сопутствующего диагностического теста (companion diagnostic test), так как наличие патологических вариантов определенных генов выступает предиктором ответа на эту таргетную терапию [2, 3].

Самостоятельное распространение достижений онкологии в повседневную медицину может занять значительное время [4]. КР позволяют ускорить внедрение доказавших свою эффективность клинических вмешательств в повседневную практику [5, 6], а применение генетических исследований — упростить принятие решений о выборе тактики терапии [6].

Накопление значительного количества информации, связанной с прецизионной медициной, создает проблему обоснованности доказательств, полученных из опубликованных научных статей. Кроме того, выбор теста для сопутствующей диагностики обусловлен различными факторами, например наличием рекомендаций об использовании этих тестов либо статуса регистрации как сопутствующего диагностического теста для конкретного лекарственного препарата [7–9]. С учетом роста потребности медицинского сообщества в разработке КР, отвечающих на актуальные вопросы, и значительного количества несистематизированной информации в онкологии многие медицинские сообщества создали стандарты разработки КР, которые зачастую значительно могут различаться между собой [10].

КР по онкологическим заболеваниям активно актуализируются как в Российской Федерации, так и в зарубежных странах. Внедрение тезисов-рекомендаций о молекулярно-генетических исследованиях в КР является важным шагом в направлении улучшения диагностики и лечения злокачественных новообразований [11].

Цель исследования — проанализировать рекомендации по назначению молекулярно-биологических исследований, включенные в российские и зарубежные КР, на примере немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Методы

Для анализа информации о рекомендациях по назначению молекулярно-биологических исследований у па-

циентов с НМРЛ проанализированы следующие электронные ресурсы:

- Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России (Рубрикатор);
- сайт Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO);
- сайт Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO);
- сайт Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN).

Выбор указанных зарубежных онкологических ассоциаций для анализа обусловлен тем, что при разработке российских КР наиболее часто приводятся ссылки на КР именно этих организаций.

На первом этапе исследования был проведен анализ назначения исследований, направленных на выявление сенсбилизирующих мутаций в генах, из тезисов-рекомендаций либо из текста самих КР в случае, если эта информация однозначно интерпретировалась как рекомендация.

При проведении данного исследования анализировались следующие данные:

- перечень генов, рекомендуемых для исследования;
- описание популяции пациентов, для которых рекомендуется определение сенсбилизирующих мутаций генов, и стадия распространенности онкологического заболевания;
- научная обоснованность рекомендации.

На втором этапе исследования проанализирована информация о собственно технологиях, используемых для проведения исследований.

V.V. Omelyanovskiy^{1, 2, 3, 4}, A.O. Ryzhov⁵, Yu.A. Ledovskikh^{1, 2}

¹Center for Expertise and Quality Control of Medical Care, Moscow, Russian Federation

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

³Financial Research Institute, Moscow, Russian Federation

⁴N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

An Analytical Study of the Recommendations for Molecular Genetic Testing in the Russian and Foreign Clinical Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer

Background. Molecular genetic tests play an important role in the care of patients with cancer. Prescribing a number of precision medicines requires concomitant diagnostic testing. Clinical guidelines accelerate implementation of approved clinical interventions, including molecular genetic testing. **Aims** — to analyze and compare recommendations for ordering molecular genetic testing in non-small cell lung cancer (NSCLC) between Russian and foreign guidelines. **Methods.** The study included guidelines published in the Rubricator of Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russia, the European Society of Medical Oncology, the American Society of Clinical Oncology and the National Network of Multidisciplinary Oncological Institutions. Recommendations for genetic testing to identify sensitizing mutations in genes in NSCLC and information on study methods were extracted from the selected guidelines. **Results.** This resulted in a list of genes recommended for testing in NSCLC: EGFR, BRAF, ALK, ROS1, NTRK, ERBB2, MET, RET, KRAS. The list of genes recommended for testing was the same in all included guidelines, except the Rubricator guideline. Recommendations for assigning tests to identify gene variants within guidelines for the same association tended to have the same level of evidence. However, for some genes, the level of evidence differed between associations. We found that not all guidelines describe research methods. An analysis of the recommended testing methods has shown that a significant proportion of studies are recommended to be conducted using next-generation sequencing, including using genetic panels. **Conclusions.** The results of the analysis show the differences between foreign and Russian guidelines in the approaches to prescribing molecular genetic testing and methods of performing it. Currently, EGFR, BRAF, ALK, ROS1, ERBB2, MET, RET are the main genes recommended for testing, and studies are usually performed in metastatic NSCLC. A significant proportion of studies are recommended to use NGS, including the use of genetic panels.

Keywords: non-small-cell lung carcinoma, mutation, biomarkers, high-throughput nucleotide sequencing

For citation: Omelyanovskiy VV, Ryzhov AO, Ledovskikh YuA. An Analytical Study of the Recommendations for Molecular Genetic Testing in the Russian and Foreign Clinical Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(4):309–317. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17892>

Дополнительно были проанализированы методические рекомендации по назначению или проведению исследований. Из методических рекомендаций извлечены методы проведения исследований для соответствующих генов.

Результаты

На 25 апреля 2023 г. рекомендации по назначению исследований, направленных на определение вариантов генов у пациентов с НМРЛ, содержали 10 КР, из которых в Рубрикаторе была 1 КР [14], на сайте ESMO — 3 [15–17], на сайте ASCO — 5 [18–22], на сайте NCCN — 1 [23]. При сравнении методических рекомендаций с соответствующими КР были выделены три публикации, позволяющие дополнить пропущенные данные: две для ESMO (методические рекомендации о назначении NGS пациентам с метастатическим раком [5], инструмент для ранжирования сенсibilизирующих вариантов генов для назначения таргетной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями [12]) и одна для ASCO (рекомендации о назначении исследований с целью отбора пациентов с раком легкого для проведения терапии ингибиторами [13]).

На первом этапе исследования при анализе данных из найденных КР был сформирован перечень рекомендуемых к исследованию генов при НМРЛ, включающий *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *NTRK*, *ERBB2*, *MET*, *RET*, *KRAS*, а также определению одного комплексного молекулярного маркера — мутационной опухолевой нагрузки (tumor mutational burden, TMB) (табл. 1). Как видно из данных табл. 1, перечень рекомендуемых к исследованию генов различается в зависимости от ассоциации разработчиков КР. В частности, в Рубрикаторе отсутствуют рекомендации по назначению исследований для определения вариантов генов *NTRK* и *KRAS* [14]. Однако подобные рекомендации представлены у ассоциаций ASCO, ESMO, NCCN [13, 17, 21–23]. Обратная ситуация имеется с TMB — КР в Рубрикаторе единственная, где имеется рекомендация по назначению этого исследования для его определения [14]. Кроме того, согласно КР NCCN, определение TMB не рекомендуется [23], а в ASCO и ESMO отсутствуют рекомендации за или против проведения исследований для определения TMB.

Анализ описания популяций пациентов, для которых рекомендовано определение сенсibilизирующих мутаций, показал, что описания в КР различались по ширине популяции, к которой рассматривается вмешательство. В КР, размещенных в Рубрикаторе, популяция, которой рекомендуется назначение исследований по определению вариантов генов, не уточнена в части стадии распространенности опухолевого заболевания (табл. 2) [14]. В КР ESMO и NCCN уточнены стадии, при которых следует назначить исследования. В КР ASCO не представлено прямых рекомендаций о проведении молекулярно-биологических исследований, а данные о проведении исследований были получены косвенно, исходя из рекомендуемой таргетной терапии [21, 22]. Как видно из данных табл. 2, для определения вариантов генов *EGFR*, *ALK*

исследования рекомендуются при IB–IV стадиях НМРЛ, за исключением КР ASCO, где исследование *ALK* рекомендуется только при IV стадии [13, 15–23]. Определение вариантов генов *BRAF*, *ROS1*, *NTRK*, *ERBB2*, *MET*, *RET* и *KRAS* в КР ASCO, ESMO и NCCN рекомендуется при IV стадии [13, 15–23].

Рекомендации по назначению исследования для определения вариантов генов в рамках КР одной ассоциации, как правило, имеют сопоставимый уровень доказательств (см. табл. 2). Однако, если сравнивать уровни научной обоснованности между КР по одной конкретной нозологии среди различных ассоциаций, включенных в анализ, то они будут различаться.

В Рубрикаторе научная обоснованность рекомендаций формируется на основании единой для всех КР шкалы независимо от нозологий. В КР ESMO доказательства о рекомендуемых к определению сенсibilизирующих мутаций представлены на основании шкалы ESCAT [5, 12]. Шкала представляет собой инструмент для внедрения единой шкалы ранжирования сенсibilизирующих мутаций для последующего назначения таргетной терапии [12]. В то время как в методических рекомендациях ASCO отсутствовали уровни научной обоснованности [13], а непосредственно в КР ASCO отсутствовали прямые тезисы о проведении исследований с целью последующего назначения таргетной терапии, мы посчитали невозможным извлечь уровни научной обоснованности [21, 22]. Для всех КР NCCN используется единая шкала научной обоснованности, базирующаяся на уровне консенсуса разработчиков [24].

В КР ESMO для определения генов *EGFR*, *ALK* научная обоснованность указана на уровне ESCAT evidence tier 1, А, что означает, что одобрена соответствующая таргетная терапия, направленная на эти молекулярно-биологические маркеры, обладающая клинически значимым эффектом, а данные об эффективности терапии получены из рандомизированных контролируемых исследований [12, 17]. Кроме того, в КР ESMO отдельно указано, что поиск мутаций в гене *EGFR*, отличных от наиболее распространенных (делеции 19-го экзона или замены в 21-м экзоне L858R, за исключением мутации EGFR T790), имеет уровень научной обоснованности ESCAT evidence tier 1, В [12, 17]. Для генов *ROS1*, *BRAF*, *MET* (пропуск 14-го экзона), *KRAS* научная обоснованность указана на уровне ESCAT evidence tier 1, В [17]. ESCAT evidence tier 1, В означает, что таргетная терапия, направленная на эти молекулярно-биологические маркеры, обладает клинически значимым эффектом, а данные об эффективности терапии получены из проспективных рандомизированных контролируемых исследований, куда были включены пациенты с различными гистологическими типами опухолей, в том числе с НМРЛ [12]. Для генов *RET*, *NTRK* научная обоснованность указана как ESCAT evidence tier 1, С [17], это означает, что таргетная терапия, направленная на эти молекулярно-биологические маркеры, обладает клинически значимым эффектом, а данные были получены из исследований с включением различных типов опухолей или из корзинных исследований (basket clinical trials), где эффектив-

Таблица 1. Перечень молекулярно-биологических маркеров, рекомендуемых к определению

Рубрикатор КР	ASCO	ESMO	NCCN
<i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>HER2</i> (<i>ERBB2</i>), <i>MET</i> , <i>RET</i> , TMB	<i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>NTRK</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>RET</i> , <i>KRAS</i>	<i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>NTRK</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>RET</i> , <i>KRAS</i>	<i>EGFR</i> , <i>BRAF</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>NTRK</i> , <i>ERBB2</i> , <i>MET</i> , <i>RET</i> , <i>KRAS</i>

Таблица 2. Сравнительный перечень рекомендаций по назначению исследований генов при немелкоклеточном раке легкого

Перечень генов	Рубрикатор		ESMO		ASCO*		NCCN	
	Стадия	Научная обоснованность рекомендации	Стадия	Научная обоснованность рекомендации	Стадия	Научная обоснованность рекомендации	Стадия	Научная обоснованность рекомендации
<i>EGFR</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IB–IV	ESCAT 1, A**	IB–IV	Н/д	IB–IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>BRAF</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 1, В	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>ALK</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IB–IV	ESCAT 1, А	IV	Н/д	IB–IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>ROS1</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 1, В	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>NTRK</i>	Н/д	Н/д	IV	ESCAT 1, С	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>HER2 (ERBB2)</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 2, В	IV, ранее получавшие системную терапию	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>MET</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 1, В***	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>RET</i>	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	IV	ESCAT 1, С	IV	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
<i>KRAS</i>	Н/д	Н/д	IV	ESCAT 1, В	IV, ранее получавшие ХТ и иммунотерапию	Н/д	IV	Вмешательство целесообразно; 2, А
TMB	Н/д	Слабая рекомендация; 5, С	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Не рекомендуется#

Примечание. Н/д — нет данных; TMB — мутационная опухолевая нагрузка; * — данные были получены косвенно на основании рекомендуемой терапии; ** — для вариантов гена *EGFR*, отличных от делеции 19-го экзона или замены в 21-м экзоне L858R (за исключением мутации *EGFR* T790), уровень ESCAT соответствует 1, В [17]; *** — для амплификации гена *MET* уровень ESCAT соответствует 2, В [17]; # — в КР NCCN указано, что молекулярно-биологический маркер TMB не рекомендуется для определения [23].

ность сопоставима между всеми типами опухолей [12]. Для амплификации генов *MET* и *ERBB2 (HER2)* научная обоснованность указана как ESCAT evidence tier 2, В [17], это означает, что данные о клинической эффективности терапии получены из проспективных клинических исследований. В то же время следует отметить, что эти данные являются суррогатными исходами, говорящими только о наличии чувствительности опухоли к соответствующей терапии [12].

В КР NCCN научная обоснованность указана на уровне 2А для всех генов, т.е. вмешательство целесообразно и разработчики КР пришли к единому консенсусу по данному вопросу [23].

В КР, размещенных в Рубрикаторе, все рекомендации по назначению исследований указаны на уровне достоверности доказательств 5, уровень убедительности рекомендации С, что соответствует слабой рекомендации, а доказательства — на уровне мнения эксперта [14].

На втором этапе исследования КР были проанализированы с точки зрения информации о методах проведения исследований, направленных на выявление сенситизирующих мутаций в генах. В анализируемых КР указаны следующие методы: иммуногистохимические исследования (ИГХ); флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH); полимеразная цепная реакция (ПЦР); методы секвенирования, включая секвенирование по Сэнгеру и секвенирование нового поколения (NGS).

В табл. 3 представлены рекомендуемые методы проведения исследований в разрезе конкретных генов. В Рубрикаторе, в отличие от КР других ассоциаций, не представлено точных методов проведения исследований в разрезе конкретных генов [14]. За исключением двух генов — *ALK* и *ROS1*, для которых указано «молекулярно-генетическое исследование транслокации генов *ALK* и *ROS1* (в том числе иммуногистохимическим методом)» [14]. Для остальных генов имеется только общая фраза — «молекулярно-генетическое исследование» (см. табл. 3). В Рубрикаторе

Таблица 3. Рекомендуемые методы для проведения исследований у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

	Ген/биологический маркер								TMB
	EGFR	BRAF	ALK	ROS1	NTRK	HER2 (ERBB2)	MET	RET	KRAS
Рубрикатор									
Метод проведения исследования	Н/д	Н/д	Н/д, в том числе ИГХ	Н/д, в том числе ИГХ	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
ESMO									
Метод проведения исследования	NGS. Возможно секвенирование по Сэнгеру	NGS. Возможно секвенирование по Сэнгеру	ИГХ, FISH, NGS. Возможен ПЦР	ИГХ, FISH, NGS. Возможен ПЦР	ИГХ или NGS. Возможен FISH, ПЦР	NGS	NGS. Возможен ИГХ, гибридизация <i>in situ</i>	NGS. Возможен ИГХ, FISH, ПЦР	NGS. Возможны другие методы секвенирования ДНК, ПЦР
ASCO*									
Метод проведения исследования	Секвенирование с использованием панелей	Секвенирование с использованием панелей	Секвенирование с использованием панелей либо ИГХ, FISH	Секвенирование с использованием панелей или ИГХ	Методы ДНК-секвенирования	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
NCCN**									
Метод проведения исследования	Возможны NGS, ПЦР, секвенирование по Сэнгеру	Возможны ПЦР, секвенирование по Сэнгеру, NGS	Возможны FISH, ИГХ, NGS	Возможны NGS, FISH, ИГХ, ПЦР	Возможны NGS, ИГХ, FISH, ПЦР	Возможны NGS, ПЦР, секвенирование по Сэнгеру	Возможно NGS.	Возможны NGS, FISH, ПЦР	Возможны NGS, ПЦР, секвенирование по Сэнгеру

Примечание. TMB — мутационная опухолевая нагрузка; МГИ — молекулярно-генетические исследования; ИГХ — иммуногистохимические исследования; FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; ПЦР — полимеразная цепная реакция; NGS — секвенирование нового поколения; Н/д — нет данных; * — не рекомендуется проведение ИГХ при исследовании EGFR; ** — технология проведения МГИ указана по снижению их приоритетности, не рекомендуется проведение ИГХ при исследовании EGFR и MET.

указано, что возможно проведение NGS для молекулярного профилирования опухоли, однако нет точных данных, для каких генов и в каких случаях [14].

Разработчики NCCN не дают четких тезисов-рекомендаций об использовании конкретных технологий для проведения исследований и перечисляют возможные методы с указанием приоритетов по отношению к ним [23]. Вся представленная информация о методах проведения исследований представлена в разделе «Обсуждение». В то же время имеются две отрицательные рекомендации о проведении исследований с использованием ИГХ. В частности, разработчики указывают, что не рекомендуется использовать ИГХ при определении молекулярно-биологических маркеров для *EGFR* и *MET* [23].

В ESMO указано, что NGS является предпочтительным рекомендуемым методом проведения исследований для всех рекомендуемых к исследованию генов, за исключением *ALK*, *ROS1* и *NTRK*, для которых другими, не менее предпочтительными опциями являются ИГХ или FISH [5, 17].

В КР ASCO рекомендуется проведение секвенирования с использованием панелей. Разработчики ASCO указывают, что рекомендуется не проводить отдельные исследования для определения мутаций в генах *RET*, *ERBB2*, *KRAS*, *MET*, а объединять их в более крупные панели с включением генов *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1* [13]. Однако нет данных о других методах проведения исследований, а методы проведения секвенирования не уточнены. Кроме того, в КР указано, что возможно проведение исследований для определения сенсibilизирующих мутаций в генах *ALK* и *ROS1* с использованием ИГХ или FISH [13].

Обсуждение

В КР по онкологии появляется все больше данных о различных молекулярно-биологических маркерах. Для НМРЛ в текущей практике рекомендуется исследование девяти основных генов. В данном исследовании был проведен сравнительный анализ целесообразности назначения молекулярно-биологических исследований, включенных в российские и зарубежные КР.

Анализ КР, размещенных в Рубрикаторе и на сайтах ESMO, ASCO, NCCN, демонстрирует значительную согласованность в рекомендуемых к исследованию семи генах — *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *ERBB2*, *MET*, *RET*. Исключением стали гены *KRAS* и *NTRK*, а также молекулярно-биологический маркер ТМВ. В КР Рубрикатора не включено проведение исследования гена *NTRK* [14], что, возможно, связано как с задержкой внедрения новых молекулярно-биологических исследований в повседневную практику, так и с недостаточной частотой обновления российских КР и процессом их одобрения и публикации. В более новых зарубежных КР рекомендуется исследование гена *NTRK* [17, 21, 23]. ТМВ представлена только в российской КР [14], в рекомендациях, размещенных в ASCO, нет информации о необходимости определения данного молекулярно-биологического маркера. ESMO в своих методических рекомендациях о применении NGS ссылаются на публикацию M.D. Hellmann et al. [26], в которой не было получено достаточных доказательств для того, чтобы считать ТМВ предиктором ответа на иммунотерапию при НМРЛ [25]. Однако на основании этой информации разработчики не дают какой-либо четкой рекомендации, поэтому мы посчитали достаточ-

ным ее описание без включения в табл. 2. Разработчики из NCCN указали на то, что в 2020 г. данный молекулярно-биологический маркер был удален из перечня рекомендуемых к проведению исследований в связи с результатами исследований [23]. Как и разработчики из NCCN, такой вывод был сделан из публикации M.D. Hellmann et al. [23, 26]. Как нам кажется, различия между российскими и зарубежными КР по данному вопросу также носят временной характер, поскольку разработчики российской КР ссылаются на версию КР NCCN от 2020 г., где данное исследование все еще присутствовало [14].

Кроме перечня рекомендуемых к исследованию генов, авторы зарубежных КР сходятся во мнении относительно того, на какой стадии заболевания следует проводить молекулярно-биологические исследования с целью определения сенсibilизирующих мутаций (см. табл. 2). В целом большинство исследований проводится уже при метастатическом НМРЛ. Это связано с тем, что большая часть таргетной терапии показана только для метастатической стадии НМРЛ.

В результате анализа КР мы обратили внимание на несогласованность отдельных документов в рамках одной ассоциации, обусловленную сроками обновления информации. Так, в КР ESMO по локализованному и местнораспространенному НМРЛ информация о назначении исследований генов *EGFR* и *ALK* появилась только в онлайн-обновлении от 2022 г. [15]. В КР от 2017 г., которая по-прежнему размещена как актуальная, но с двумя онлайн-обновлениями, указано, что недостаточно доказательств для назначения таргетной терапии, направленной на мутации в генах *EGFR* и *ALK* [16].

Особенностью КР ASCO по локализованному и местнораспространенному НМРЛ являлось отсутствие прямых рекомендаций по назначению исследований [18]. В КР имеются указания на то, какую следует назначить терапию при наличии сенсibilизирующих мутаций в генах *EGFR* и *ALK*. Вследствие этого определить стадию, когда рекомендуется провести исследование, было возможно, только исходя из рекомендуемой к названию лекарственной терапии в КР.

В российской КР представлены отдельные тезисы о рекомендациях по назначению исследований, направленных на выявление молекулярно-биологических маркеров. Таким образом, на основании их формулировок трудно однозначно интерпретировать, для каких стадий сформулированы эти рекомендации, ввиду недостаточно-го описания популяций пациентов [14].

При работе с КР мы столкнулись с неоднородностью представленных в них данных о методах проведения исследований. Анализ показал, что информация в части КР о методах проведения исследований отсутствует и даже дополнительная информация из методических рекомендаций не всегда позволяет ответить на этот вопрос. Таким образом, несмотря на дополнительные данные из методических рекомендаций, остаются проблемы в подходах к выбору методов проведения исследований. В Рубрикаторе только для двух генов представлены варианты проведения исследований [14]. Было указано, что для *ROS1* и *ALK* возможно проведение ИГХ, однако это неединственный возможный метод проведения исследования [14]. В ESMO и NCCN наиболее полно описаны методы проведения исследований. В ASCO в большинстве случаев отсутствовало указание на методы проведения исследований. В методических рекомендациях по назначению исследований с целью отбора пациентов с раком легкого для проведения терапии

ингибиторами были представлены рекомендации о проведении исследований панелями, без указания конкретного метода, например NGS [13, 14].

Для Рубрикатора альтернативой подробному предоставлению информации о выборе методов проведения подобных исследований мог бы являться раздел сайта «Методические руководства» (МР). Подобные МР могли бы стать едиными для всех КР по злокачественным новообразованиям, приведя информацию к однообразию, и, соответственно, повысить качество информации. Однако понятие МР и их статус в России не закреплены в нормативно-правовых актах, как это сделано с КР. Поэтому статус таких МР неясен, а представленная в них информация в настоящее время не может учитываться при формировании стандартов медицинской помощи и программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам.

Исследования с использованием технологий NGS и, в частности, панелей для NGS становятся все более приоритетными. Информация по назначению исследований с использованием NGS однозначно представлена только в ESMO и NCCN. В Рубрикаторе также упоминается NGS, однако исходя из формулировки эту информацию невозможно однозначно интерпретировать [14]. В КР ASCO авторы не упоминали NGS, но в своих методических рекомендациях они предоставляют достаточно подробную информацию, хотя и не всегда ясно, какой метод секвенирования указан [13]. В ESMO нами были дополнительно просмотрены методические рекомендации ESMO, содержащие рекомендации об использовании технологий NGS с учетом шкалы ESCAT [5]. Данная рекомендация говорит о том, что рекомендуемые исследования всех генов при НМРЛ можно проводить при помощи NGS. Разработчики представляют перечень рекомендуемых к исследованию генов с указанием типов мутаций и частотой их встречаемости. Как нам кажется, подход ESMO является наиболее систематическим в этой области. В соответствии с рекомендациями ASCO, такие гены, как *RET*, *ERBB2*, *KRAS*, *MET*, должны быть объединены в панели с такими генами, как *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*. Либо нужно проводить исследование генов *RET*, *ERBB2*, *KRAS*, *MET* в случае отрицательного результата при определении сенсibiliзирующих мутаций в генах *EGFR*, *ALK*, *BRAF* и *ROS1* с использованием рутинных тестов [13]. Учитывая, что в NCCN отсутствуют четкие рекомендации относительно каждого гена, но представлена общая информация о возможности проведения исследований с помощью NGS и генетических панелей, при наличии такой возможности использование генетических панелей является наиболее подходящей опцией в условиях текущей реальности [23].

В 2018 г. разработчики КР ESMO представили специальный инструмент — шкалу ESCAT для ранжирования генов, подходящих для таргетной терапии на основе существующих научных доказательств [16]. Данная шкала является уникальной для КР ESMO и не представлена в КР других ассоциаций. Кроме того, мы не обнаружили, чтобы для молекулярно-биологических маркеров какая-либо из анализируемых ассоциаций разработала альтернативный вариант. Как нам кажется, среди международных ассоциаций подобная шкала является уникальным инструментом для ранжирования мутаций в генах и имеет потенциал для более широкого использования.

Заключение

В данном исследовании представлены результаты анализа места и позиционирования молекулярно-биологических маркеров для назначения таргетной терапии при НМРЛ на основании отечественных и зарубежных КР. Результаты анализа демонстрируют различия в подходах по назначению исследований, а также в методах их проведения. Зарубежные ассоциации имеют сходный перечень генов для исследования. Рубрикатор КР демонстрирует некоторое отставание по актуализации включения новых и важности назначения молекулярно-биологических маркеров.

В настоящее время основными рекомендуемыми к исследованию генами являются *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *ERBB2*, *MET*, *RET*. На базе полученных и систематизированных данных можно говорить, что российские КР по НМРЛ несколько отстают по темпам актуализации представленной информации относительно молекулярно-биологических исследований. Как правило, большая часть данных молекулярно-биологических исследований назначается уже при метастатическом НМРЛ, что связано с показаниями к назначению соответствующей таргетной терапии. В настоящее время в зарубежной литературе появляются специализированные шкалы для оценки научной обоснованности назначения различных исследований генов. Значительную долю молекулярно-биологических исследований рекомендуется проводить с применением NGS, в том числе с использованием панелей, хотя остаются актуальными и такие методы, как ИГХ, ПЦР и др. Вопрос применения тех или иных методов более подробно описан в зарубежных клинических и методических рекомендациях.

Изучаемые в данном исследовании вопросы применения молекулярно-биологических исследований представляют значительный интерес для всей системы здравоохранения. С одной стороны, это связано с необходимостью персонализации лечения больных с НМРЛ для повышения эффективности и снижения риска побочных эффектов. С другой стороны, назначение таргетной терапии пациентам, не имеющим показаний, сопряжено с более высокой частотой развития нежелательных реакций, потерей времени для назначения необходимой терапии и неэффективным расходом бюджетных средств. В то же время, поскольку КР определяют тактику лечения больных и на их основании формируются критерии качества и стандарты медицинской помощи, вопросы позиционирования и обязательности применения молекулярно-биологических исследований влияют не только на систему экспертизы качества медицинской помощи, но и на ее адекватное финансирование. Таким образом, вопросы разработки и утверждения КР, их своевременное обновление, в том числе для назначения молекулярно-биологических исследований, представляются критически важными с точки зрения как повышения качества медицинской помощи, так и определения необходимых объемов финансирования.

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. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией. А.О. Рыжов — написание текста статьи; Ю.А. Ледовских — написание текста статьи; В.В. Омелянов-

ский — внесение необходимых правок, обеспечение целостности статьи и ее финальное утверждение. Все авторы прочли и одобрили направление рукописи на публикацию.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность О.Р. Рыжовой и Э.М. Муртазиной за помощь в первичном сборе данных в рамках предыдущего проекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318(7182):527–530. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7182.527>
2. Schwartzberg L, Kim ES, Liu D, et al. Precision Oncology: Who, How, What, When, and When Not? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:160–169. doi: https://doi.org/10.1200/edbk_174176
3. Companion Diagnostics. FDA. 22.09.2023. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics>
4. Schrijvers G, Oudendijk N, de Vries P. In search of the quickest way to disseminate health care innovations. *Int J Integr Care*. 2003;(3):e19.
5. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491–1505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
6. Kirchner JAE, Smith JL, Powell BJ, et al. Getting a clinical innovation into practice: An introduction to implementation strategies. *Psychiatry Res*. 2020;283:112467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.06.042>
7. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools). FDA. 22.09.2023. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>
8. Molecular Testing and Biomarkers. ASCO. 20.09.2023. Available from: <https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/molecular-testing-and-biomarkers>
9. Precision Medicine and Validated Biomarkers. OncologyPRO. 14.07.2023. Available from: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/personalised-medicine/esmo-recommendations-in-precision-medicine>
10. Ковалева М.Ю., Сухоруких О.А. Клинические рекомендации. История создания и развития в Российской Федерации и за рубежом // *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. — 2019. — № 1–2. — С. 6–14. [Kovaleva MYu, Suhorukih OA. Clinical guidelines. History of the creation and development in the Russian Federation and abroad. *Remedium Journal about the Russian market of medicines and medical equipment*. 2019;(1–2):6–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-6-14>
11. Laberge AM, Burke W. Clinical and Public Health Implications of Emerging Genetic Technologies. *Semin Nephrol*. 2010;30(2):185–194. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.01.009>
12. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895–1902. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>
13. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of American pathologists/ international association for the study of lung cancer/ association for molecular pathology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):911–919. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.7293>
14. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Рубрикатор КР. 10.05.2023. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/30_4
15. eUpdate — Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. European Society for Medical Oncology. 10.05.2023. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsc-lc-treatment-recommendations2>
16. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv1–iv21. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
17. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339–357. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>
18. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I–IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(10):1127–1129. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00051>
19. Kris MG, Gaspar LE, Chaff JE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2960–2974. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.4401>
20. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1356–1384. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02528>
21. Singh N, Jaiyesimi IA, Ismaila N, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer with Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.1. *J Clin Oncol*. 2023;41(15):e51–e62. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00282>
22. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer with Driver Alterations Living Guideline. ASCO. 10.05.2023. Available from: <https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines/thoracic-cancer#/150121>
23. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines Version 3.2023. 10.05.2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
24. NCCN Development and Update of Guidelines. NCCN Guidelines. 20.09.2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/development-and-update-of-guidelines>

25. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491–1505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
26. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–2031. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>
27. ESCAT: ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets. European Society for Medical Oncology. 15.05.2023. Available from: <https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыжов Андрей Олегович, специалист по оценке технологий здравоохранения, аспирант [*Andrey O. Ryzhov*, MD, Health Technology Assessor, Postgraduate Student]; **адрес:** 119991, Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg. 2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** andreyandrey@gmail.com, **SPIN-код:** 7983-4460, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9313-2122>

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор [*Vitaly V. Omelyanovskiy*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vvo@rosmedex.ru, **SPIN-код:** 1776-4270, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

Ледовских Юлия Анатольевна, к.м.н., доцент [*Yulia A. Ledovskih*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** jledovskih@gmail.com, **SPIN-код:** 9131-7256, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7567-6027>

Т.А. Морозова

Чебоксарский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова,
Чебоксары, Российская Федерация

Интраокулярные линзы с расширенной глубиной фокуса — новая технология коррекции пресбиопии: обзор

Целью данной статьи является анализ современного тренда в интраокулярной коррекции — имплантации линз с расширенной глубиной фокуса. В обзоре подробно разобраны вопросы определения EDOF (extended depth-of-focus) интраокулярных линз (ИОЛ), стандартных требований к ним, особенностей конструктивных решений, технологий и позиционирования ИОЛ производителями. Отдельно анализируется тема классификации ИОЛ с расширенной глубиной фокуса различными авторами и предлагается собственный вариант классификации. Дополнительно освещены вопросы показаний к имплантации и расчета EDOF ИОЛ — новой технологии коррекции артефактической пресбиопии.

Ключевые слова: хирургия катаракты, интраокулярные линзы для коррекции пресбиопии, линзы с расширенной глубиной фокуса, классификация ИОЛ, монозрение

Для цитирования: Морозова Т.А. Интраокулярные линзы с расширенной глубиной фокуса — новая технология коррекции пресбиопии: обзор. Вестник РАМН. 2024;79(4):318–326. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17915>

318

Введение

На сегодняшний день интраокулярная коррекция решает целый ряд актуальных вопросов, среди которых не только восстановление зрительных функций (коррекция афакии), но и коррекция аномалий рефракции (гиперметропии, миопии, астигматизма), рефракционных ошибок, а также пресбиопия (восстановление зрения вдаль, близи и на промежуточных дистанциях).

Конструкции современных интраокулярных линз (ИОЛ) отличаются многообразием и представлены монофокальными (сферическими и асферическими), для коррекции пресбиопии (мультифокальными, аккомодирующимися, с расширенной глубиной фокуса), отдельно позиционируются торические, добавочные, факичные и фотоотверждаемые линзы, которые могут быть представлены как в группе монофокальных ИОЛ, так и линз для коррекции пресбиопии. Однозначно сохраняют свою актуальность конструкции искусственных хрусталиков для осложненной хирургии катаракты и телескопические линзы для пациентов с макулярной патологией.

Наиболее быстрые изменения за последнее время произошли в группе линз для коррекции пресбиопии за счет включения в данную группу линз с расширенной глубиной фокуса — EDOF (extended depth-of-focus) ИОЛ. Последние произвели существенную структурную перестройку, образовав подгруппу ИОЛ для частичной коррекции пресбиопии и значительно сократив количество имплантируемых в мире монофокальных ИОЛ вследствие существенного расширения показаний к применению. Если анализ глобального рынка ИОЛ в 2018 г. свидетельствовал о 70,4% имплантации монофокальных ИОЛ, то в 2023 г. эти значения упали до 57,7% [1, 2]. Прогноз на рынке интраокулярной коррекции до 2028 г. свидетельствует о значительном росте количества имплантации премиальных ИОЛ, в первую очередь линз с расширенной глубиной фокуса [1, 2].

Среди мультифокальных ИОЛ лидирующие позиции закрепили за собой только трифокальные дифракционные конструкции, обеспечивающие коррекцию зрения на трех ключевых дистанциях — вдаль, вблизи и на промежуточном расстоянии со значительным снижением

Т.А. Morozova

The Cheboksary Branch of Academician S.N. Fedorov MNTK “Eye Microsurgery”,
Cheboksary, Russian Federation

Extended Depth-of-Focus is a New Intraocular Lens Technology in the Treatment of Presbyopia: Review

The aim of this article is to analyse new trend in the cataract surgery, to clarify what a definition, positioning by manufacturer, standards of the extended depth-of-focus (EDOF) IOLs. In this review we classify the different types of the EDOF lenses based on there optical principle and discuss the recently specific calculation and indications for implantation of the extended depth-of-focus intraocular lenses.

Keywords: cataract surgery, IOLs for the treatment of presbyopia, extended depth-of-focus (EDOF) intraocular lens, classification of the IOLs, monovision

For citation: Morozova TA. Extended Depth-of-Focus is a New Intraocular Lens Technology in the Treatment of Presbyopia: Review. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):318–326. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17915>

частоты использования дополнительной очковой коррекции в послеоперационном периоде. Эта возможность имеет обратную сторону, поскольку мультифокальная коррекция крайне чувствительна к расчетам оптической силы линз, выбору пациента (имеет ограниченный коридор показаний), а наиболее существенный недостаток — риск развития световых явлений и снижения контрастной чувствительности в послеоперационном периоде. Учитывая значения показателей независимости от дополнительной очковой коррекции — по данным различных источников литературы чаще всего в пределах 76,9–87,0% [3–5], и только в случае имплантации торических мультифокальных ИОЛ — до 100% [6], понятен интерес специалистов к новой группе линз с расширенной глубиной фокуса. Определение данной группы находится в самом названии. Но все ли так просто с новым трендом интраокулярной коррекции?

Первые публикации определили спектр задач нового тренда: в первую очередь обеспечение высокого зрения вдаль и на промежуточных дистанциях при значительном снижении риска фотических феноменов в сравнении с мультифокальными ИОЛ.

Характер фокусной зоны EDOF ИОЛ определил их промежуточное и/или связующее положение между моно- и мультифокальными искусственными хрусталиками, причем с первыми — через асферические конструкции, а со вторыми — через бифокальные ИОЛ с малыми добавками.

Однако с выходом все новых предлагаемых к применению в ежедневной хирургической практике моделей EDOF ИОЛ возник вопрос о стандартах позиционирования производителем данных конструкций.

Стандарты позиционирования, технологии производства и определения интраокулярных линз с расширенной глубиной фокуса

На сегодняшний день все производители стремятся найти свой эксклюзивный подход к представлению данных продуктов, что вносит серьезную путаницу в анализ.

Не вызывает вопросов одна из ранних моделей линз MINI WELL (SiFi), заявленная как «истинная» EDOF-линза. Чуть позднее у основных мировых лидеров в производстве ИОЛ мы увидим отличающиеся подходы. Так, компания Johnson & Johnson позиционирует новый продукт TECNIS Eyhance как монофокальную ИОЛ. Компания Bausch & Lomb — производитель современной ИОЛ LuxSmart — описывает свою модель как премиальную ИОЛ с расширением фокуса в центральной зоне. Компания Alcon представила новую ИОЛ Clareon Vivity как линзу с расширенной глубиной фокуса на основе недифракционных волновых технологий. Первый в мире производитель ИОЛ компания Rayner определяет ИОЛ EMV как улучшенную монофокальную ИОЛ. Таким же образом поступил японский и мировой лидер на оптическом рынке компания Ноуа, подготовившая к выпуску ИОЛ Vivinex Impress. Монофокальной премиальной на основе асферической недифракционной полиномиальной технологии назвала свой новый продукт ISOPURE компания PhysIOL. Необычное сочетание в позиционировании предлагает компания Santen, закрепив за ИОЛ Хаст определение моно-EDOF. Компания, заложившая основы технологии расширенного фокуса в хирургии катаракты, — Teleon предлагает офтальмохирургам три продукта: «родоначальницу» группы линз

Lentis Comfort, ее полный аналог в гидбофобном варианте ACUNEX Vario и асферическую ИОЛ для широкого использования LENTIS Quantum. Причем компания-производитель первоначально описала конструкцию LENTIS Comfort как рефракционную ротационно-асимметричную линзу с добавкой + 1,5 Д и представила ее специалистам как монофокальную Comfort, понимая возможности этой модели в частичной коррекции пресбиопии без осложнений, характерных для мультифокальных ИОЛ с добавками более 3 Д. Тем самым компания произвела серьезную революцию на рынке монофокальной и премиальной коррекции и одновременно существенно расширила рамки представления новых продуктов специалистам. На сегодняшний день в названии ИОЛ от производителя мы не найдем четких конструктивных характеристик продуктов.

Таким образом, на этапе позиционирования нет единого стандарта, позволяющего отнести ту или иную линзу к группе EDOF.

Также нет стандартной технологии для изготовления линз с расширенной глубиной фокуса. Производители указывают рефракционные оптические технологии, биоаналоговые технологии, недифракционные волновые технологии, полиномиальные технологии, мультифокальные оптические технологии на базе асимметричной и симметричной рефракционной, а также гибридной (рефракционно-дифракционной) оптики.

Существуют ли на сегодняшний день иные (дополнительные) подходы к описанию данной категории искусственных хрусталиков?

Обратимся к американскому национальному стандарту 2018 г. для линз с расширенной глубиной фокуса [7]. Здесь мы увидим четыре ключевых положения:

1) EDOF ИОЛ демонстрируют приоритетные значения (статистически значимые) остроты зрения для промежуточных дистанций с коррекцией для дали (монокулярно в фотопических условиях) в сравнении с монофокальными ИОЛ;

2) EDOF ИОЛ демонстрируют, как минимум, на 0,5 Д большую глубину фокуса в фотопических условиях в сторону миопии (монокулярно по остроте зрения 0,2 LogMAR = 0,63 по десятичной шкале);

3) медианные значения остроты зрения на промежуточной дистанции (66 см) с коррекцией для дали (монокулярно в фотопических условиях) после имплантации ИОЛ с расширенной глубиной фокуса должны быть не менее 0,2 LogMAR = 0,63 по десятичной шкале;

4) значения среднего показателя остроты зрения для дали с коррекцией (монокулярно в фотопических условиях) после имплантации линз с расширенной глубиной фокуса должны быть не менее 0,1 LogMAR = 0,8 по десятичной шкале.

Стандарты заданы, однако на сегодняшний день исследователи видят несколько проблем. Во-первых, нет достоверных исследований, сравнивающих группу EDOF ИОЛ с монофокальными линзами, чаще всего в клинических исследованиях и ежедневной практике проводится сравнительный анализ с мультифокальными хрусталиками. Во-вторых, чаще анализируются средние, а не медианные значения остроты зрения, на основании чего в опубликованных результатах трудно найти соответствия заданному стандарту. Со своей стороны отметим, что под стандарт ANSI для EDOF ИОЛ, как это ни покажется странным, подойдут все мультифокальные ИОЛ.

Существует более упрощенный подход к пониманию данной группы линз. Он представлен Американской

академией офтальмологии [8] и определяет расширение глубины фокуса как новую технологию коррекции пресбиопии, а EDOF ИОЛ — как линзы, имеющие один продленный фокус (в отличие от мультифокальных искусственных хрусталиков), который обеспечивает увеличение объема псевдоаккомодации до 1,5 Д и прекрасное зрение на дальних и промежуточных дистанциях.

Особенности конструкции и классификация линз с расширенной глубиной фокуса

Чаще всего в литературе расширение глубины фокуса объясняется схематическим построением сферической аберрации [9, 10] — одного из типов аберраций оптических систем высшего порядка, возникающего вследствие несовпадения фокусов для лучей света, проходящих на разных расстояниях от оптической оси [11]. Это приводит к нарушению гомоцентричности пучков лучей от точечного источника без нарушения симметрии строения этих пучков (в отличие от комы и астигматизма) [12].

Фокус параксиального светового пучка, проходящего через центральную зону системы, располагается в главной фокальной плоскости; фокусы пучков лучей, проходящих через другие кольцевые зоны, находятся ближе фокальной плоскости для собирающих (положительных) систем и дальше фокальной плоскости для рассеивающих (отрицательных) систем.

Обычные сферические ИОЛ редко бывают аберрационно-нейтральными. Вследствие чего производители ИОЛ стали предлагать к практическому использованию асферические ИОЛ, компенсирующие аберрации различного порядка (включая сферическую аберрацию и астигматизм) и обеспечивающие максимальное зрение за счет концентрации светового потока в одной точке. Чаще всего при производстве линз, компенсирующих сферическую аберрацию, учитываются и показатели асферичности роговицы.

Однако асферические линзы — более широкое понятие. Асферическими называют линзы, одна или обе поверхности которых не являются сферическими. Асферические поверхности, применяемые в оптике, можно разделить на две основные группы: поверхности вращения, имеющие ось симметрии (аксиально-симметричные); поверхности, обладающие двумя плоскостями симметрии или не имеющие симметрии. По профилю поверхности асферические линзы могут быть эллиптическими, параболическими, гиперболическими или более сложными.

И самое важное для нас: они могут не только компенсировать, но и индуцировать аберрации, в том числе сферические, тем самым искусственно увеличивая глубину фокуса.

Линзы на основе такой оптики в англоязычной литературе получили название «истинные» EDOF-линзы, среди которых первыми упоминаются Mini Well SIFI и Wichterle IOL-Continuous Focus WIOLCF Mediem. В этот же тип вошли и диафрагмальные линзы IC-8 Aphthera™ Acufocus, Xtrafocus IOL Morcher GmbH [9].

Получить расширение фокуса можно и другими способами, например взяв за основу мультифокальную оптику и уменьшив добавку, можно также получить один продленный фокус (за счет приближения двух фокусов друг к другу). В одной из первых классификаций линз с расширенной глубиной фокуса этот тип получил назва-

ние гибридных мультифокальных/EDOF-линз [9]. В нем авторы предлагали разделение на три подтипа:

- 1) гибридные дифракционные мультифокальные/EDOF-линзы (Tecnis Symphony Johnson & Johnson);
- 2) гибридные рефракционные мультифокальные/EDOF-линзы (Lentis Comfort Teleon, Acunex Vario Teleon, Lucidis Swiss Advanced Vision);
- 3) гибридные рефракционно-дифракционные мультифокальные/EDOF-линзы (Eden Swiss Advanced Vision, InFO-Instant Focus IOL Swiss Advanced Vision, Harmonis Swiss Advanced, VisionTecnis Synergy: ZFR00 Johnson & Johnson).

Практически в это же время другая группа авторов предложила разделить линзы с расширенной глубиной фокуса на четыре типа:

- 1) диафрагмальные ИОЛ (IC-8AcuFocus);
- 2) биоаналоговые ИОЛ (WIOL-CFMediem);
- 3) дифракционные ИОЛ (Tecnis Symphony Johnson & Johnson, AT Lara 829MP Zeiss);
- 4) недифракционные ИОЛ (Mini WELL IOL SIFI) [13].

В 2023 г. J.L. Alio et al. в своем новом обзоре EDOF ИОЛ разделяют линзы на пять типов [10]:

- 1) «истинные» EDOF-линзы, основанные на сферических аберрациях (Mini Well SIFI, Wichterle IOL-Continuous Focus WIOLCF Mediem);
- 2) EDOF ИОЛ, основанные на принципе диафрагмальности (IC-8 AcuFocus, XtraFocus Morcher);
- 3) мультифокальные линзы с малыми добавками (Lentis Comfort Teleon, Acunex Vario Teleon, Zeiss AT Lara 829MP);
- 4) гибридные линзы мультифокальные/EDOF (FineVision Triumf PhysiOL, Tecnis Symphony Johnson & Johnson, Lusidis Swiss Advanced Vision, Eden Swiss Advanced Vision, Harmonis Swiss Advanced Vision, Synergy Johnson & Johnson);
- 5) линзы с модифицированным центральным оптическим профилем (EyHance Tecnis Johnson & Johnson, Synthesis PLUS Cutting Edgence, AcrySof IQ Vivity Alcon, LuxSmart Bausch & Lomb, RayOne EMV Rayner).

В 2023 г. Американская академия офтальмологии пишет о трех доступных типах EDOF-линз, тем самым представляя свой стандарт классификации линз с расширенной глубиной фокуса [8]:

- 1) малоапертурные линзы («истинные» EDOF) — IC-8 Aphthera™ (AcuFocus) Xtrafocus IOL (Morcher GmbH, Germany);
- 2) ИОЛ с эффектом расширения фокуса — дифракционная мультифокальная EDOF IOL TECNIS Symphony и Synergy (Abbott Medical Optics/AMO, Inc. of Santa Ana, California, Now Johnson & Johnson Vision), а также Acrysof IQ и Clareon Vivity Alcon на основе волновых технологий. При этом отмечается, что последние исследования доказали соответствие линзы Vivity критериям ANSI для EDOF-линз;
- 3) улучшенные монофокальные ИОЛ. Отмечается, что линзы обладают измененной геометрией центральной оптической зоны, приводящей к изменению оптической силы от центра к периферии и увеличивающей глубину фокуса, — Eyehance ICBOO Tecnis Lens (Johnson & Johnson), Rayone EMV (Rayner Intraocular Lens Limited). При билатеральной эметропии глубина фокуса (величина псевдоаккомодации) достигает 1,25 Д.

Мы предлагаем свою классификацию линз с расширенной глубиной фокуса, которая, на наш взгляд, максимально объясняет не только конструктивные, но и эволюционные аспекты премиальных линз для частичной коррекции пресбиопии (табл. 1).

Таблица 1. Классификация интраокулярных линз с расширенной глубиной фокуса

Тип	ИОЛ (модель, производитель)	Материал, дизайн	Добавка, заявленная производителем	Диаметр оптической части, мм	Общий диаметр, мм
Линзы с внутренним расширением глубины фокуса	Асферические ИОЛ с гладким профилем передней поверхности: Mini WELL IOL SIFI Medtech	Гидрофильная с гидрофобной поверхностью, моноблочная		6,0	10,75
	Ray One EMV Rayner			6,0	12,5
	ISOPURE PhysIol			5,75–6,0	10,75–11,0
	Диафрагмальные ИОЛ: IC-8 AcuFocus	Гидрофильная, моноблочная		6,0	12,5
	XtraFocus Pinhole Implant Morcher	Гидрофильная, моноблочная		6,0	14,0
	Биоаналоговые ИОЛ: WIOI-CF	Гидрофильная, моноблочная		8,6–8,9	8,6–8,9
	Gradiol Smart Reper-Rayner	Гидрофобная, моноблочная		6,0	12,5
	Асферические ИОЛ с модифицированным профилем передней поверхности: Tecnis Eyhance ICB00 Johnson & Johnson	Гидрофобная, моноблочная		6,0	13,0
	AcrySof IQ Vivity Alcon	Гидрофобная, моноблочная		6,0	13,0
	LuxSmart Bausch & Lomb	Гидрофобная, моноблочная		6,0	11,0
Линзы с внешним расширением глубины фокуса (мультифокальные ИОЛ с малыми добавками)	Дифракционные ИОЛ: Tecnis Symphony ZXR00 Johnson & Johnson	Гидрофобная, моноблочная	+1,75Д	6,0	12,5
	AT LARA 829MP IOL Carl Zeiss Meditec	Гидрофильная с гидрофобной поверхностью, моноблочная	+0,95Д, +1,90Д	6,0	11,0
	Рефракционные ИОЛ: Lentis Comfort Teleon surgical	Гидрофильная, моноблочная	+1,5 Д	6,0	11,0
	Acunex Vario AN6V Teleon surgical	Гидрофобная, моноблочная	+1,5 Д	6,0	12,5
	Lucidis Swiss Advanced Vision SAV-IOL SA	Гидрофильная, моноблочная	+3,0 Д	6,0	10,8
	Рефракционно-дифракционные ИОЛ: EDEN, Swiss Advanced Vision SAV-IOL SA	Гидрофильная, моноблочная	+3,0 Д	6,0	10,8–12,4
	Harmonis, Swiss Advanced Vision SAV-IOL SA	Гидрофильная, моноблочная	+2,5–3,5 Д (с шагом 0,25 Д)	6,0	10,8–12,4
	Tecnis Synergy ZFROO	Гидрофобная, моноблочная	+3,0 Д	6,0	13,0

Примечание. ИОЛ — интраокулярные линзы.

В данной классификации мы предлагаем разделить линзы на два основных типа:

1) линзы с внутренним (истинным) расширением фокуса (в англоязычной литературе — «истинные» EDOF ИОЛ);

2) линзы с внешним расширением глубины фокуса (мультифокальные ИОЛ с малыми добавками).

Такое деление объясняет появление EDOF ИОЛ из двух противоположных направлений: из группы монофокальных ИОЛ, когда стали использоваться асферические конструкции, не только компенсирующие, но и индуцирующие аберрации высокого порядка, в том числе

сферические (положительные и отрицательные), также на фоне эволюционного развития группы мультифокальных ИОЛ в отдельную подгруппу выделились линзы с малыми добавками (до 3,0 Д), которые обеспечивали прекрасное зрение вдаль и на промежуточных дистанциях без побочных эффектов, характерных для классической мультифокальной оптики. Причем в новой группе сразу на лидирующие позиции вышли рефракционные конструкции, в максимальной степени снижающие потерю светового потока и риск развития световых явлений в послеоперационном периоде. На наш взгляд, этот тренд на использование рефракционной оптики станет приори-

тетным в группе линз с расширенной глубиной фокуса, что отчетливо демонстрируют последние разработки производителей.

У линз с внутренним (истинным) расширением глубины фокуса можно выделить четыре следующие подтипа.

1. Асферические ИОЛ с гладким профилем передней поверхности (Mini WELL IOL SIFI, Medtech, Ray One EMV Rayner, ISOPURE PhysIol). Рассмотрим два наиболее ярких представителя данного подтипа.

Mini WELL Ready (SIFI, Medtech) — асферическая ИОЛ, индуцирующая aberrации высокого порядка, моноблочная ИОЛ общим диаметром 10,75 мм. Линза обладает четырьмя гаптическими элементами в виде закрытых петель, имеет ангуляцию 5°, диаметр оптической части составляет 6 мм. Линза выполнена из кополимера, доступна в торической версии. Оптическая часть разделена на три зоны — наружную монофокальную, внутреннюю и среднюю асферические с обратным знаком асферичности для максимального увеличения глубины фокуса. Внутренняя зона диаметром 1,8 мм индуцирует положительную сферическую aberrацию, формируя промежуточный фокус; средняя зона ограничена диаметром 3 мм, индуцирует отрицательную сферическую aberrацию, формирует ближний фокус; наружная зона, ограниченная диаметром 6 мм, монофокальная сферическая, обеспечивает зрение вдаль. По мнению производителя, конструктивные особенности линзы гарантируют эквивалентность добавки + 3 Д, что коррелирует с очковой коррекцией в 2,4 Д.

ИОЛ Ray One EMV британского производителя Rayner создана на основе традиций тесного сотрудничества с хирургами-инноваторами. Компания совместно с Graham Barrett предлагает асферическую ИОЛ с гладкими оптическими поверхностями, индуцирующую положительную сферическую aberrацию в концепции моновидения (смешанного зрения), что легло в основу названия ИОЛ EMV: Monovision Enhanced [14]. Предполагается расширение объема псевдоаккомодации от минимум 1,0 до 2,25 Д при билатеральной асимметричной имплантации. Отметим, что при расчетах этого показателя для асферических ИОЛ, индуцирующих сферические aberrации, всегда учитывается асферичность роговицы в пределах $+ 0,31 \pm 0,135$. При расчете на билатеральную эмметропию объем псевдоаккомодации не превышает 1,25 Д.

2. Диафрагмальные ИОЛ (IC-8 AcuFocus, XtraFocus Pinhole Implant Morcher).

IC-8 (AcuFocus Inc.) — моноблочная ИОЛ, комбинирующая диафрагмальную оптику с обычной монофокальной конструкцией. ИОЛ выполнена из гидрофильного акрила. Общий диаметр линзы — 12,5 мм. Оптическая часть 6,00 мм разделена на зоны. Центральная диаметром 3,23 мм включает кольцевую непрозрачную черную маску из поливинилидендифторида и углеродных наночастиц, «отсекающую» парацентральные лучи и апертуру диаметром 1,36 мм, «пропускающую» парааксиальные лучи и формирующую дополнительную глубину фокуса. Производитель представляет линзу как зрчково-независимую. ИОЛ IC-8 разработана для имплантации в артрафакичный глаз.

XtraFocus Pinhole Implant (Morcher) представляет собой непрозрачную черную диафрагму из гидрофильного акрила в виде ИОЛ сулькусной фиксации общим диаметром 14 мм. Центральная оптическая часть размером 1,30 мм определяет диоптрийность интраокулярной линзы и обеспечивает расширение глубины фокуса. Чтобы избежать недостатков полифакции (дисперсии пигмента радужки, контакта с заднекамерной ИОЛ), имплант имеет

ангуляцию 14°, выпукло-вогнутый дизайн оптики и очень тонкие гаптические элементы (250 мкм). Линза прозрачна для инфракрасных лучей больше 750 нм, что в случае необходимости обеспечит возможность проведения оптической когерентной томографии сетчатки.

Фиксированные по размеру апертуры диафрагмальных ИОЛ уменьшают остроту зрения и контрастную чувствительность в скотопических и мезопических условиях и могут приводить к трудности центрации [10, 15–17].

3. Биоаналоговые ИОЛ (WIOI-CF, Градиол). Wichterle Intraocular Lens-Continuous Focus (WIOLCF) Medisem относится к категории биоаналоговых линз. Она представлена полноразмерной линзой диаметром 8,6–8,9 мм без гаптических элементов из гидрогеля с содержанием воды 42%. Линза, по мнению производителей, имеет полифокальную оптику за счет сложной задней гиперболической поверхности (толщина линзы варьируется от 1,7 мм в центре до 0,8 мм на периферии), а также может изменять свою диоптрийность в ходе аккомодации [18]. Такая характеристика больше подойдет аккомодирующей ИОЛ. Однако на сегодняшний день производитель относит свой продукт к группе EDOF-линз и свидетельствует об изменении оптической силы линзы (плавном уменьшении) от центра к периферии.

Моноблочная градиентная ИОЛ Gradiol Smart компании Reper-Rayner является отечественной разработкой данного направления. Ранее мультифокальная ИОЛ Gradiol на платформе градиентной оптики демонстрировала хорошие функциональные результаты остроты зрения на различных дистанциях [19–22]. ИОЛ с расширенной глубиной фокуса Gradiol Smart выполнена из гидрофобного акрила (полиметилметакрилата), имеет два гаптических элемента в виде открытых петель, оптическая часть состоит из асферических элементов (внутреннего и наружного, без видимой границы между ними) с различным знаком асферичности. За счет малого диаметра внутреннего элемента линза приобретает второй механизм расширения фокуса и получения высокого качества зрения на различных расстояниях. Общий диаметр линзы составляет 12,5 мм, оптической части — 6 мм. Gradiol Smart является классической заднекамерной ИОЛ, имеет гладкие переднюю и заднюю оптические поверхности.

Конструкции биоаналоговых линз моделируют естественный хрусталик человека по целому ряду параметров, начиная от профиля асферических поверхностей и заканчивая градиентным изменением индекса рефракции линзы.

4. Асферические ИОЛ с модифицированным профилем передней поверхности (Tecnis Eyhance ICB00 Johnson & Johnson, AcrySof IQ Vivuity Alcon, LuxSmart Bausch & Lomb).

ИОЛ Tecnis Eyhance ICB00 компании Johnson & Johnson имеет плавно изменяющийся профиль передней поверхности без выраженных демаркационных линий с незначительным центральным подъемом, формирующим негативную сферическую aberrацию и расширение глубины фокуса для зрения на промежуточных дистанциях [23, 24]. Линза является зрчково-зависимой, представлена моноблочной конструкцией из гидрофобного акрила.

ИОЛ компании Alcon AcrySof IQ Vivuity первое время вызывала очень много вопросов у специалистов вследствие необычного позиционирования производителем как недифракционная линза на основе волновых технологий [25, 26]. В оптической части линзы зона 2,2 мм имеет плоский центральный элемент радиусом до 1,0 мм, переходящий в следующий кольцевой элемент до 2,2 мм

с плавным изменением (подъемом) профиля, обеспечивающим индукцию сферической аберрации и расширение глубины фокусной зоны. Индекс рефракции гидрофобного кополимера метакрилата составляет 1,55. Диаметр оптики — 6,0 мм, общий диаметр линзы — 13,0 мм. ИОЛ представлена в классическом дизайне с двумя гаптическими элементами в виде разомкнутых петель.

EDOF-линза LuxSmart от компании Bausch & Lomb — недифракционная асферическая конструкция. Выполнена из гидрофобного акрила, диаметр оптической части — 6,0 мм, общий диаметр — 11,0 мм. ИОЛ имеет четыре гаптических элемента в виде закрытых петель. Производитель заявляет об использовании «истинной» рефракционной технологии, формирующей центральную зону с расширением глубины фокуса и периферию, представленную монофокальной аберрационно-нейтральной зоной. Для максимального расширения фокуса технология комбинирует асферические элементы 4 (Z4) и 6 (Z6) порядка с противоположным знаком [27].

В свою очередь, среди линз с внешним расширением глубины фокуса можно выделить три следующих подтипа.

1. Дифракционные ИОЛ (Tecnis Symphony Johnson & Johnson, AT LARA 829MP IOL Carl Zeiss Meditec).

Наиболее известный представитель данного подтипа ИОЛ Tecnis Symphony компании Johnson & Johnson — один из ранних продуктов линз с расширенной глубиной фокуса. По результатам имплантации данной модели линзы проведено достаточно большое количество исследований. ИОЛ выполнена из гидрофобного акрила, имеет общий диаметр 13,0 мм, размер оптической части — 6,0 мм, высокий рефракционный индекс — 1,47. Передняя поверхность линзы асферическая — 0,27 μm , не индуцирует сферическую аберрацию, задняя поверхность имеет дифракционный паттерн с ахроматическим эшелетт-дизайном и добавкой 1,75 Д [10, 28].

Продукт компании Carl Zeiss Meditec — ИОЛ AT LARA — также выполнен на дифракционной платформе. Необычность ИОЛ — в использовании двух добавок + 0,95 Д и + 1,9 Д для максимального приближения фокусов. Это единственное решение в линейке EDOF ИОЛ. Линза произведена из гидрофильного материала (содержание воды — 25%) с гидрофобными свойствами поверхности, диаметр оптической части — 6,0 мм, общий диаметр — 11,0 мм. ИОЛ является зрачково-зависимой [29].

2. Рефракционные ИОЛ (Lentis Comfort Teleon, Acunex Vario AN6V, Lucidis).

EDOF ИОЛ Lentis Comfort компании Teleon построена на ротационно-асимметричной мультифокальной конструкции с добавкой 1,5 Д. Это гидрофильная акриловая ИОЛ с плоскостной гаптикой. Комбинация асферической зоны для зрения вдаль с асимметричным сектором, обеспечивающим добавку 1,5 Д к общей рефракционной силе линзы, позволяет обеспечить качественное зрение на дальних и промежуточных дистанциях, а также зрачковую независимость при средних базовых параметрах зрачка [28, 30]. Данная конструкция не только заложила базис для формирования новой технологии частичной коррекции пресбиопии, но и показала возможности неординарного позиционирования ИОЛ производителем.

Линза Acunex Vario AN6V компании Teleon является полным гидрофобным аналогом EDOF ИОЛ Lentis Comfort с гаптическими элементами в виде двух открытых петель [31].

Очень интересны конструкции линз с расширенной глубиной фокуса швейцарской компании Swiss Advanced Vision, демонстрирующие максимально возможные по-

казатели малых добавок для решения вопроса частичной коррекции пресбиопии. EDOF-линза Lucidis — это рефракционная мультизональная ИОЛ с центральным асферическим элементом 1 мм (не индуцирующим сферическую аберрацию) для зрения на промежуточных и ближних дистанциях и наружной рефракционной сферической кольцевой зоной до 6 мм. Разница в оптической силе зон составляет 3,0 Д. Линза выполнена из гидрофильного акрила с 26%-м содержанием воды [32].

3. Рефракционно-дифракционные ИОЛ (EDEN Swiss Advanced Vision, Harmonis Swiss Advanced Vision, Tecnis Synergy ZFROO Johnson & Johnson).

Линза EDEN компании Swiss Advanced Vision — моноблочная EDOF-линза из гидрофильного акрила с центральной асферической зоной 1 мм (не индуцирующей сферическую аберрацию) для зрения на промежуточных и ближних дистанциях и наружной рефракционно-дифракционной зоной до 6 мм. Разница в оптической силе зон составляет 3,0 Д [33].

ИОЛ Harmonis является кастомизированным вариантом EDOF-линзы компании Swiss Advanced Vision с возможностью изменять добавку от 2,5 до 3,0 Д с шагом 0,25 Д [34].

Мы осознанно не выделяем отдельную группу гибридных линз мультифокальных/EDOF, в которую, по мнению наших зарубежных коллег, вошли линзы FineVision Triumf PhysIOL Tecnis Symphony Johnson & Johnson, Lucidis Swiss Advanced Vision, Eden Swiss Advanced Vision, Harmonis Swiss Advanced Vision, Synergy Johnson & Johnson. Для этого есть два весомых аргумента из классической оптики. Во-первых, практически все мультифокальные дифракционные линзы можно описать как гибридные, поскольку одна из оптических поверхностей у данных линз всегда рефракционная. Во-вторых, асферические зоны в представленных линзах не индуцируют сферические аберрации, они находятся в пределах параметров монофокальной асферической оптики (–0,11 или –0,27 μm), уменьшающей или компенсирующей сферические аберрации роговицы.

Требует пояснения несколько важных аспектов. Подтип асферических ИОЛ с модифицированным профилем передней поверхности занимает промежуточное положение между линзами с внутренним и внешним расширением фокуса. В литературе на сегодняшний день обсуждается вопрос об отсутствии полной информации от производителя о конструктивных особенностях современных ИОЛ [10]. Возможно, какие-то из линз с модифицированным профилем окажутся мультифокальными конструкциями с малыми добавками, поскольку внешне модификация оптической поверхности формирует рефракционную зональную линзу. Для более глубокого понимания вопроса нужна информация от производителя, которая позволит пересмотреть наши сегодняшние взгляды. Так произошло с линзой на основе волновых технологий, которую часто в русскоязычном варианте называют линзой, формирующей волновой фронт. С точки зрения оптики это линза, индуцирующая сферические аберрации за счет модификации профиля, и она не создает отдельный тип EDOF-линз.

Исследуя aberromетрию линз с расширенной глубиной фокуса, мы приходим к выводу, что все они индуцируют сферические аберрации, отличающиеся порядком (Z4, Z6, Z8, Z10) и знаком. Несмотря на различное происхождение и различные конструктивные особенности оптики, эти линзы характеризуются специфической, во многом схожей фокусной зоной, что видно и по клиническим

результатам, и по графикам кривой дефокуса. Это, в свою очередь определяет главную функцию линз данной подгруппы — коррекцию зрения на двух дистанциях (чаще вдаль и на промежуточной дистанции) с минимальным риском осложнений.

Таким образом, как бы ни называли производители новые модели ИОЛ: линзы с расширенной глубиной фокуса, моно-EDOF, монофокал плюс, улучшенные монофокальные ИОЛ, монофокальные премиальные линзы, ИОЛ, индуцирующие аберрации высших порядков, — речь идет об одной подгруппе линз, частично корректирующих пресбиопию, — о линзах с расширенной глубиной фокуса.

**Показания к имплантации
и особенности расчета линз
с расширенной глубиной фокуса**

Новые оптические решения диктуют и новые стандарты в расширении показаний к имплантации EDOF-линз.

Производители предлагают рассматривать показания к их имплантации равными показаниям к имплантации монофокальных ИОЛ и использовать данную технологию у пациентов с патологией сетчатки, глаукомой, после ранее перенесенных кераторефракционных операций. Без сомнения, расширение фокуса поможет обеспечить лучшую реабилитацию пациентов с катарактой. Однако требуется более взвешенный подход у пациентов с патологией сетчатки, при экстракции прозрачного хрусталика, в детской практике, особенно когда речь идет об имплантации линз на основе дифракционной оптики. Хорда m , равная половине центральной зоны дифракционной линзы до первого кольца решетки, может быть предиктором нежелательных световых явлений в послеоперационном периоде и резко снизить качество зрения. У пациентов с нарушением светочувствительности сетчатки дополнительная потеря светового потока за счет дифракционной оптики также может стать критической.

Эти вопросы требуют дальнейшего изучения. Пока опубликованных данных недостаточно [10, 35], чтобы сделать окончательные выводы относительно стандартных подходов к показаниям имплантации тех или иных типов линз у пациентов с различной сопутствующей патологией.

На сегодняшний день существуют также два стандарта в расчетах оптической силы EDOF ИОЛ: первый — классический расчет на билатеральную эмметропию, второй — коррекция моновида (билатеральная асимметричная коррекция). Graham Barrett, ставший со-разработчиком ИОЛ с расширенной глубиной фокуса Ray One EMV британской компании Rayner, предлагает

рассчитанную на различный объем псевдоаккомодации величину разницы в оптической силе ИОЛ доминантного и недоминантного глаза (табл. 2) [14].

Моновидение — не новая методикой в очковой и контактной коррекции, рефракционной и катарактальной хирургии, которая основана на способности мозга подавлять нечеткое изображение одного глаза при высокой остроте зрения другого [36, 37]. В классическом варианте билатеральной асимметричной коррекции величина разницы составляет от 1,0–1,5 Д до 2,0–2,5 Д, ведущий (доминирующий) глаз корригируется для зрения вдаль, а неведущий — для зрения вблизи [36]. Метод моновида предполагает уменьшение в разнице оптической силы линз или рефракционных показателей до 0,75–1,75 Д. В 2009 г. D.Z. Reinstein предложил в рефракционной хирургии методику Laser-blended vision [36, 38, 39] (миопия на недоминантном глазу, нелинейный асферический профиль абляции с отрицательной аберрацией и, как вариант, разнонаправленное изменение знака сферической аберрации). Метод не получил бурного развития из-за кратковременного эффекта.

К недостаткам моновида следует отнести ухудшение стереоскопического зрения (в норме — 20 угл. с, при асимметричной коррекции — 87–124 угл. с) [36, 40] и непереносимость 15–25%, связанную с доминантной формой сенсорного подавления и побочным изображением в связи с формированием неполной функциональной скотомы торможения [36, 41]. Существует также и дополнительный ряд трудностей в определении доминантного глаза.

В одном из последних исследований методики билатеральной асимметричной коррекции афакии указывается, что наилучшие показатели зрения на различных расстояниях определяются при средней анизометрии $-1,53 \pm 0,20$ дптр [42]. Пациенты с данной степенью анизометрии предъявляют наименьшее количество жалоб, испытывают наименьшую необходимость в дополнительной очковой коррекции и показывают самые высокие результаты по оценке качества зрительной жизни и субъективной удовлетворенности. Основываясь на данных проведенного исследования, авторы пришли к выводу, что оптимальной для полноценного зрения на всех расстояниях при двусторонней коррекции афакии монофокальными линзами следует считать степень анизометрии в промежутке от $-1,0$ до $-2,0$ дптр [42].

Следует вспомнить мнение Л.И. Балашевича, в полной мере отображающее эволюцию метода билатеральной асимметричной коррекции: «Метод моновида является достаточно безопасным и адекватным для коррекции пресбиопии у пациентов, которые не предъявляют особо высоких требований к качеству зрения и работа которых не связана с профессиональной деятельностью

Таблица 2. Рассчитанная на различный объем псевдоаккомодации величина разницы в оптической силе интраокулярной линзы доминантного и недоминантного глаза

Целевая рефракция		Объем псевдоаккомодации (диапазон зрения)
Доминантный глаз	Недоминантный глаз	
0 D	0,00 D	1,25 D (~80 см — ∞)
0 D	–0,25 D	1,50 D (~66 см — ∞)
0 D	–0,50 D	1,75 D (~57 см — ∞)
0 D	–0,75 D	2,00 D (~50 см — ∞)
0 D	–1,00 D	2,25 D (~44 см — ∞)

на транспорте и интенсивной зрительной работой вблизи. По мере развития новых технологий интерес к нему может постепенно возобновляться» [36].

Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать следующие выводы. Современная группа EDOF ИОЛ (extended depth of focus IOL) — ИОЛ с расширенной глубиной фокуса, относящиеся к группе премиальных линз для частичной коррекции пресбиопии.

Цель ИОЛ с расширенной глубиной фокуса — обеспечение высокого зрения на двух дистанциях (вдаль и на средних, реже — вблизи и на средних) при снижении уровня нежелательных фотопических феноменов в сравнении с мультифокальными ИОЛ. При этом острота зрения на промежуточной дистанции с коррекцией для дали (монокулярно в фотопических условиях) должна быть не менее 0,63 по десятичной шкале (0,2 LogMAR), корригированная острота зрения вдаль — не менее 0,8 по десятичной шкале (0,1 LogMAR).

В идеальной линзе с расширенной глубиной фокуса наблюдается равномерное распределение световой энергии в фокусной зоне. Глубина псевдоаккомодации по кривой дефокуса должна иметь значение не менее 1,5 Д по остроте зрения 0,63 по десятичной шкале (0,2 LogMAR).

Не существует стандартной технологии для производства EDOF ИОЛ. Производители используют самые различные оптические технологии, однако отмечается четкая тенденция к использованию рефракционных технологий.

Также отсутствует стандарт позиционирования производителей линз с расширенной глубиной фокуса. Позиционирование отличается максимальным разнообразием.

Не существует стандартного подхода к классификации оптики EDOF-линз.

Пересмотрен стандарт по показаниям к имплантации премиальных ИОЛ для частичной коррекции пресбиопии. Показания к имплантации EDOF ИОЛ значительно расширены.

Существуют два общепринятых стандарта по расчету EDOF ИОЛ: на билатеральную (бинокулярную) эметропию и билатеральная асимметричная коррекция (моновидение) для расширения глубины псевдоаккомодации.

Заслуживает отдельного внимания вопрос стандартизации исследований и проведения сравнительного анализа результатов имплантации премиальных ИОЛ, в том числе с расширенной глубиной фокуса. Эту тему мы разберем в наших последующих публикациях.

Совершенно очевидно, что ИОЛ с расширенной глубиной фокуса являются современным, логичным с точки зрения эволюции и крайне своевременным трендом премиальной интраокулярной коррекции (пресбиопии), который совершенно точно найдет свое достойное место в хирургии катаракты.

Дополнительная информация

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

Конфликт интересов. Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Market Share by IOL Type. Source Marketscope 2018. Available from: <https://www.orthopticscpd.com/pages/omnifocality-the-holy-grail-for-cataract-surgery> (accessed: 13.02.2024).
- IOL market report global analysis for 2022 to 2028. Available from: <https://www.market-scope.com/pages/reports/379/2023-iol-market-report-global-analysis-for-2022-to-2028-april-2023#reports> (accessed: 13.02.2024).
- Морозова Т.А., Керимов Т.З. Современные подходы к анализу дисфотопсий, оценка субъективной удовлетворенности и очковой независимости на фоне мультифокальной интраокулярной коррекции. Обзор // *Вестник РАМН*. — 2017. — Т. 72. — № 5. — С. 355–364. [Morozova TA, Kerimov TZ. Modern Approaches to Dysphotopsia Analysis, Assessment of Patient Satisfaction and Spectacle Independence after Multifocal Intraocular Correction: Review. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(5):355–364. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn883>
- Kim JS, Jung JW, Lee JM, et al. Clinical Outcomes Following Implantation of Diffractive Multifocal Intraocular Lenses with Varying Add Powers. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):702–709.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.07.021>
- Maurino V, Allan BD, Rubin GS, et al. Quality of vision after bilateral multifocal intraocular lens implantation: a randomized trial — AT LISA 809M versus AcrySof ReSTOR SN6AD1. *Ophthalmology*. 2015;122(4):700–710. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.10.002>
- Marques EF, Ferreira TB, Simões P. Visual Performance and Rotational Stability of a Multifocal Toric Intraocular Lens. *J Refract Surg*. 2016;32(7):444–450. doi: <https://doi.org/10.3928/1081597X-20160502-01>
- ANSI Z80.35-2018: *American National Standard for Ophthalmics: Extended Depth of Focus Intraocular Lenses*. American National Standards Institute Vision Council; 2018.
- McMahon JF. Extended Depth of Focus IOLs. Available from: https://eyewiki.aao.org/Extended_Depth_of_Focus_IOLs (accessed: 13.02.2024).
- Kanclerz P, Toto F, Grzybowski A, et al. Extended Depth-of-Field Intraocular Lenses: An Update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(3): 194–202. doi: <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000296>
- Megiddo-Barnir E, Alió JL. Latest Development in Extended Depth-of-Focus Intraocular Lenses: An Update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2023;12(1):58–79. doi: <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000590>
- Шебакин И.Ю., Иофис Е.А. *Фотокинетехника*. — М.: Советская энциклопедия, 1981. — 447 с. [Shebalin IYu, Iofis EA. *Fotokinetekhnika*. Moscow: Sovetskaya enciklopediya; 1981. 447 s. (In Russ.)]
- Волосов Д.С. *Фотографическая оптика*. — 2-е изд. — М.: Искусство, 1978. — С. 91–234. — Глава II «Оптические аберрации объективов». [Volosov DS. *Fotograficheskaya optika*. 2-e izd. Moscow: Iskusstvo, 1978. S. 91–234. Glava II “Opticheskie aberracii ob”ektivov”. (In Russ.)]
- Kohnen T, Suryakumar R. Extended depth-of-focus technology in intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(2):298–304. doi: <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.000000000000109>
- Rayner. RayOne EMV monovision enhanced. Available from: <https://rayner.com/en/iol/monofocal/rayone-emv> (accessed: 13.02.2024).
- IC-8 Lens. Discover the IC-8 Lens. Available from: <https://ic8lens.com/discover-the-ic-8-lens/> (accessed: 13.02.2024).

16. Hooshmand J, Allen P, Huynh T, et al. Small aperture IC-8 intraocular lens in cataract patients: achieving extended depth of focus through small aperture optics. *Eye (Lond)*. 2019;33(7):1096–1103. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0363-9>
17. Agarwal P, Navon SE, Subudhi P, et al. Persistently poor vision in dim illumination after implantation of XtraFocus small-aperture IOL (Morcher). *BMJ Case Rep*. 2019;12(11):e232473. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-232473>
18. Studeny P, Krizova D, Urminsky J. Clinical experience with the WIOL-CF accommodative bioanalogic intraocular lens: Czech national observational registry. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(3):230–235. doi: <https://doi.org/10.5301/ejo.5000653>
19. Malyugin B, Morozova T, Cherednik V. Fyodorov Clinic Innovation GRADIOL: Gradient Refractive Index Optics Multifocal Intraocular Lens. In: Alió JL, Pikkel J (eds). *Multifocal Intraocular Lenses: The Art and the Practice*. Springer; 2014. P. 223–234. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-09219-5>
20. Malyugin B, Morozova T, Cherednik V. Multifocal Intraocular Lenses: Fyodorov GRADIOL. In: Alió JL, Pikkel J (eds). *Multifocal Intraocular Lenses: The Art and the Practice*. 2nd ed. Springer; 2019. P. 279–307. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-21282-7>
21. Морозова Т.А., Покровский Д.Ф., Медведев И.Б., и др. Современные аспекты мультифокальной интраокулярной коррекции (обзор) // *Вестник РАМН*. — 2017. — Т. 72. — № 4. — С. 268–275. [Morozova TA, Pokrovskiy DF, Medvedev IB, et al. Modern Aspects of Multifocal Intraocular Correction: A Review. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(4):268–275. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn835>
22. Малиugin Б.Э., Тахтаев Ю.В., Морозова Т.А., и др. Результаты мультицентровых исследований имплантации мультифокальной градиентной ИОЛ третьего поколения (Градиол-3) // *Офтальмохирургия*. — 2012. — № 2. Available from: <https://eyepress.ru/article/rezul-taty-mul-titsentrovyykh-issledovaniy-implantatsii-mul-tifokal-noy-gradientn>
23. The Ophthalmologist. Delivering Intermediate Vision: The New TECNIS Eyhance Monofocal IOL. Highlights from the Frankfurt January 2019 Advisory Board Meeting. Available from: <https://theophthalmologist.com/subspecialties/delivering-intermediate-vision-the-new-tecnis-eyhance-monofocal-iol> (accessed: 13.02.2024).
24. Alarcon A, Cánovas C, Koopman B, et al. Enhancing the intermediate vision of monofocal intraocular lenses using a higher order aspheric optic. *J Refract Surg*. 2020;36(8):520–527. doi: <https://doi.org/10.3928/1081597X-20200612-01>
25. Alcon. AcrySof IQ Vivity® Extended Vision IOL product information. Available from: <https://www.mylalcon.com/international/professional/cataract-surgery/iols/vivity/> (accessed: 13.02.2024).
26. Arrigo A, Gambaro G, Fasce F, et al. Extended depth-of-focus (EDOF) AcrySof® IQ Vivity® intraocular lens implant: a real-life experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(9):2717–2722. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05245-6>
27. Schmid R, Borkenstein AF. Analysis of higher order aberrations in recently developed wavefront-shaped IOLs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(2):609–620. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05362-2>
28. Rampat R, Gatineau D. Multifocal and Extended Depth-of-Focus Intraocular Lenses in 2020. *Ophthalmology*. 2021;128(11):e164–e185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.09.026>
29. ZEISS Medical Technology. AT LARA family: The next generation EDOF IOLs with wider range of focus. Available from: https://asset-downloads.zeiss.com/catalogs/download/med/b4c6c885-5b6b-4ac1-b976-8adb239b01e2/AT-LARA-829MP-toric-929M-MP-Datasheet-en-OUS_32_022_0168II.indd.pdf (accessed: 13.02.2024).
30. De Wit DW, Diaz J, Moore TC, et al. Effect of position of near addition in an asymmetric refractive multifocal intraocular lens on quality of vision. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(5):945–955. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.07.045>
31. ACUNEX® Vario, glistening-free hydrophobic IOL with EDOF comfort optics. Available from: <https://www.teleon-surgical.com/en/international/products/acunex-iol/acunex-vario/> (accessed: 13.02.2024).
32. Swiss Advanced Vision. LUCIDIS. Available from: <https://sav-iol.com/product-lucidis/> (accessed: 13.02.2024).
33. Swiss Advanced Vision. Eden Swiss Made EDOF IOL Premium Hybrid Design. Available from: <https://sav-iol.com/product-eden/> (accessed: 13.02.2024).
34. Swiss Advanced Vision. HARMONIS. Available from: <https://sav-iol.com/product-harmonis/> (accessed: 13.02.2024).
35. Klabe K. Comfort Blended Vision and iStent Inject Implantation: A Combination Procedure with Excellent Outcomes. *Cataract & Refractive Surgery Today. Europe Edition*. 2018. November/December. P. 24–25.
36. Балашевич Л.И. *Хирургическая коррекция аномалий рефракции и аккомодации*. — СПб.: Человек, 2009. — С. 223–228. [Balashevich LI. *Hirurgicheskaya korrekciya anomalij refrakcii i akkomodacii*. Saint Petersburg: Chelovek Publ.; 2009. S. 223–228. (In Russ.)]
37. Schor C, Landsman L, Erickson P. Ocular dominance and the interocular suppression of blur in monovision. *Am J Optom Physiol Opt*. 1987;64(10):723–730. doi: <https://doi.org/10.1097/00006324-198710000-00002>
38. Reinstein DZ. Advantages of Laser-Blended Vision. CRST Global Europe Edition. January 2009. Available from: https://crstodayeurope.com/articles/2009-jan/0109_06-php/?single=true# (accessed: 13.02.2024).
39. Reinstein DZ, Archer T, Gobbe M. Outcomes of presbyopic micro-monovision LASIK for myopia, hyperopia and emmetropia. *Congress ESCRS, XXVI Abstracts*. Berlin; 2008. P. 132.
40. Jain S, Arora L, Azar DT. Success of monovision in presbyopes: review of the literature and potential applications to refractive surgery. *Surv Ophthalmol*. 1996;40(6):491–499. doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(96\)82015-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(96)82015-7)
41. Jain S, Ou R, Azar DT. Monovision outcomes in presbyopic individuals after refractive surgery. *Ophthalmology*. 2001;108(8):1430–1433. doi: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00647-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00647-9)
42. Малиugin Б.Э., Кокин С.А., Пожарицкая Е.М. Сравнительная оценка клинко-функциональных результатов и субъективной удовлетворенности у пациентов с различной степенью анизометрии // *Бюллетень СО РАМН*. — 2014. — Т. 34. — № 3. — С. 67–71. [Malyugin BE, Kokin SA, Pozharickaya EM. Sravnitel'naya ocenka kliniko-funkcional'nyh rezul'tatov i sub'ektivnoy udovletvorennosti u pacientov s razlichnoj stepen'yu anizometrii. *Byulleten' SO RAMN*. 2014;34(3):67–71. (In Russ.)]

326

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Морозова Татьяна Анатольевна, к.м.н., офтальмохирург, научный сотрудник [*Tatiana A. Morozova*, MD, PhD, Ophthalmic Surgeon, Researcher]; **адрес:** 428028, Чебоксары, пр-т Тракторостроителей, д. 10 [address: 10 Traktorostroiteley av., 428028, Cheboksary, Russia]; **e-mail:** TatianaMorozovaMD@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3320-5366>

Н.С. Сергеева¹, Т.А. Кармакова¹,
В.В. Савчина¹, И.И. Алентов¹, Е.Ю. Карпенко¹,
Н.В. Маршутина¹, А.Д. Каприн^{2, 3}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена,
Москва, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Российская Федерация

³Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

KIM-1 и другие маркеры острого повреждения почек при цисплатин-индуцированной нефротоксичности

Нефротоксичность — один из главных дозолимитирующих факторов применения цисплатина в противоопухолевой химиотерапии. Ограничения традиционных показателей функционального состояния почек — креатинина и азота мочевины в крови — делают актуальным поиск новых информативных маркеров, которые позволяют на раннем этапе диагностировать цисплатин-индуцированную нефротоксичность с целью адекватного поддержания почечной функции и своевременной коррекции плана лечения. В настоящем обзоре дана общая характеристика биомаркеров острого повреждения почек (ОПП), к которым в этом аспекте сегодня привлечено особое внимание. Представлены экспериментальные и клинические данные последних лет, касающиеся указанных показателей при развитии цисплатин-индуцированного ОПП, с акцентом на одном из наиболее перспективных маркеров — молекуле повреждения почек 1 (kidney injury molecule 1, KIM-1).

Ключевые слова: цисплатин, нефротоксичность, биомаркеры острого повреждения почек, молекула повреждения почек 1 (KIM-1)

Для цитирования: Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Савчина В.В., Алентов И.И., Карпенко Е.Ю., Маршутина Н.В., Каприн А.Д. KIM-1 и другие маркеры острого повреждения почек при цисплатин-индуцированной нефротоксичности. Вестник РАМН. 2024;79(4):327–337. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17959>

327

Введение

Токсическое поражение почек является частым осложнением лекарственной противоопухолевой терапии онкологических больных. Среди цитостатиков наибольшим нефротоксическим действием обладают антиметаболиты и алкилирующие агенты. Производные платины, относящиеся к последней группе, входят во многие современные схемы химиотерапии (ХТ) при злокачественных опухолях различных локализаций [1]. Широко используемый противоопухолевый

препарат этого класса — цисплатин — обладает выраженной нефротоксичностью, которая приводит к необходимости уменьшения дозы препарата или полному отказу от его применения, что снижает эффективность лечения. Дисфункция почек ухудшает качество жизни онкологических больных и может сокращать ее продолжительность. За последние 40 лет было проведено более 50 исследований и изучено больше 20 различных методов профилактики цисплатин-ассоциированного острого повреждения почек (ОПП) [2]. Несмотря на все прилагаемые усилия, ОПП развивается практически

N.S. Sergeeva¹, T.A. Karmakova¹, V.V. Savchina¹, I.I. Alentov¹, E.Yu. Karpenko¹,
N.V. Marshutina¹, A.D. Kaprin^{2, 3}

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russian Federation

²National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

KIM-1 and Other Markers of Acute Kidney Injury in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity

Nephrotoxicity is one of the main dose-limiting factors for cisplatin in anticancer chemotherapy. The limitations of traditional indicators of renal function, such as blood creatinine and urea nitrogen, encourage the search for new informative markers that allow early diagnosis of cisplatin-induced nephrotoxicity in order to properly maintain kidney health and timely correct the treatment plan. This review provides a general description of biomarkers of acute kidney injury (AKI), which have received special attention in this aspect today. Experimental and clinical data from recent years regarding these indicators in cisplatin-induced AKI are presented, with an emphasis on one of the most promising biomarkers, kidney injury molecule 1 (KIM-1).

Keywords: cisplatin, acute kidney injury, biomarkers, kidney injury molecule 1

For citation: Sergeeva NS, Karmakova TA, Savchina VV, Alentov II, Karpenko EYu, Marshutina NV, Kaprin AD. KIM-1 and Other Markers of Acute Kidney Injury in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):327–337. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17959>

у трети пациентов уже после первого курса цисплатин-содержащей терапии и в ряде случаев переходит в хроническую почечную недостаточность [3]. Поэтому раннее выявление и своевременная коррекция почечных нарушений у пациентов, получающих ХТ, важны для обеспечения наилучших результатов противоопухолевого лечения.

«Золотым стандартом» для выявления ОПП остается уровень креатинина в сыворотке крови [4]. С использованием данного показателя рассчитываются клиренс креатинина (формула D.W. Cockcroft — M.H. Gault) или скорость клубочковой фильтрации (формула Modification of Diet in Renal Disease, MDRD), которые отражают функциональное состояние почек и широко применяются в онкологической практике. На основании оценки величин клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации либо модифицируется доза цитостатиков, либо они полностью отменяются [5]. Рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) предлагают учитывать нарастание сывороточного креатинина и снижение диуреза в период от 48 ч до 7 сут [6].

Следует отметить, что использование креатинина сыворотки крови в качестве маркера ОПП имеет целый ряд ограничений, которые систематизированы в обзоре J.L. Slocum et al. [7]. Так, концентрация креатинина в крови в определенной степени зависит от пола и возраста пациента, его мышечной массы и особенностей питания. Изменения уровня сывороточного креатинина могут происходить при приеме лекарств и заболеваниях, не связанных с нарушением функции почек. Так как почки обладают значимым функциональным резервом, нарастание уровня креатинина происходит, когда их функция утрачена почти наполовину. Таким образом, изменения уровня креатинина сыворотки зачастую не проявляются в течение 48–72 ч после эпизода ОПП, что препятствует принятию своевременных решений по лечебной тактике и коррекции явлений нефротоксичности на самых ранних этапах, когда эти мероприятия могут быть максимально эффективными [7]. В то же время нарушение функции почек в определенной доле случаев является необратимым и значительно ограничивает возможности дальнейшего лекарственного лечения. В связи с этим крайне актуален поиск маркеров, позволяющих выявить повреждение почек на самом раннем этапе либо установить повышенный риск развития ОПП у пациента до начала лечения.

Методология поиска первоисточников. Поиск источников информации проводился с использованием электронного ресурса PubMed по ключевым словам: «cisplatin», «acute kidney injury», «biomarkers», «nephrotoxicity», «kidney injury molecule 1». Историческая глубина поиска не ограничивалась. Всего рассмотрено 128 источников, для обзора отобрано 92 релевантные публикации.

Механизмы развития цисплатин-индуцированной нефротоксичности

Подобно многим другим лекарственным средствам, цисплатин выводится из организма преимущественно почками. Благодаря низкой молекулярной массе он свободно фильтруется в клубочках, но реабсорбируется и накапливается в эпителии проксимальных почечных канальцев, вызывая повреждение и апоптоз клеток эпителия, воспалительную реакцию ткани и повреждение сосудов, что влечет за собой ишемию почек [8].

В обзорных статьях последних лет описаны основные механизмы развития цисплатин-индуцированной нефротоксичности [8, 9]. Цисплатин проникает в тубулоциты главным образом при участии двух мембранных белков-переносчиков — транспортера ионов меди *Ctrl* и транспортера органических катионов *OCT2*, которые в большом количестве экспрессированы на базолатеральной поверхности этих клеток [10]. Как и другие алкилирующие противоопухолевые препараты, цисплатин, попав в клетку, связывается с основаниями ДНК, формируя перекрестные сшивки между нуклеотидными нитями, что препятствует репликации ДНК, приводит к нарушению клеточного цикла и индукции апоптоза. Кроме того, цисплатин индуцирует повреждение митохондриальной ДНК, вызывая дисфункцию митохондрий [11]. Следующие за этим снижение синтеза АФТ и клеточная гипоксия, в свою очередь, ведут к высвобождению медиаторов активации каспаз 8 и 9, которые выступают в качестве инициаторов программируемой клеточной гибели.

Цисплатин способен активировать и внешние апоптотические сигнальные пути, активируемые фактором некроза опухоли α (ФНО- α) [9]. Дополнительным проапоптотическим эффектом цисплатина является активация белка *p53*, который подавляет экспрессию антиапоптотических белков, локализованных на мембране митохондрий, в том числе *Bcl-2*. Имеются данные, что цисплатин вовлечен в развитие в поврежденных тубулоцитах некроптоза — клеточной гибели, опосредованной координированным взаимодействием псевдокиназы *MLKL* и рецепторов протеинкиназ *RIPK* [9].

Значительный вклад в развитие цисплатин-индуцированной нефротоксичности вносит оксидативный стресс. Увеличение количества активных форм кислорода при воздействии цисплатином было продемонстрировано как *in vitro*, так и *in vivo* [12]. Известны три механизма, обуславливающих этот эффект [13]. Во-первых, после попадания в клетку цисплатин переходит в высокореактивную форму, которая взаимодействует с тиол-содержащими молекулами, включая глутатион — один из основных клеточных антиоксидантов. Во-вторых, вызванная цисплатином дисфункция митохондрий приводит к нарушению дыхательной электрон-транспортной цепи и накоплению активных форм кислорода. И наконец цисплатин может индуцировать образование активных форм кислорода в микросомах, взаимодействуя с ферментами семейства цитохрома *P450*. Возникающий в результате этих событий оксидативный стресс ведет к повреждению клеток почечных канальцев, при этом в экспериментальных исследованиях показано, что введение антиоксидантов может оказывать нефропротективное воздействие [13].

Цисплатин способен индуцировать провоспалительные реакции в почечной ткани. Вызываемые им внутриклеточные повреждения ведут к высвобождению DAMPs (damage-associated molecular patterns) — эндогенных молекул, которые являются лигандами толл-подобных рецепторов [8]. Их активация, в свою очередь, обуславливает синтез хемокинов и других цитокинов, в том числе ФНО- α — одного из ключевых медиаторов воспаления. В результате в зону повреждения привлекаются иммунные клетки, в частности нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и $CD4^+$ Т-лимфоциты. Вследствие этого развивается воспаление, которое усугубляет нефротоксическое воздействие цисплатина [8, 10].

Таким образом, цисплатин-индуцированная нефротоксичность опосредована различными механизмами. Их совокупность определяет сложную картину патогенеза

возникающих нарушений, широкий спектр возможных терапевтических мишеней для коррекции почечной дисфункции, а также разную природу и специфичность потенциальных маркеров поражения почек.

Маркеры острого повреждения почек

К настоящему времени описан целый ряд биомаркеров ОПП, изменение уровня которых в крови или моче ассоциировано с нефротоксичностью лекарственных средств в целом и цисплатина в частности. Основные биомаркеры ОПП представлены на рис. 1 в соответствии с отделами нефрона, повреждение которых они отражают.

Наибольшее количество известных маркеров относится к повреждению эпителия проксимальных канальцев, которые чаще всего поражаются при нефротоксических воздействиях.

KIM-1 (kidney injury molecule 1, молекула повреждения почки 1) — трансмембранный муциноподобный гликопротеин с молекулярной массой от 36 до 44 кДа, полностью гликозилированная форма которого достигает массы 104 кДа [14]. В почках KIM-1 экспрессируется клетками эпителия проксимальных канальцев. В норме уровень его экспрессии незначителен, однако продукция KIM-1 сильно возрастает в условиях гипоксии или при токсическом воздействии различной природы.

Т. Ichimura et al. впервые показали, что введение крысам цисплатина сопровождается значительным увеличением экспрессии KIM-1 в клетках сегмента S3 проксимальных канальцев и повышением уровня гликопротеина в моче [15]. Эти изменения регистрировались уже в течение 1–2 сут после токсического воздействия и предшествовали повышению уровня креатинина в крови [15].

Считается, что повышенная экспрессия KIM-1 в почечной ткани имеет адаптивный характер, выполняет защитную функцию и сопровождает процессы регенерации эпителия проксимальных почечных канальцев [15, 16]. Механизмы, которые опосредуют эти эффекты, разнообразны. Так, обладая свойством рецептора фосфатидилсерина, KIM-1 может индуцировать фагоцитоз остатков погибающих клеток, тем самым снижая вероятность нарушения потока гломерулярного фильтрата остатками клеточного дебриса [17]. KIM-1 способна захватывать альбумин из первичной мочи, что дополняет основные рецепторные механизмы реабсорбции белка в почках при тяжелой протеинурии [18]. Показано, что повышенная экспрессия KIM-1 в клетках почечного эпителия: приводит к подавлению апоптоза, поддерживая целостность эпителиального барьера [19]; снижает продукцию клетками эпителия провоспалительных цитокинов [20]; ингибирует активность эффекторных Т-лимфоцитов и привлекает регуляторные Т-клетки, предотвращая развитие аутоиммунных реакций [20]; потенцирует миграцию и пролиферацию дедифференцированных клеток в регенерирующем почечном эпителии [21].

По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований, уровень KIM-1 в моче возрастает на фоне ХТ, увеличение его концентрации в моче является высокочувствительным и достаточно специфичным показателем нефротоксичности цисплатина и превосходит в этом отношении другие доступные для измерения в моче биомаркеры, как классические, так и новые.

NGAL (neutrophil-gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) — гликозилированный белок семейства липокалинов [22]. В мономерной форме он имеет молекулярную массу 25–30 кДа в зависимости от степени гликозилирования. Описаны гомодимер NGAL и гетеродимер, связанный

329

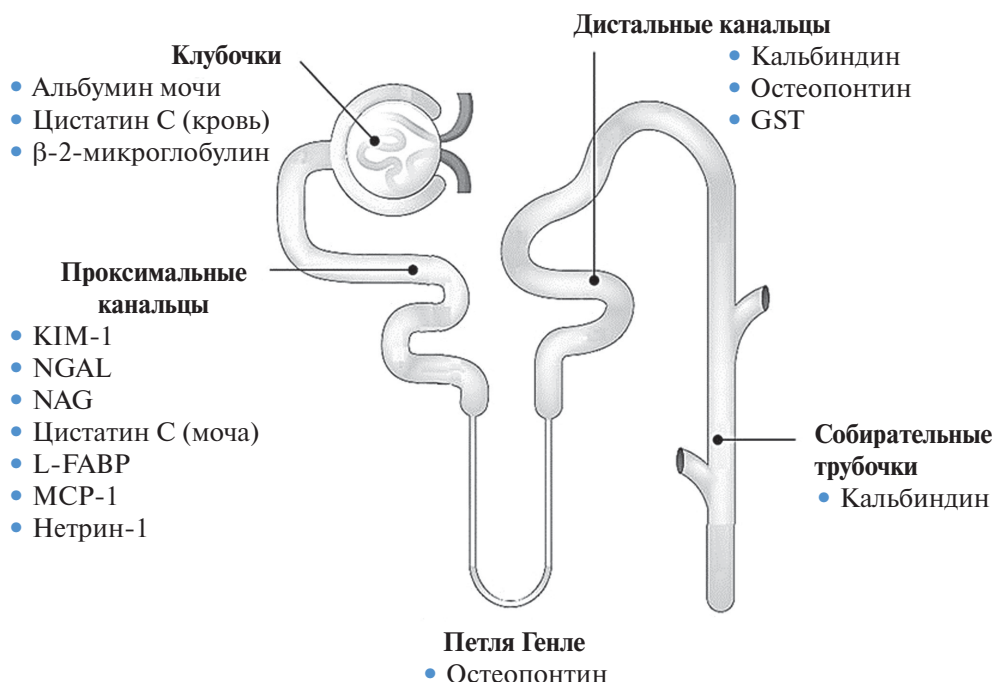


Рис. 1. Биомаркеры острого повреждения почек, ассоциированные с поражением соответствующих отделов нефрона

Примечание. KIM-1 — молекула повреждения почек 1; GST — глутатион-S-трансфераза; NAG — N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза; NGAL — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; L-FABP — белок печеночного типа, связывающий жирные кислоты; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический пептид 1. Схема строения нефрона адаптирована по изображению designua (<https://stock.adobe.com>).

с MMP-9 и защищающий ее от протеолитической деградации [22]. Первоначально NGAL представляли как антибактериальный иммунный фактор, способный взаимодействовать с железом сидерофоров (хелаторов железа, секретируемых микроорганизмами). Это предотвращает поглощение железа бактериями и, как следствие, блокирует их жизнедеятельность. Сегодня NGAL характеризуют как мультифункциональный белок, который в том числе участвует в формировании нефронов из прогениторных клеток в эмбриогенезе, проявляет свойства ростового фактора при воспалении и злокачественном росте, а также играет роль в развитии различных заболеваний — метаболических нарушений при диабете, сердечно-сосудистых нарушений, острых и хронических заболеваний почек [23]. В норме NGAL экспрессируется нейтрофилами и в небольших количествах синтезируется клетками предстательной железы, респираторным эпителием и эпителием органов желудочно-кишечного тракта [24]. Попадающий в плазму крови NGAL фильтруется в клубочках и почти полностью реабсорбируется в канальцах при участии рецепторного белка мегалина [25].

В почках NGAL синтезируется в эпителии проксимальных канальцев и (в небольших количествах) собирательных трубочек и играет важную роль в регенерации почки после ишемии [26]. В эпителии проксимальных канальцев ген, кодирующий NGAL (*LCN2*), быстро реагирует на повреждение почек (*ready to go gene*) [26]. Уровень NGAL в моче возрастает уже через 1 сут после токсических воздействий, в том числе после введения цисплатина, существенно опережая возрастание уровня креатинина в крови [27, 28]. Основными функциями NGAL при нефротоксических воздействиях являются стимуляция пролиферации поврежденного эпителия и противодействие бактериальной инфекции [23]. Введение мышам рекомбинантного NGAL в сочетании с цисплатином снижает проявление ОПП [29].

E.V. Schrezenmeier et al. [26] для прогнозирования/выявления ОПП предлагают определение уровня NGAL в моче в сочетании с креатинином крови. Некоторые авторы [30–32] полагают, что сочетание NGAL с другими маркерами повреждения почек будет полезным для диагностики ОПП разной этиологии.

Кальбиндин (молекулярная масса — 28 кДа) относится к семейству эволюционно высококонсервативных кальций-связывающих белков. Он захватывает ионы Ca^{+2} из среды, являясь медиатором Ca^{+2} -зависимых процессов в клетках, в том числе протектором Ca^{+2} -опосредованной клеточной гибели [33]. В почке кальбиндин экспрессирован в эпителии дистальных канальцев и собирательных трубочек [33].

В ряде экспериментальных работ показано возрастание уровня кальбиндина в моче при нефротоксических лекарственных воздействиях, включая препараты, повреждающие проксимальные [34, 35] и дистальные [36] канальцы нефрона. В. George et al. [35] показали увеличение концентраций KIM-1 в моче мышей в 2,5 раза на 1-е сут после воздействия, а увеличение концентраций кальбиндина — в 11,5 раза, в то время как уровни креатинина и мочевины в крови начинали возрастать только на 3-и сут после введения нефротоксической дозы цисплатина. Авторы полагают, что сочетанная оценка кальбиндина и KIM-1 в моче является адекватным подходом для выявления случаев лекарственного ОПП, так как позволяет выявлять повреждения эпителия как дистальных (кальбиндин), так и проксимальных (KIM-1) сегментов нефрона.

Цистатин С (молекулярная масса — 13,3 кДа) принадлежит к семейству цистатинов и является ингибитором сериновых протеаз (катепсинов), регулируя, таким образом, внеклеточную протеазную активность [37]. Цистатин С синтезируется многими типами клеток и содержится во всех внеклеточных жидкостях [38]. Он вовлечен в целый спектр патологических процессов, включая иммунные, воспалительные и связанные со злокачественными опухолями [37].

Благодаря небольшой молекулярной массе цистатин С легко фильтруется в клубочках и реабсорбируется в проксимальных канальцах, в эпителии которых он подвергается полной деградации, возвращаясь в циркуляцию в виде аминокислот [39]. Поэтому в норме его концентрация в моче очень низкая. Однако повреждение проксимальных канальцев может приводить к увеличению содержания цистатина С в моче до измеряемого уровня, что делает этот белок потенциальным маркером ОПП [9]. В отличие от креатинина, уровни цистатина С в крови и моче не зависят от пола, возраста и мышечной массы [40].

В ряде публикаций убедительно показано, что цистатин С сыворотки крови раньше и чаще, чем сывороточный креатинин, выявляет эпизоды ОПП, в том числе вызванные цисплатин-содержащей ХТ, отражая состояние клубочковой фильтрации [37, 41], хотя есть и противники такого подхода [42, 43].

M. Lambert et al. [44], исследуя цистатин С и креатинин в сыворотке крови и моче детей — онкологических больных, получающих цисплатин, показали, что уровень цистатина С в моче, нормированный на креатинин, — адекватный показатель тубулярной токсичности, в то время как уровень цистатина С в сыворотке крови отражает нарушение гломерулярной функции.

β 2-микроглобулин (β 2М; молекулярная масса — 12 кДа) — мультифункциональный белок, выявляемый во всех клетках организма [45]. Будучи нековалентно связанным с полипептидными цепями белков, входящих в главный комплекс гистосовместимости (МНС-1), β 2М стабилизирует их четвертичную структуру [45]. Накопление β 2М в крови с возрастом ассоциировано с когнитивными расстройствами [46]; он вовлечен в регуляцию пролиферации, процессы метастазирования и апоптоза опухолевых клеток [47] и является признанным сывороточным маркером лимфопролиферативных [48], а также острых и хронических воспалительных заболеваний [45].

β 2М как небольшой белок фильтруется в неизмененном виде в мочу [45]. Показано, что нарушение фильтрации в клубочках приводит к повышению его концентрации в крови и снижению в моче, а нарушение реабсорбции β 2М в проксимальных канальцах — к повышению его содержания в моче [49]. F. Dieterle et al. полагают, что уровни β 2М в сочетании с цистатином С в крови лучше отражают нарушение гломерулярной функции, чем креатинин и мочевина крови [49].

Соотношение β 2М и цистатина С в моче у новорожденных отражает состояние почечной функции и, как неинвазивный метод исследования, используется в ряде клиник [50]. Учитывая последний факт, а также данные о повышенном уровне β 2М в крови при онкологических, в том числе лимфопролиферативных, заболеваниях, β 2М активно исследуют для выявления ОПП у детей с онкологическими заболеваниями, получающих цисплатин-содержащую ХТ. Так, S. Zareifar et al. при обследовании 20 детей показали, что повышение β 2М в моче происходит уже через 1 сут после введения цисплатина,

что косвенно отражает нарушение почечной функции [51]. Гидратация с фиксированным диурезом и введение сульфата магния предотвращали это повышение [51]. B.S. Lee et al. [52] подтвердили, что $\beta 2\text{M}$ в моче является наиболее чувствительным маркером нефротоксичности ХТ у детей с онкологической патологией. Важные данные об отдаленных последствиях ОПП, индуцированного ХТ, у 763 детей — онкологических больных (медиана наблюдения — 18,3 года) представили I.A. Dekkers et al. [53]. После получения в детстве потенциально нефротоксической ХТ, включающей цисплатин и ифосфамид, у ряда из них впоследствии выявлялись нарушения как клубочковой фильтрации (снижение скорости клубочковой фильтрации), так и реабсорбции в канальцах (повышение соотношения $\beta 2\text{M}$ и креатинина в моче) [53].

Остеопонтин (молекулярная масса — 35–65 кДа) — высокофосфорилированный интегрин-связывающий гликопротеин внеклеточного матрикса, обнаруживается во многих тканях. В костной ткани он синтезируется как остеобластами, так и остеокластами и принимает участие в процессе ремоделирования костей [54]. В почечной ткани остеопонтин синтезируется в эпителии дистальных канальцев [55] и задействован в формировании кальций-фосфатных и кальций-оксалатных камней, входя в их состав в качестве основного белка и обеспечивая адгезию их кристаллов на эпителии [56]. Эти данные, с одной стороны, обосновывают целесообразность исследования уровней остеопонтина в моче для выявления группы риска нефролитиаза, а с другой — привлекают внимание исследователей к изучению роли остеопонтина в функционировании почек.

Показано, что остеопонтин проявляет противовоспалительные свойства, в частности обеспечивая ослабление в клетках оксидативного стресса при гломерулонефрите [57], а также благодаря этому свойству увеличивает толерантность почечной ткани к ишемии [58]. Некоторые авторы полагают, что остеопонтин является ключевым регулятором регенерации эпителия почечных канальцев после их повреждения [59]. Ряд авторов отмечают, что на экспериментальных моделях цисплатин-индуцированного ОПП у лабораторных животных экспрессия остеопонтина начинается в фазе начала восстановления эпителия проксимальных канальцев (3–5-е сут) [60]. Повышение экспрессии остеопонтина в клетках сопровождается и возрастанием его концентрации в моче, что делает анализ его концентраций в динамике полезным для выявления случаев лекарственного ОПП.

Кластерин (молекулярная масса — 75–80 кДа) — многофункциональный аполипопротеин, получил свое название благодаря способности вызывать агрегацию клеток крови [61]. Кластерин присутствует во всех биологических жидкостях и во внеклеточном матриксе тканей в разных формах, отличающихся по функциональной активности [62]. Он включен в различные биологические процессы, в том числе регуляцию протеостаза, апоптоза, ремоделирование тканей и реакции воспаления [61]. По данным X. Weng et al., при развитии ОПП кластерин блокирует инфильтрацию почечной ткани макрофагами, их провоспалительную поляризацию и увеличивает фагоцитарную активность макрофагов в период восстановления после ОПП [63]. При воздействии цисплатином кластерин выступает протектором эпителия почечных канальцев, а возрастание его уровня в моче коррелирует с развитием ОПП [64].

L-FABP (liver-type fatty acid binding protein; протеин печеночного типа, связывающий жирные кислоты; мо-

лекулярная масса — 14 кДа) экспрессируется в клетках проксимальных канальцев почки, а его повышенное содержание в моче регистрируется уже через 30 мин — 1 ч после нефротоксических воздействий, что превосходит по скорости реакции все известные показатели, отвечающие на ишемическое или токсическое ОПП [65, 66]. Концентрация L-FABP в моче возрастает более чем в 100 раз после воздействия цисплатином. Связывая продукты перекисного окисления липидов и экспрессируя их с мочой, L-FABP предотвращает накопление этих соединений в эпителии проксимальных канальцев, тем самым снижая уровень оксидативного стресса [65, 67]. D. Katagiri et al. [67] полагают, что L-FABP предотвращает цисплатин-индуцированную прогрессию ОПП в хроническую болезнь почек, сопровождающуюся интерстициальным фиброзом. На это указывает и корреляция тубуло-интерстициальных нарушений в почке при лекарственном ОПП с уровнем L-FABP в моче [66].

Нетрин-1 (молекулярная масса — 75 кДа) — ламилин-связанный мультифункциональный белок базальных мембран, экспрессированный во многих тканях, включая почки [68]. Концентрация нетрина-1 в моче мышей нарастает уже через 1 ч после введения животным нефротоксических доз цисплатина [69]. Результаты модельных исследований свидетельствуют о том, что нетрин-1 при нефротоксических воздействиях выступает в качестве цитопротектора в клетках проксимальных канальцев, подавляя воспалительные процессы путем снижения оксидативного стресса, что предотвращает апоптоз тубулярных клеток. У пациентов значимость нетрина-1 как потенциального маркера ОПП, индуцированного цисплатином, на сегодняшний день не исследована.

NephroCheck®. В 2014 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование для выявления ОПП комбинации определяемых в моче маркеров остановки клеточного цикла — тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 и протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста (произведение концентраций [TIMP-2]·[IGFBP7]), получившую коммерческое наименование NephroCheck® [70]. Результаты изучения диагностической значимости этого теста, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, систематизированы в ряде обзоров и на сегодняшний день неоднозначны. Z. Toprak et al. [71] использовали NephroCheck® у больных раком легкого, получающих цисплатин-содержащую ХТ. ОПП было зарегистрировано у 28% из них (13/45), однако значение NephroCheck® возрастало в моче у всех больных. Авторы делают заключение, что NephroCheck® не дифференцирует больных с ОПП и без него. Напротив, M. Schanz et al. [72] на основании изучения данных NephroCheck® после цисплатин-содержащей ХТ у 58 онкологических больных считают, что рекомендуемый пороговый уровень 0,3 единицы позволяет выявлять эпизоды ОПП с чувствительностью 50%, специфичностью 87%, прогностической ценностью отрицательного и положительного результата — 94 и 25% соответственно, AUC — 0,92 (0,8–1,0). Некоторые авторы [73] полагают, что результаты NephroCheck® будут наиболее полезны для прогноза исходов ОПП в хроническую болезнь почек. Однако все они отмечают, что динамика NephroCheck® после эпизодов ОПП изучена недостаточно.

Представленные выше сведения демонстрируют широкий спектр биологически активных макромолекул, увеличение концентрации которых в моче ассоцииро-

вано с острым нарушением функции почек и, таким образом, может служить предиктором лекарственного ОПП. Наряду с перечисленными выше новыми биомаркерами ОПП и хорошо известными показателями функционального состояния почек, такими как содержание в моче общего белка и альбумина, на роль маркеров цисплатин-индуцированной нефротоксичности выдвигаются и другие кандидаты: содержание в моче ферментов (щелочной фосфатазы, глутатион-S-трансферазы, γ -глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы (NAG)); ренальный папиллярный антиген RPA-1; треофил-фактор 3 (TFF3); тканевой ингибитор металлопротеиназ TIMP-1; факторы роста (табл. 1).

В 2010 г. FDA и Европейским медицинским агентством (EMA) целый ряд определяемых в моче биомаркеров был одобрен для использования на этапе доклинических исследований для оценки нефротоксичности новых лекарственных средств, среди которых KIM-1, кластерин, альбумин, общий белок, β 2М, цистатин С и TFF3 [83].

Необходимо отметить, что ни один из описанных на сегодняшний день маркеров ОПП, определяемых в моче и реагирующих на цисплатин-индуцированное повреждение почек, пока не рекомендован для рутинного клинического использования. Остается нерешенным целый ряд вопросов: пороговые уровни этих маркеров; оптимальные сроки их исследования после нефротоксических воздействий; возможные преимущества использования ансамблей маркеров, отражающих нарушения в разных отделах нефрона, и др.

По данным большинства сравнительных исследований, выполненных на моделях у животных (см. табл. 1), KIM-1 является наиболее ранним маркером ОПП, вызванного цисплатином. Увеличение уровня KIM-1 коррелирует с его экспрессией в ткани почек и, как правило, предшествует гистопатологическим изменениям в почечной паренхиме [35, 76, 79–82], а динамика отражает не только повреждение эпителия проксимальных канальцев, но и его последующее восстановление.

Клинические исследования KIM-1 как маркера цисплатин-ассоциированной нефротоксичности

Клинические исследования, в которых проводилась оценка значимости KIM-1 как маркера цисплатин-индуцированной нефротоксичности у взрослых онкологических больных, представлены в табл. 2. Результаты этих исследований показывают, что цисплатин-содержащая ХТ может сопровождаться увеличением уровня KIM-1 в моче даже в отсутствие признаков ОПП по общепринятым клиническим критериям [85–88, 90], что, как считается, отражает субклиническое повреждение почек. В случаях подтвержденных эпизодов ОПП уровень KIM-1 в моче больных достоверно превышает таковой до начала лечения. М. Abdelsalam et al. по результатам наиболее репрезентативного по количеству наблюдений исследования отмечают, что KIM-1 является наиболее чувствительным маркером цисплатин-индуцированного повреждения почек [28]. По данным М.Е. Ibrahim et al. [92], связь этого показателя с токсическим лекарственным воздействием подтверждается тем, что пиковые концентрации KIM-1 и цисплатина в моче совпадают по времени.

Необходимо отметить, что опубликованные данные, касающиеся изучения KIM-1 в качестве маркера цисплатин-индуцированной нефротоксичности, достаточно разнородны. Так, авторы использовали разные критерии оценки ОПП — по системам CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [89], AKIN (Acute Kidney Injury Network) [27, 84], KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [28, 86]. N. de Godoy Torso et al. [91] сравнивали все известные системы оценки, включая RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease). Другие авторы оценивали функциональное состояние почек по изменению величины скорости клубочковой фильтрации [85] или увеличению концентрации в крови креатинина и мочевины [87]. Отличались дозы цисплатина, используемые в схемах ХТ у разных категорий больных даже в рамках одного протокола (см. табл. 2). Вследствие методологии оценки нефротоксичности и применения разных схем ХТ, а также отличий в исходном состоянии пациентов, особенностей премедикации и сопутствующей терапии частота регистрируемого ОПП после введения цитостатиков существенно различалась (см. табл. 2). Кроме того, одни авторы использовали показатель KIM-1, нормированный на уровень креатинина в моче [27, 89], учитывая таким образом статус гидратации, другие не нормировали, показав, что в обоих случаях получаются сходные результаты [87]. Таким образом, прямое сопоставление данных, представленных в разных публикациях, затруднительно.

В большинстве публикаций приводится динамика KIM-1 в моче только на фоне одного — первого — цикла ХТ. В то же время кумулятивный характер токсического действия цисплатина может проявляться в более поздние сроки лечения [3], и результаты однократного исследования в начале терапии могут не отражать полную динамику показателя.

Как правило, авторы оценивают изменения уровня KIM-1 2–3 раза в интервале 1–10 сут после начала ХТ; в отдельных работах представлены данные, полученные в течение 1-х сут (4–12 ч) после введения цитостатиков (см. табл. 2), что обусловлено стремлением зарегистрировать наиболее ранние проявления нефротоксичности. Максимум уровня KIM-1 в моче после первого цикла ХТ выявляют на разные сроки: на 3-й [28, 84] или 10-й [87] дни. В. George et al. отмечают снижение концентрации KIM-1 в моче к началу следующего цикла ХТ, но при этом она не достигает исходного уровня [88], однако детально динамика показателя на протяжении всего курса ХТ не прослежена ни в одном исследовании.

Несмотря на такие существенные различия в протоколах и результатах исследований, представленные в них результаты позволяют сделать несколько общих заключений.

Уровень KIM-1 в моче возрастает по меньшей мере за 2 сут до начала подъема креатинина и азота мочевины крови. При использовании схем ХТ, не содержащих цисплатин, значимых изменений уровня KIM-1 в моче не наблюдается (см. табл. 2). В большинстве исследований увеличение концентрации KIM-1 в моче отмечают на 2–3-и сут после введения цитостатиков [28, 87–89], но в отдельных работах повышение показателя регистрируется уже через 1 сут [27, 84]. Вероятно, увеличение уровня KIM-1 в моче начинается уже через 4–6 ч после начала ХТ [27], а затем удерживается в течение некоторого времени, что отличает его других маркеров ОПП, обеспечивая достаточно широкое по времени диагностическое окно.

Таблица 1. Сравнительные исследования мочевых маркеров нефротоксичности, индуцированной цисплатином, на моделях у животных

Источник	Вид животных	Доза цисплатина	Длительность наблюдения	Исследованные биологические маркеры	Наиболее ранний маркер ОПП (срок достоверного увеличения уровня по сравнению с контролем)
Tomomura et al. [74]	Крысы	4 мг/кг	От 1 до 3 сут	ALB, KIM-1, β 2M, CLU, Cys C, NGAL, NAG, α -GST, μ -GST, LDH	KIM-1, NAG, LDH, альбумин, μ -GST (1-е сут)
Sasaki et al. [75]	Крысы	1, 3 и 6 мг/кг	От 1 до 7 сут	Общий белок, ALB, KIM-1, β 2M, CLU, Cys C, NGAL, NAG, α -GST, μ -GST, кальбиндин, OPN, TIMP-1, RPA-1, EGF, VEGF	Cys C, NGAL, β 2M (1-е сут)
Vinken et al. [64]	Крысы	1 мг/кг	От 1 до 14 сут	Общий белок, ALB, KIM-1, β 2M, CLU, NGAL, α -GST, OPN, RPA-1	KIM-1, CLU (3-и сут)
Mc Duffe et al. [76]	Крысы	1 мг/кг	От 6 ч до 4 нед	Общий белок, ALB, KIM-1, β 2M, CLU, NGAL, NAG, α -GST, μ -GST, OPN, γ -GT, RPA-1	KIM-1, ALB, α -GST (3-и сут)
Sinha et al. [77]	Крысы	5,5 мг/кг	От 2 ч до 10 сут	KIM-1, NGAL, NAG	KIM-1 (1-е сут)
Sohn et al. [78]	Крысы	20 мг/кг	1 и 3 сут	KIM-1, кальбиндин, TIMP-1	KIM-1 и TIMP-1 (1-е сут)
Wadey et al. [79]	Крысы	1 и 2,5 мг/кг	От 5 до 22 сут	KIM-1, β 2M, CLU, TTF-3, α -GST, OPN	KIM-1, OPN и α -GST (5-е сут)
Kuwata et al. [80]	Крысы	5 мг/кг	От 2 до 12 сут	KIM-1, β 2M, CLU, Cys C, NGAL	KIM-1 (2-е сут)
Uchino et al. [81]	Макаки	3 мг/кг	От 1 до 8 сут	Общий белок, ALB, β 2M, Cys C, CLU, NGAL, NAG, γ -GT, ALP	NGAL и ALP (1-е сут)
Ewees et al. [82]	Крысы	6 мг/кг	От 1 до 4 сут	KIM-1, NGAL	KIM-1 (1-е сут)
George et al. [35]	Мыши	20 мг/кг	От 1 до 4 сут	KIM-1, кальбиндин	KIM-1 (1-е сут)

Примечание. ALB — альбумин; ALP — щелочная фосфатаза; OPN — остеопонтин; RPA-1 — ренальный папиллярный антиген 1; TFF3 — фактор трилистника 3; TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ 1; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Таблица 2. Клинические исследования с использованием маркеров нефротоксичности в моче у взрослых больных с солидными злокачественными опухолями, получавших цисплатин-содержащую химиотерапию

Источник	Число больных, <i>N</i>	Доза цисплатина в схемах ХТ, мг/м ²	Сроки исследования после начала ХТ	Исследованные биологические маркеры*	Частота наблюдения ОПП, <i>n</i> (%)
Tekce et al. [84]	22	75	1, 3 и 5 сут	KIM-1	8 (36,4)
Hosohata et al. [85]	24	70	1, 2 и 3 сут	KIM-1, NGAL	0
Pianta et al. [86]	27	75–100	4 ч, 8 ч, 1, 3, 7 и 14 сут	KIM-1, CLU	2 (7,4)
George et al. [87]	56	≥25	3 и 10 сут	ALB, KIM-1, кальбиндин, CLU, GST-pi, β2M, NGAL, OPN, MCP-1, Cys C, TFF3	1 (1,8)
Abdelsalam et al. [28]	132	50	1, 2 и 3 сут	KIM-1, NGAL, Cys-C	35 (26,5)
George et al. [88]	27	≥25	3 и 10 сут 1-го и последующих циклов ХТ	KIM-1, кальбиндин, TFF3	0
Ghadrdan et al. [27]	35	≥50	6 и 24 ч	KIM-1, NGAL	7 (20)
Ghonaim et al. [89]	40	75	2 сут 1-го и 3-го циклов ХТ	KIM-1, NGAL	6 (20)
Гречухина и др. [90]	50	Н/д	1, 2, 4, 8 нед	KIM-1, NGAL	Н/д
de Godoy Torso et al. [91]	79	80–100	5 сут	KIM-1	33–40 (42–51%)**

Примечание. *N* — число больных; ХТ — химиотерапия; ОПП — острое повреждение почек; * — пояснения к сокращениям см. табл. 1; ** — в зависимости от системы оценки ОПП; Н/д — нет данных.

Заключение

Клиническую значимость разработок метода ранней диагностики ОПП в онкологической практике трудно переоценить. Проблематика нефротоксичности ХТ тесно связана как с возросшей агрессивностью лечения вследствие внедрения в практику широкого спектра новых противоопухолевых лекарственных средств, так и с постарением госпитализируемых больных. Кроме того, необходимость иметь надежный ранний маркер ОПП обусловлена неудовлетворенностью клиницистов использованием канонических показателей — уровня креатинина и азота мочевины в сыворотке крови.

В настоящем обзоре представлены сведения об активно изучаемых маркерах ОПП, ассоциированного с нефротоксичностью цисплатина — одного из наиболее широко используемых противоопухолевых препаратов. Данные экспериментальных и клинических исследований указывают, что KIM-1 по своим аналитическим и клинико-лабораторным характеристикам наиболее перспективен для прогнозирования риска развития цисплатин-индуцированного ОПП. Можно полагать, что стойкое повышение в моче уровня KIM-1 станет критерием для последующих ограничений в назначении цисплатин-содержащей ХТ и/или основанием для назначения лекарственной терапии, направленной на поддержание функции почек.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа осуществлена за счет финансирования по месту работы авторов и опубликована на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Н.С. Сергеева — формирование концепции поисково-аналитической работы, критический анализ источников литературы, написание разделов обзора; Т.А. Кармакова — анализ и систематизация данных литературы, написание разделов обзора; В.В. Савчина — поиск и анализ источников литературы по проблеме нефротоксичности химиотерапии; И.И. Алентов — анализ источников литературы по теме механизмов нефротоксического действия цисплатина, написание разделов обзора; Е.Ю. Карпенко — поиск источников литературы по клиническим исследованиям маркеров нефротоксичности, написание разделов обзора; Н.В. Маршутина — анализ источников литературы по биологическим маркерам нефротоксичности, подготовка рукописи к публикации; А.Д. Каприн — критический анализ рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания и одобрение окончательной версии. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., и др. Поражение почек при противоопухолевой терапии // *Нефрология*. — 2018. — Т. 22. — № 5. — С. 17–24. [Burnasheva EV, Shatokhin YuV, Snezhko IV, et al. Kidney damage during antitumor therapy. *Nefrologia (Nephrology)*. 2018;22(5):17–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24>

2. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, et al. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017;22(5):609–619. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0319>
3. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, et al. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1173–1179. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.08070715>
4. Luft FC. Biomarkers and predicting acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021;231(1):e13479. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.13479>
5. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., и др. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. — 2022. — № 12. — С.144–158. [Gromova EG, Biryukova LS, Dzhumabaeva BT, et al. Practical recommendations for the correction of nephrotoxicity of antitumor drugs. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*. 2022;12:144–158. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-46>
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;1:1–126.
7. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res*. 2012;159(4):277–289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.01.014>
8. McSweeney KR, Gadaneck LK, Qaradakh T, et al. Mechanisms of cisplatin-induced acute kidney injury: Pathological mechanisms, pharmacological interventions, and genetic mitigations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1572. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers13071572>
9. Holditch SJ, Brown CN, Lombardi AM, et al. Recent advances in models, mechanisms, biomarkers, and interventions in cisplatin-induced acute kidney injury. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3011. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20123011>
10. Veiga-Matos J, Remião F, Motaes A. Pharmacokinetics and toxicokinetics roles of membrane transporters at kidney level. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23:333–356. doi: <https://doi.org/10.18433/jpps30865>
11. Mapuskar KA, Steinbach EJ, Zaher A, et al. Mitochondrial superoxide dismutase in cisplatin-induced kidney injury. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9):1329. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10091329>
12. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol*. 2009;61(3):223–242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2008.09.003>
13. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol*. 2018;31(1):15–25. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0392-z>
14. Bailly V, Zhang Z, Meier W, et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*. 2002;277(42):39739–39748. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M200562200>
15. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286(3):F552–563. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00285.2002>
16. Zhang PL, Rothblum LI, Han WK, et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney Int*. 2008;73(5):608–614. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002697>
17. Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1657–1668. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI34487>
18. Zhao X, Jiang C, Olufade R, et al. Kidney injury molecule-1 enhances endocytosis of albumin in renal proximal tubular cells. *J Cell Physiol*. 2016;231(4):896–907. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.25181>
19. Balasubramanian S, Jansen M, Valerius MT, et al. Orphan nuclear receptor Nur77 promotes acute kidney injury and renal epithelial apoptosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(4):674–686. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070646>
20. Brooks CR, Yeung MY, Brooks YS, et al. KIM-1-/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation. *EMBO J*. 2015;34(19):2441–2464. doi: <https://doi.org/10.15252/embj.201489838>
21. Zhang Z, Cai CX. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway. *Mol Cell Biochem*. 2016;416(1–2):109–116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2700-7>
22. Xiao X, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: An emerging player in iron homeostasis and inflammation. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:103–130. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064559>
23. Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10470. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241310470>
24. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury — A systematic review. *Clin Chim Acta*. 2022;536:135–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.029>
25. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, et al. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett*. 2005;579(3):773–777. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.12.031>
26. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017;219(3):554–572. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.12764>
27. Ghadrani E, Ebrahimpour S, Sadighi S, et al. Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary kidney injury molecule-1 as biomarkers of renal function in cancer patients treated with cisplatin. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(7):1643–1649. doi: <https://doi.org/10.1177/1078155220901756>
28. Abdelsalam M, Elmorsy E, Abdelwahab H, et al. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):219. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1022-2>
29. Ma Q, Devarajan SR, Devarajan P. Amelioration of cisplatin-induced acute kidney injury by recombinant neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ren Fail*. 2016;38(9):1476–1482. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1227917>
30. Peacock WF 4th, Maisel A, Kim J, Ronco C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury. *Postgrad Med*. 2013;125(6):82–93. doi: <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.11.2715>
31. Ronco C, Legrand M, Goldstein SL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: ready for routine clinical use? An international perspective. *Blood Purif*. 2014;37(4):271–285. doi: <https://doi.org/10.1159/000360689>
32. Desai RJ, Kazarov CL, Wong A, et al. Kidney damage and stress biomarkers for early identification of drug-induced kidney injury: A systematic review. *Drug Saf*. 2022;45(8):839–852. doi: <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01202-2>
33. Mady LJ, Haleem F, Christakos S. Calcium-buffering proteins: Calbindin. In: *Encyclopedia of Biological Chemistry*. Elsevier Inc.; 2013. P. 284–289. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00228-0>
34. Wu MJ, Lai LW, Lien YH. Cytoprotective effects of calbindin-D(28k) against antimycin-A induced hypoxic injury in proximal tubular cells. *Life Sci*. 2002;71(5):559–569. doi: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(02\)01710-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)01710-1)
35. George B, Szilagyi JT, Joy MS, et al. Regulation of renal calbindin expression during cisplatin-induced kidney injury. *J Biochem Mol Toxicol*. 2022;36(7):e23068. doi: <https://doi.org/10.1002/jbt.23068>
36. Iida T, Fujinaka H, Xu B, et al. Decreased urinary calbindin 1 levels in proteinuric rats and humans with distal nephron

- segment injuries. *Clin Exp Nephrol.* 2014;18(3):432–443. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0835-3>
37. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem.* 2015;68:57–69. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.007>
38. Abrahamson M, Alvarez-Fernandez M, Nathanson CM. Cystatins. *Biochem Soc Symp.* 2003;70:179–199. doi: <https://doi.org/10.1042/bss0700179>
39. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(2):221–230. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.04.085>
40. Woo KS, Choi JL, Kim BR, et al. Clinical usefulness of serum cystatin C as a marker of renal function. *Diabetes Metab J.* 2014;38(4):278–284. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.4.278>
41. Ichioka D, Kawai K, Tanaka K, et al. Possible risk of overestimation of renal function using cystatin C-based eGFR in testicular cancer survivors treated with cisplatin-based chemotherapy. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(3):727–734. doi: <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1474-x>
42. Bodnar L, Wcislo GB, Smoter M, et al. Cystatin C as a parameter of glomerular filtration rate in patients with ovarian cancer. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(5):360–367. doi: <https://doi.org/10.1159/000319097>
43. Cavalcanti E, Barchiesi V, Cerasuolo D, et al. Correlation of serum cystatin C with glomerular filtration rate in patients receiving platinum-based chemotherapy. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2016;2016:4918325. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/4918325>
44. Lambert M, White-Koning M, Alonso M, et al. Plasma cystatin C is a marker of renal glomerular injury in children treated with cisplatin or ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(1):e28747. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.28747>
45. Li L, Dong M, Wang XG. The implication and significance of beta 2 microglobulin: A conservative multifunctional regulator. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(4):448–455. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176084>
46. Smith LK, He Y, Park JS, et al. β 2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat Med.* 2015;21(8):932–937. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3898>
47. Shi C, Zhu Y, Su Y, et al. Beta 2-microglobulin: emerging as a promising cancer therapeutic target. *Drug Discov Today.* 2009;14(1–2):25–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.11.001>
48. Парилова Н.К., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., и др. Прогностическое значение тимидинкиназы-1 в сравнении с β 2-микроглобулином и лактатдегидрогеназой при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях // *Клиническая онкогематология.* — 2016. — Т. 9. — № 1. — С. 6–12. [Parilova NK, Sergeeva NS, Marshutina NV, et al. Prognostic value of thymidine kinase-1 versus β 2-microglobulin and lactate dehydrogenase in malignant lymphoproliferative diseases. *Klinicheskaya onkogematologia (Clinical oncohematology).* 2016;9(1):6–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-1-6-12>
49. Drücke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin. *Semin Dial.* 2009; 22(4):378–380. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2009.00584.x>
50. El-Frargy MS, El-Refaey AM, Eid R, et al. Serum cystatin-C and BETA 2-microglobulin as accurate markers in the early diagnosis of kidney injury in neonates: A single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26(4):712–717. doi: <https://doi.org/10.4103/1319-2442.160151>
51. Zareifar S, Jafari H, Geramizadeh B, et al. The evaluation of cisplatin effect on tubular function in children on chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(1):18–24. doi: <https://doi.org/10.3109/08880018.2012.737093>
52. Lee BS, Lee JH, Kang HG, et al. Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(10):796–799. doi: <https://doi.org/10.1007/s004670100658>
53. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, et al. Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(6):922–929. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.09980912>
54. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* 2018;59:17–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.07.003>
55. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, et al. Osteopontin — a molecule for all seasons. *QJM.* 2002;95(1):3–13. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.1.3>
56. Jia Q, Huang Z, Wang G, et al. Osteopontin: An important protein in the formation of kidney stones. *Front Pharmacol.* 2022;13:1036423. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1036423>
57. Trostel J, Truong LD, Roncal-Jimenez C, et al. Different effects of global osteopontin and macrophage osteopontin in glomerular injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315(4):F759–F768. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00458.2017>
58. Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, et al. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. *Kidney Int.* 2001;60(5):1645–1657. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00032.x>
59. Iguchi S, Nishi S, Ikegame M, et al. Expression of osteopontin in cisplatin-induced tubular injury. *Nephron Exp Nephrol.* 2004;97(3):e96–105. doi: <https://doi.org/10.1159/000078643>
60. Kashiwagi E, Tonomura Y, Kondo C, et al. Involvement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and osteopontin in renal tubular regeneration and interstitial fibrosis after cisplatin-induced renal failure. *Exp Toxicol Pathol.* 2014;66(7):301–311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.04.007>
61. Rodriguez-Rivera C, Garcia MM, Molina-Álvarez M, et al. Clusterin: Always protecting. Synthesis, function and potential issues. *Biomed Pharmacother.* 2021;134:111174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111174>
62. Rohne P, Prochnow H, Koch-Brandt C. The CLU-files: disentanglement of a mystery. *Biomol Concepts.* 2016;7(1):1–15. doi: <https://doi.org/10.1515/bmc-2015-0026>
63. Weng X, Zhao H, Guan Q, et al. Clusterin regulates macrophage expansion, polarization and phagocytic activity in response to inflammation in the kidneys. *Immunol Cell Biol.* 2021;99(3):274–287. doi: <https://doi.org/10.1111/imcb.12405>
64. Vinken P, Starckx S, Barale-Thomas E, et al. Tissue Kim-1 and urinary clusterin as early indicators of cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Toxicol Pathol.* 2012;40(7):1049–1062. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623312444765>
65. Negishi K, Noiri E, Maeda R, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein mediates the bezafibrate reduction of cisplatin-induced acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008;73(12):1374–1384. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2008.106>
66. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, et al. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol.* 2009;174(6):2096–2106. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080780>
67. Katagiri D, Hamasaki Y, Doi K, et al. Interstitial renal fibrosis due to multiple cisplatin treatments is ameliorated by semicarbazide-sensitive amine oxidase inhibition. *Kidney Int.* 2016;89(2):374–385. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.327>
68. Rajasundari A, Pays L, Mehlen P, et al. Netrin-1 overexpression in kidney proximal tubular epithelium ameliorates cisplatin nephrotoxicity. *Lab Invest.* 2011;91(12):1717–1726. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.126>
69. Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(4):F731–F738. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00507.2007>
70. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(8):932–939. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0077OC>

71. Toprak Z, Cebeci E, Helvacı SA, et al. Cisplatin nephrotoxicity is not detected by urinary cell-cycle arrest biomarkers in lung cancer patients. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(6):1041–1047. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1556-4>
72. Schanz M, Hoferer A, Shi J, et al. Urinary TIMP2-IGFBP7 for the prediction of platinum-induced acute renal injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:175–1181. doi: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S135271>
73. Pajenda S, Ilhan-Mutlu A, Preusser M, et al. NephroCheck data compared to serum creatinine in various clinical settings. *BMC Nephrol*. 2015;16:206. doi: <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0203-5>
74. Tonomura Y, Tsuchiya N, Torii M, et al. Evaluation of the usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2010;273(1–3):53–59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.04.015>
75. Sasaki D, Yamada A, Umeno H, et al. Comparison of the course of biomarker changes and kidney injury in a rat model of drug-induced acute kidney injury. *Biomarkers*. 2011;16(7):553–566. doi: <https://doi.org/10.3109/1354750X.2011.613123>
76. McDuffie JE, Ma JY, Sablad M, et al. Time course of renal proximal tubule injury, reversal, and related biomarker changes in rats following cisplatin administration. *Int J Toxicol*. 2013;32(4):251–260. doi: <https://doi.org/10.1177/1091581813493013>
77. Sinha V, Vence LM, Salahudeen AK. Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: a comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury. *J Invest Med*. 2013;61(3):564–568. doi: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31828233a8>
78. Sohn SJ, Kim SY, Kim HS, et al. In vitro evaluation of biomarkers for cisplatin-induced nephrotoxicity using HK-2 human kidney epithelial cells. *Toxicol Lett*. 2013;217(3):235–242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.12.015>
79. Wadey RM, Pinches MG, Jones HB, et al. Tissue expression and correlation of a panel of urinary biomarkers following cisplatin-induced kidney injury. *Toxicol Pathol*. 2014;42(3):591–602. doi: <https://doi.org/10.1177/0192623313492044>
80. Kuwata K, Nakamura I, Ide M, et al. Comparison of changes in urinary and blood levels of biomarkers associated with proximal tubular injury in rat models. *J Toxicol Pathol*. 2015;28(3):151–164. doi: <https://doi.org/10.1293/tox.2014-0039>
81. Uchino H, Fujishima J, Fukuoka K, et al. Usefulness of urinary biomarkers for nephrotoxicity in cynomolgus monkeys treated with gentamicin, cisplatin, and puromycin aminonucleoside. *J Toxicol Sci*. 2017;42(5):629–640. doi: <https://doi.org/10.2131/jts.42.629>
82. Ewees MG, Messiha BAS, Abo-Saif AA, et al. Interference with coagulation cascade as a novel approach to counteract cisplatin-induced acute tubular necrosis; an experimental study in rats. *Front Pharmacol*. 2018;9:1155. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01155>
83. Dieterle F, Sistare F, Goodsaid F, et al. Renal biomarker qualification submission: A dialog between the FDA EMEA and predictive safety testing consortium. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):455–462. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.1625>
84. Tekce BK, Uyeturk U, Tekce H, et al. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage? *Ann Clin Biochem*. 2015;52(Pt 1):88–94. doi: <https://doi.org/10.1177/0004563214528312>
85. Hosohata K, Washino S, Kubo T, et al. Early prediction of cisplatin-induced nephrotoxicity by urinary vanin-1 in patients with urothelial carcinoma. *Toxicology*. 2016;359–360:71–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.06.011>
86. Pianta TJ, Pickering JW, Succar L, et al. Dexamethasone modifies cystatin C-based diagnosis of acute kidney injury during cisplatin-based chemotherapy. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(1):62–75. doi: <https://doi.org/10.1159/000469715>
87. George B, Wen X, Mercke N, et al. Profiling of kidney injury biomarkers in patients receiving cisplatin: Time-dependent changes in the absence of clinical nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(4):510–518. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.606>
88. George B, Wen X, Mercke N, et al. Time-dependent changes in kidney injury biomarkers in patients receiving multiple cycles of cisplatin chemotherapy. *Toxicol Rep*. 2020;7:571–576. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.04.003>
89. Ghonaim E, El-Haggag S, Gohar S. Possible protective effect of pantoprazole against cisplatin-induced nephrotoxicity in head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Med Oncol*. 2021;38(9):108. doi: <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01558-y>
90. Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Жукова Л.Г., и др. NGAL и KIM-1 — ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обсервационное исследование // *Современная онкология*. — 2022. — Т. 24. — № 1. — С. 119–124. [Grechukhina KS, Chebotareva NV, Zhukova LG, et al. NGAL and KIM-1 — early urinary biomarkers of nephrotoxicity mediated by cisplatin: Observational study. *Sovremennaya onkologia (Journal of Modern Oncology)*. 2022;24(1):119–124. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.1.201285>
91. de Godoy Torso N, Visacri MB, Quintanilha JCF, et al. Assessment of renal function in head and neck cancer patients treated with cisplatin: Different biomarkers and acute kidney injury classifications. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):141. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24010141>
92. Ibrahim ME, Chang C, Hu Y, et al. Pharmacokinetic determinants of cisplatin-induced subclinical kidney injury in oncology patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1):51–57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2552-z>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кармакова Татьяна Анатольевна, д.б.н. [Tatiana A. Karmakova, PhD in Biology]; адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3 [address: 3 2nd Botkinsky Proezd, 125284, Moscow, Russia]; e-mail: kalmar123@yandex.ru, SPIN-код: 4364-6134, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-5657>

Сергеева Наталья Сергеевна, д.б.н., профессор [Natalia S. Sergeeva, PhD in Biology, Professor]; e-mail: prognos.01@mail.ru, SPIN-код: 1805-8141, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9973>

Савчина Виктория Владимировна, врач-химиотерапевт [Victoria V. Savchina, MD, Chemotherapist]; e-mail: Savchina_v.v@mail.ru, SPIN-код: 1263-7777, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>

Алентов Игорь Игоревич, к.б.н., старший научный сотрудник [Igor I. Alentov, PhD in Biology, Senior Researcher]; e-mail: igoralentov@yandex.ru, SPIN-код: 9992-7676, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-5823>

Карпенко Елена Юрьевна, врач-химиотерапевт [Elena Yu. Karpenko, MD, Chemotherapist]; e-mail: karpenko.elena@inbox.ru, SPIN-код: 3196-4925, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3529-5964>

Маршуткина Нина Викторовна, к.б.н., научный сотрудник [Nina V. Marshutkina, PhD in Biology, Researcher]; e-mail: nin.mars@mail.ru, SPIN-код: 8366-9485, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2997-4936>

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАМН [Andrey D. Kaprin, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences]; e-mail: kaprin@mail.ru, SPIN-код: 1759-8101, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

А.В. Скворцов, М.А. Литвинова, Л.А. Акулкина,
Н.М. Буланов, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

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

Клинико-рентгенологические варианты поражения легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах: ретроспективное исследование

Обоснование. Поражение легких при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированных васкулитах, ААВ), представляет актуальную клиническую проблему в связи с влиянием на прогноз заболевания. Основными нозологическими вариантами ААВ являются гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). **Цель исследования** — определить частоту и структуру поражения легких при ААВ. **Методы.** В ретроспективное исследование включали пациентов с ГПА и МПА, диагноз которых устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1990 г.), определениями и номенклатурой, принятыми на конференции в Чепел-Хилл (2012 г.), а также классификационными критериями ГПА и МПА Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (2022 г.). Всем пациентам была выполнена компьютерная томография легких. Исследование АНЦА осуществлялось методом иммуноферментного анализа. Основным оцениваемым исходом было поражение легких, установленное по результатам клинико-инструментального обследования. **Результаты.** В исследование включено 243 пациента с ААВ. Поражение легких выявлено у 175 (72,0%) из них, в том числе у 121 (70,8%) из 171 пациента с ГПА и у 54 (75,0%) из 72 пациентов с МПА. Были зарегистрированы следующие клинико-рентгенологические варианты поражения легких при ААВ: инфильтративное поражение — 103 (58,9%) пациента; диффузное альвеолярное кровоотечение (ДАК) — 33 (18,9%); узловые образования — 58 (33,1%); полости распада — 28 (16,0%); субклиническое интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) — 43 (24,6%); определенное ИЗЛ — 8 (4,6%); фиброзные изменения — 135 (77,1%); бронхоэктазы — 24 (13,7%); плевральный выпот — 3 (1,7%) пациента. У пациентов с ГПА чаще определялись полости деструкции легочной ткани ($p < 0,001$), а у пациентов с МПА — развитие ДАК ($p < 0,001$). По данным многофакторного регрессионного анализа наличие АНЦА к протеиназе-3 (ОШ — 3,25; 95%-й ДИ: 1,40–7,49) и конституциональных симптомов (ОШ — 2,41; 95%-й ДИ: 1,28–4,54) ассоциировалось с поражением легких. **Заключение.** Поражение легких выявлено у 72,0% пациентов с ААВ и с одинаковой частотой встречалось при ГПА и МПА, хотя варианты его отличались при двух типах ААВ.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты, поражение легких, компьютерная томография

Для цитирования: Скворцов А.В., Литвинова М.А., Акулкина Л.А., Буланов Н.М., Новиков П.И., Моисеев С.В. Клинико-рентгенологические варианты поражения легких при АНЦА-ассоциированных васкулитах: ретроспективное исследование. Вестник РАМН. 2024;79(4):338–345. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17982>

Обоснование

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-ассоциированные васкулиты, ААВ), характеризуются преимущественным поражением мелких сосудов и вовлечением в патологический процесс различных органов, в том числе верхних и нижних дыхательных путей, легких, почек, органа зрения, периферической нервной системы и кожи [1]. ААВ включают в себя три нозологические формы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Основным лабораторный признак ААВ — циркуляция аутоантител к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3). Первые чаще обнаруживают при ГПА, а вторые — при МПА и ЭГПА [2]. Частота поражения тех или иных органов и течение ААВ в определенной степени зависят от серотипа АНЦА, в частности, наличие ПР3-АНЦА ассоциируется с более высоким риском рецидивов заболевания. Более того, различия между пациентами с васкулитами, ассоциированными с ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА, были выявлены и при изучении

геномных ассоциаций [3]. ААВ относятся к относительно редким заболеваниям (распространенность в европейской популяции — от 24 до 157 случаев на 1 млн населения), однако актуальность их изучения определяется неуклонным ростом количества выявленных случаев, прежде всего за счет более совершенной диагностики, и потенциально неблагоприятным прогнозом [3, 4].

Поражение легких часто встречается при ААВ [5, 6] и варьирует от незначительных интерстициальных изменений до тяжелой дыхательной недостаточности, требующей инициации искусственной вентиляции легких, чаще всего вследствие диффузного альвеолярного кровоотечения (ДАК) [7]. Основным вариантом поражения легких при ЭГПА (95–98%) — эозинофильная бронхиальная астма, в то время как при ГПА часто наблюдается язвенно-некротический ринит в сочетании с синуситом и гранулематозным поражением легких (очаги, инфильтраты, в том числе с образованием полостей распада), а при МПА выше частота ДАК [1]. Поражение легких при ААВ ассоциируется с увеличением риска инфекционных осложнений и неблагоприятных исходов заболевания [8]. У ряда пациентов с ААВ, преимущественно монголоидной расы (Япония, Китай), развивается ин-

терстициальное заболевание легких (ИЗЛ) [9, 10], в том числе обычная интерстициальная пневмония, которая сопровождается прогрессированием легочного фиброза и развитием хронической дыхательной недостаточности [11]. Ключевое значение в диагностике поражения легких при ААВ имеет компьютерная томография (КТ).

Цель настоящего исследования — определение частоты и структуры поражения легких при ГПА и МПА, а также факторов риска развития поражения легких.

Методы

Дизайн исследования

В ретроспективное наблюдательное исследование включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с диагнозом ГПА или МПА, которым была выполнена КТ легких. В исследование не включались пациенты с наличием других установленных заболеваний как возможных причин поражения легких, в том числе бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, другого иммуновоспалительного ревматического или инфекционного заболевания, опухоли. Пациенты получали терапию согласно действующим на момент включения стандартам лечения. Все пациенты были обследованы в клинике имени Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) с 2018 по 2024 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) (протокол № 23-22 от 17 ноября 2022 г.). Все пациенты предоставили добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ААВ устанавливали в соответствии с определениями, принятыми на конференции в Чепел-Хилл в 2012 г. [1], классификационными критериями ГПА

Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 г. [12] и классификационными критериями ГПА и МПА Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2022 г. [13, 14].

Анализ КТ-изображений проводился рентгенологом и пульмонологом независимо друг от друга. При наличии признаков ИЗЛ их описывали в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества и Европейского респираторного общества ATS/ERS (2013 г.) [15]. Субклиническое ИЗЛ (subclinical interstitial lung disease) устанавливали при наличии интерстициальных изменений менее 5% общей площади легких и отсутствии симптомов и нарушения функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ > 80%). Активность ААВ оценивали с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (BVAS), тяжесть необратимых изменений внутренних органов — индекса повреждения (VDI). ДАК устанавливалось при наличии диффузных инфильтративных изменений в легких по данным КТ в сочетании с кровохарканьем и анемией.

Исходом считали поражение легких, зарегистрированное по данным КТ легких в общей когорте, а также в группах пациентов с ГПА и с МПА.

Дополнительно выполнялся анализ различий вариантов патологии легких в зависимости от типа АНЦА. В анализ включали пациентов с известным типом АНЦА: к PR3 или к МПО. Пациентов, у которых определялись оба типа антител, в анализ не включали.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с ретроспективным характером исследования и орфанным характером изучаемого заболевания. Нормальность распределения переменных оценивали

A.V. Skvortsov, M.A. Litvinova, L.A. Akulkina, N.M. Bulanov, P.I. Novikov, S.V. Moiseev

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

Lung Involvement Patterns in ANCA-Associated Vasculitis: a Retrospective Study

Background. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is an important cause of mortality. The main variants of AAV are granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). **Aims** — to define the prevalence of pulmonary involvement in AAV patients and describe its computed tomography (CT)-patterns. **Methods.** A retrospective study was conducted. The study included patients with GPA and MPA. The diagnosis was established in accordance with the American College of Rheumatology (1990) criteria of GPA or the Chapel-Hill (2012) conference AAV definitions, as well as the classification criteria of GPA and MPA of the American College of Rheumatology and the European Alliance of Associations for Rheumatology (2022). All patients underwent chest CT. The primary endpoint was lung involvement, as determined by the results of a clinical and instrumental examination. **Results.** 243 patients (median age of onset 49.0 (35.0; 59.0); 167 (68.7%) women) with AAV were included in the study, including 171 with GPA and 72 with MPA. Lung damage was established in 175 (72.0%) patients (121 (70.8%) in GPA and 54 (75.0%) in MPA). The following variants of pulmonary involvement in AAV were registered: parenchymal infiltrates — 103 (58.9%); alveolar hemorrhage — 33 (18.9%); nodular disease — 58 (33.1%); cavities — 28 (16.0%); subclinical interstitial lung disease (ILD) — 43 (24.6%); ILD — 8 (4.6%); signs of fibrosis — 135 (77.1%); bronchiectasis — 24 (13.7%); and pleural effusion — 3 (1.7%). In GPA patients, cavities were more prevalent ($p < 0.001$), so alveolar hemorrhage was in MPA ($p < 0.001$). PR3-ANCA (OR: 3.25; 95% CI: 1.40–7.49) and general symptoms (fever, weight loss) (OR: 2.41; 95% CI: 1.28–4.54) were associated with pulmonary damage according to the logistic regression model. **Conclusions.** Pulmonary involvement in AAV is frequent. Among 243 patients with MPA and GPA who underwent a CT scan of the chest, 72% had lung abnormalities. These findings may have important implications for the diagnosis and management of AAV lung manifestations.

Keywords: anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, pulmonary, X-Ray computed tomography

For citation: Skvortsov AV, Litvinova MA, Akulkina LA, Bulanov NM, Novikov PI, Moiseev SV. Lung Involvement Patterns in ANCA-Associated Vasculitis: a Retrospective Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(4):338–345. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17982>

при помощи критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели представлены в виде средних значений и стандартных отклонений или медианы и межквартильного размаха в зависимости от типа распределения, а категориальные переменные — в виде абсолютных значений и частоты (%). Для сравнения переменных в несвязанных группах использовали *t*-критерий Стьюдента при нормальном распределении или непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для сравнения бинарных переменных применяли точный тест Фишера. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (*p*) был принят равным 0,05. Для оценки размера эффекта ассоциации различных факторов и поражения легких применяли метод логистической регрессии. При построении многофакторной модели выполнена поправка на пол и возраст, использовался метод с пошаговым исключением.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США, 2015).

Результаты

Клиническая и демографическая характеристика пациентов

В исследование было включено 243 пациента с ААВ, в том числе 167 (68,7%) женщин. Медиана возраста — 55,0 (41,0; 66,0) года. У 171 (70,4%) пациента был установлен диагноз ГПА, у 72 (29,6%) — МПА. Повышение титра циркулирующих АНЦА в крови определялось у 215 (88,5%) пациентов. Антитела к ПРЗ чаще обнаруживали в группе пациентов с ГПА (68,4 против 33,3%; *p* < 0,001), а антитела к МПО — в группе МПА (66,6 против 15,2%; *p* < 0,001). Клинико-демографическая характеристика всей когорты и пациентов с ГПА и МПА представлена в табл. 1. На момент включения в исследование активность определялась у 80 (32,9%) пациентов. Частота обострений в анамнезе была значимо выше у пациентов с ГПА (131 (76,6%) против 42 (58,3%); *p* = 0,007).

Поражение легких

Поражение легких диагностировано у 175 (72,0%) пациентов. Частота его была сопоставимой у пациентов с ГПА и МПА — соответственно 70,8 и 75,0% (*p* = 0,535).

Были зарегистрированы следующие клинико-рентгенологические варианты поражения легких при ААВ: инфильтраты, ДАК, узловые образования, полости распада, субклиническое и определенное ИЗЛ, фиброзные изменения, бронхоэктазы, плевральный выпот (табл. 2). ДАК у пациентов с МПА встречалось значительно чаще, чем у пациентов с ГПА (соответственно 38,9 и 9,9%; *p* < 0,001), в то время как частота характерных для гранулематозного поражения узловых образований была ожидаемо выше при ГПА (36,4 и 24,1%; *p* < 0,001), а полости распада определялись только при ГПА (23,1%). Субклинические признаки ИЗЛ были выявлены у 43 (24,6%) пациентов, однако ИЗЛ с определенным паттерном встречалось редко (4,6%), а частота его была сопоставимой при двух вариантах ААВ. У всех пациентов поражение легких сочеталось с внелегочными проявлениями.

Частота поражения легких у пациентов с ПРЗ-АНЦА в целом была выше, чем у пациентов с МПО-АНЦА (соответственно 80,3 и 69,2%; *p* = 0,084), хотя различия не достигли статистической значимости. Узловые образования и полости распада чаще обнаруживались у пациентов с ПРЗ-АНЦА, в то время как частота ДАК не зависела

от типа циркулирующих АНЦА (см. табл. 2). У 22 пациентов в анамнезе наблюдалось сочетание ДАК и быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Среди них у 5 (22,7%) был установлен диагноз ГПА, у 17 (77,3%) — МПА (*p* = 0,052), при этом у 12 (54,5%) пациентов обнаруживались антитела к ПРЗ, у 7 (31,8%) — к МПО (*p* = 0,431), у 2 (9,1%) — оба типа АНЦА.

По результатам проведенного регрессионного анализа выявлено влияние ряда факторов на вероятность поражения легких. В однофакторных моделях логистической регрессии поражение легких было статистически значимо ассоциировано с повышением титра антител к ПРЗ, наличием конституциональных проявлений, суставным синдромом, кожной сыпью, а также поражением периферической нервной системы. В многофакторной модели свою значимость сохранили повышение уровня антител к ПРЗ и наличие конституциональных симптомов, возраст и пол были исключены из модели при пошаговом построении (табл. 3).

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтверждают высокую частоту поражения легких при ААВ. Частота его составила 72% во всей когорте и была сходной у пациентов с МПА и ГПА. Частота рентгенологических признаков поражения легких в определенной степени зависела от типа АНЦА: при наличии антител к ПРЗ она была выше, чем при наличии антител к МПО.

В течение последних лет в результате изучения ААВ накоплено значительное количество научных данных, так или иначе характеризующих поражение легких при ГПА и МПА. Как большинство зарубежных работ, так и ряд исследований российских авторов носили преимущественно описательный характер. В нашей работе помимо описания частоты и структуры различных клинико-рентгенологических вариантов поражения легких была предпринята попытка установить связь между нозологической формой и типом циркулирующих АНЦА.

Известно, что поражение легких при ААВ — один из наиболее частых вариантов манифестации болезни. Так, по данным наиболее крупных когорт частота его составляет от 42 до 66% всех пациентов с ААВ [5–7]. Полученная в нашем исследовании общая частота поражения легких, которая была выявлена примерно у ¾ пациентов с ААВ, в целом согласуется с таковой в ранее опубликованных работах зарубежных авторов, хотя и несколько ее превышает. В российской популяции по результатам предыдущих публикаций отмечалась большая частота поражения легких по сравнению с западноевропейскими и американскими когортами: у больных ГПА признаки поражения легких обнаруживались в 75–78% наблюдений [16], а у больных МПА — в 36–78,4% [17–19]. В более ранних работах частота поражения легких при МПА практически вдвое меньше той, которая получена в более поздних когортах. Данные различия свидетельствуют о возможной разнородности описанных когорт, в том числе обусловленной широким внедрением КТ легких в клиническую практику с течением времени. Кроме того, определенный вклад может вносить то, что подходы к классификации ААВ претерпели изменения, в том числе в связи с разработкой новых критериев ГПА и МПА ACR и EULAR в 2022 г. [13, 14].

Известно, что варианты поражения легких различаются в зависимости от нозологической формы и типа

Таблица 1. Характеристика когорты пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе подгрупп гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита

Показатель	Все (<i>n</i> = 243)	ГПА (<i>n</i> = 171)	МПА (<i>n</i> = 72)	<i>p</i>
Возраст дебюта, лет	49,0 (35,0; 59,0)	47,0 (31,0; 58,0)	55,0 (38,5; 61,0)	0,004*
Возраст на момент включения, лет	55 (41; 66)	54,0 (41,0; 65,0)	57,0 (44,0; 66,5)	0,278
Женщины, <i>n</i> (%)	167 (68,7)	112 (65,5)	56 (77,8)	0,020*
Активность на момент включения, <i>n</i> (%)	80 (32,9)	55 (32,2)	25 (34,7)	0,765
АНЦА-позитивные, <i>n</i> (%)	215 (88,5)	147 (86,0)	68 (94,4)	0,026*
ПРЗ, <i>n</i> (%)	141 (58,0)	117 (68,4)	24 (33,3)	< 0,001*
МПО, <i>n</i> (%)	74 (30,5)	26 (15,2)	48 (66,6)	< 0,001*
Поражения органов				
Поражение легких, <i>n</i> (%)	175 (72,0)	121 (70,8)	54 (75,0)	0,535
Лихорадка и/или потеря массы тела, <i>n</i> (%)	138 (56,8)	96 (56,1)	42 (58,3)	0,776
Суставной синдром, <i>n</i> (%)	124 (51,0)	81 (47,4)	43 (59,7)	0,092
Кожная сыпь, <i>n</i> (%)	60 (24,7)	43 (25,1)	17 (23,6)	1,00
Поражение органа зрения, <i>n</i> (%)	74 (30,5)	67 (39,2)	7 (9,7)	< 0,001*
Образование орбиты, <i>n</i> (%)	37 (15,2)	35 (20,6)	2 (2,7)	< 0,001*
Поражение ВДП, <i>n</i> (%)	180 (74,1)	160 (93,6)	20 (27,8)	< 0,001*
Поражение ППН, <i>n</i> (%)	141 (58,0)	131 (76,6)	10 (13,9)	< 0,001*
Деструкция перегородки носа или стенок ППН, <i>n</i> (%)	80 (32,9)	78 (45,6)	2 (2,8)	< 0,001*
Стеноз подскладочного пространства, <i>n</i> (%)	32 (13,2)	32 (18,7)	0	< 0,001*
Поражение органа слуха, <i>n</i> (%)	82 (33,7)	79 (46,5)	3 (4,2)	< 0,001*
Поражение ССС, <i>n</i> (%)	12 (4,9)	9 (5,3)	3 (4,2)	1,00
Поражение ЖКТ, <i>n</i> (%)	7 (2,9)	5 (2,9)	2 (2,8)	1,00
Поражение почек, <i>n</i> (%)	147 (60,5)	79 (46,2)	68 (94,4)	< 0,001*
БПГН, <i>n</i> (%)	74 (30,5)	26 (15,2)	48 (66,7)	< 0,001*
Поражение ПНС, <i>n</i> (%)	46 (18,9)	32 (18,7)	14 (19,4)	1,00
Поражение ЦНС, <i>n</i> (%)	9 (3,7)	7 (4,1)	2 (2,8)	0,728
Активность и повреждение				
BVAS в дебюте, баллы	7,5 (5,75; 12,0)	7,0 (5,0; 11,0)	12,0 (6,0; 17,0)	0,001*
BVAS на момент включения, баллы	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 5,0)	0,338
VDI, баллы	4,0 (3,0; 5,0)	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (2,0; 4,0)	< 0,001*
Лечение				
ГКС в анамнезе, <i>n</i> (%)	241 (99,2)	169 (98,8)	72 (100,0)	1,00
ГКС на момент включения, <i>n</i> (%)	176 (72,4)	120 (70,2)	56 (77,8)	0,206
Доза ГКС на момент включения, мг/сут	5,0 (0,0; 20,0)	5,0 (0,0; 10,0)	5,0 (0,0; 30,0)	0,089
ЦФА, в анамнезе, <i>n</i> (%)	172 (70,8)	109 (63,7)	63 (87,5)	< 0,001*
РТ, в анамнезе, <i>n</i> (%)	122 (50,2)	96 (56,1)	26 (36,1)	0,005*
ММФ, в анамнезе, <i>n</i> (%)	51 (21,0)	28 (16,4)	23 (31,9)	0,010*
МТ, в анамнезе, <i>n</i> (%)	84 (34,6)	77 (45,0)	7 (9,7)	< 0,001*
АЗА, в анамнезе, <i>n</i> (%)	100 (41,2)	62 (36,3)	38 (52,8)	0,022*
Обострения в анамнезе, <i>n</i> (%)	173 (71,2)	131 (76,6)	42 (58,3)	0,007*

Примечание. АЗА — азатиоприн; БПГН — быстро прогрессирующий гломерулонефрит; ВДП — верхние дыхательные пути; ГКС — глюкокортикостероиды; ГПА — гранулематоз с полиангиитом; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ММФ — микофенолата мофетил; МПА — микроскопический полиангиит; МПО — антитела к миелопероксидазе; МТ — метотрексат; ПНС — периферическая нервная система; ППН — придаточные пазухи носа; ПРЗ — антитела к протеиназе-3; РТ — ритуксимаб; ССС — сердечно-сосудистая система; ЦНС — центральная нервная система; ЦФА — циклофосфамид; BVAS — Бирмингемская шкала активности васкулита; VDI — индекс повреждения при васкулите; *p* — критический уровень значимости нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами ГПА и МПА, для точного критерия Фишера указана двусторонняя значимость, частоты представлены по соответствующим столбцам; * — значимость различий.

Таблица 2. Варианты поражения легких при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите, а также в зависимости от профиля аутоантител

Пациенты с поражением легких	Общая когорта (n = 175)	ГПА (n = 121)	МПА (n = 54)	p	ПРЗ-АНЦА (n = 106)	МПО-АНЦА (n = 45)	p
Поражение легких в дебюте, n (%)	85 (48,6)	54 (45,5)	30 (55,6)	0,185	56 (42,4)	22 (33,8)	0,247
ДАК, n (%)	33 (18,9)	12 (9,9)	21 (38,9)	< 0,001*	20 (15,2)	9 (13,8)	0,808
Инфильтраты, n (%)	103 (58,9)	71 (58,7)	32 (59,3)	0,673	63 (47,7)	26 (40,0)	0,306
Узловые образования, n (%)	58 (33,1)	44 (36,4)	13 (24,1)	< 0,001*	36 (27,3)	16 (24,6)	0,002*
Очаги распада, полости, n (%)	28 (16,0)	28 (23,1)	0 (0)	< 0,001*	24 (18,2)	1 (1,5)	< 0,001*
Субклиническое ИЗЛ, n (%)	43 (24,6)	25 (20,7)	18 (33,3)	0,101	21 (15,9)	15 (23,1)	0,469
Определенное ИЗЛ, n (%):	8 (4,6)	5 (4,1)	3 (5,6)	0,139	4 (3,0)	2 (3,1)	0,828
ОИП	4 (2,3)	2 (1,7)	2 (3,7)	0,827	1 (0,8)	1 (1,5)	
НСИП	4 (2,3)	3 (2,5)	1 (1,9)	0,827	3 (2,3)	1 (1,5)	
Очаговый фиброз, n (%)	77 (44,0)	58 (47,9)	19 (35,2)	0,503	53 (40,2)	13 (20,0)	0,007*
Линейный фиброз, n (%)	58 (33,1)	39 (32,2)	19 (35,2)	0,621	29 (22,0)	20 (30,8)	0,220
Бронхоэктазы, n (%)	24 (13,7)	14 (11,6)	10 (18,5)	0,237	10 (7,6)	11 (16,9)	0,053
Плевральный выпот, n (%)	3 (1,7)	1 (0,01)	2 (3,7)	0,210	2 (1,5)	0	0,556

Примечание. Частоты в таблице представлены по соответствующим столбцам. ГПА — гранулематоз с полиангиитом; ДАК — диффузное альвеолярное кровотечение; ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких; МПА — микроскопический полиангиит; МПО — антитела к миелопероксидазе; НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония; ОИП — обычная интерстициальная пневмония; ПРЗ — антитела к протеиназе-3; p — критический уровень значимости нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами ГПА и МПА и группами пациентов, позитивных по ПРЗ и МПО; для точного критерия Фишера указана двусторонняя значимость; частоты представлены по соответствующим столбцам; * — значимость различий.

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа факторов риска поражения легких

Однофакторные логистические регрессионные модели		
	p	ОШ (95%-й ДИ)
Женский пол	0,153	0,634 (0,339–1,185)
Возраст дебюта	0,203	1,012 (0,994–1,030)
Позитивность по ПРЗ	0,002*	2,549 (1,416–4,587)
Позитивность по МПО	0,579	0,841 (0,457–1,549)
Лихорадка и/или потеря массы тела	< 0,001*	2,803 (1,569–5,008)
Суставной синдром	0,029*	1,888 (1,068–3,339)
Кожная сыпь	0,029*	1,888 (1,068–3,339)
Поражение ПНС	0,037*	2,499 (1,058–5,902)
Многофакторная логистическая регрессионная модель		
	p	ОШ (95%-й ДИ)
Позитивность по ПРЗ	0,006*	3,246 (1,406–7,492)
Позитивность по МПО	0,056	2,335 (0,980–5,563)
Лихорадка и/или потеря массы тела	0,007*	2,409 (1,279–4,540)
Поражение кожи	0,090	2,091 (0,891–4,908)
Константа	0,165	0,581

Примечание. БПГН — быстро прогрессирующий гломерулонефрит; ДИ — доверительный интервал; МПО — антитела к миелопероксидазе; ОШ — отношение шансов; ПНС — периферическая нервная система; p — критический уровень значимости нулевой гипотезы об отсутствии различий; * — значимость различий.

АНЦА. Так, проявления гранулематозного воспаления, а именно узлы, которые в результате распада образуют полости, закономерно более характерны для ГПА. В нашем исследовании при ГПА узловые образования обнаруживались у 36,4% пациентов, у большей части таких пациентов обнаруживались признаки образования полостей на месте узлов (23,1% всех пациентов с ГПА). По данным британского исследования A.J. Mohammad et al., узловые образования по результатам КТ легких обнаруживались у 30% пациентов с ААВ, а узлы с полостью — у 16% [20]. Узлы обычно не проявляют себя клинически. Наличие полостей, особенно крупного размера, напротив, сопряжено с продуктивным кашлем. У 13 (24,1%) пациентов с МПА из нашей когорты по результатам выполнения КТ легких были описаны узловые образования, не характерные для МПА. Данные изменения, учитывая ретроспективный характер оценки, трудно однозначно расценивать как активность МПА.

Инфильтративное поражение (очаги по типу «матового стекла» и консолидации) встречается как при ГПА, так и при МПА с сопоставимой частотой, что подтверждается и в нашем исследовании, и данными европейских исследователей [20]. Особым вариантом инфильтративного поражения легких является ДАК. По данным КТ при нем обнаруживаются обширные зоны «матового стекла» с сажением субплевральных отделов, возможно наличие участков консолидации и признаков утолщения междолькового интерстиция с или без признака «булжистой мостовой» [21]. ДАК встречается при различных ревматических иммуновоспалительных заболеваниях, но наиболее характерно для ААВ (ОШ — 72,56) [22]. ДАК часто сопряжено с развитием дыхательной недостаточности различной степени тяжести, также характерны

кровохарканье и анемия. Данный вариант поражения легких ассоциирован с высокой летальностью (до 15%) [23]. По данным литературы трудно однозначно судить о связи частоты развития ДАК и типа АНЦА или нозологической принадлежности ААВ. Риски сопоставимы с некоторым преобладанием при МПА [23–25]. Результаты нашего исследования показали большую частоту ДАК в группе МПА, однако частота не различалась в зависимости от типа АНЦА.

Интерстициальное поражение легких занимает особое место в спектре клинических проявлений ААВ. Частота интерстициального поражения легких при ААВ варьирует по данным разных авторов и, вероятно, различается в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Так, в одном из первых описаний ИЗЛ при ААВ среди пациентов из Японии, страдающих МПА, признаки поражения интерстиция легких обнаруживались в 58,7% наблюдений [10]. В последующих исследованиях была показана взаимосвязь между развитием ИЗЛ при ААВ и повышением уровня антител к МПО [26–28]. Часть исследователей полагает, что антитела к МПО могут принимать непосредственное участие в патогенезе ИЗЛ за счет активации нейтрофилов и выделения ими различных факторов, вызывающих активацию фибробластов и отложение внеклеточного матрикса в интерстиции легких [29]. Распространенность ИЗЛ у пациентов с ААВ значительно выше в азиатской популяции [30]. У части больных ИЗЛ может быть единственным проявлением ААВ в дебюте заболевания с последующей постепенной генерализацией в течение нескольких лет. С. Liu et al. описали группу из 34 пациентов с картиной обычной интерстициальной пневмонии и повышением уровня циркулирующих АНЦА. В этой группе в течение более года от начала наблюдения практически у трети пациентов развился генерализованный ААВ. Во всех случаях прогрессирования ИЗЛ в ААВ наблюдалось повышение именно антител к МПО [31]. В описанной нами когорте субклинические признаки ИЗЛ выявлены в четверти случаев, а ИЗЛ с определенным клинически значимым паттерном — всего у нескольких пациентов. Отмечена статистически незначимая тенденция к преобладанию подобных изменений в группе пациентов с МПА, что может объясняться ассоциацией МПА с антителами к МПО. Следует отметить, что субклинические признаки ИЗЛ не сопровождаются какими-либо функциональными нарушениями. Вопрос об их влиянии на лечебную тактику и прогноз болезни требует критической оценки и дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Основным достоинством нашего исследования было обследование большого числа пациентов с определенным диагнозом ААВ, установленным в клинике им. Е.М. Тареева, которая на протяжении нескольких десятилетий занимается изучением этих заболеваний.

Для диагностики поражения легких использовались результаты КТ высокого разрешения, которые оценивались двумя специалистами (рентгенологом и пульмонологом), имеющими большой опыт обследования пациентов с ревматическими заболеваниями. Ограничением настоящего исследования был ретроспективный дизайн. Хотя мы не включали в исследование пациентов с известными заболеваниями легких, такими как бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких, тем не менее в части случаев определить причинно-следственную связь между ААВ и рентгенологическими признаками поражения легких (например, субклиническими интерстициальными изменениями или ограниченным фиброзом) было сложно.

Заключение

Поражение легких является одним из наиболее частых проявлений ААВ и развивается при любой нозологической форме заболевания. Частота и клинко-рентгенологические варианты поражения легких зависят, с одной стороны, от нозологического варианта ААВ, а с другой — от типа персистирующих АНЦА. У пациентов с ГПА, а также носителей антител к ПРЗ чаще отмечаются узловые образования и полости деструкции легочной ткани, а для пациентов с МПА и носительством антител к МПО более характерно развитие ДАК. ИЗЛ при ААВ встречаются относительно редко и чаще ассоциированы с наличием антител к МПО.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. А.В. Скворцов — сбор данных по медицинской документации, обработка результатов, написание и оформление текста работы; М.А. Литвинова — сбор данных по медицинской документации, написание и оформление текста работы; Л.А. Акуликина — сбор данных по медицинской документации; Н.М. Буланов — разработка концепции исследования, обработка результатов, написание и оформление текста работы; П.И. Новиков — сбор данных по медицинской документации; С.В. Моисеев — разработка концепции исследования, обработка результатов, редактирование итогового варианта текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1002/art.37715>
2. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102618>
3. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, et al. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM.* 2005;98(2):97–111. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hci015>
4. Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(7):1655–1665. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac320>

5. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622–631. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803537>
6. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771–1780. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>
7. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(8):e6083. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006083>
8. Zhou P, Li Z, Gao L, et al. Pulmonary involvement of ANCA-associated vasculitis in adult Chinese patients. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01829-y>
9. Nada AK, Torres VE, Ryu JH, et al. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc*. 1990;65(6):847–856. doi: [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62575-0](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62575-0)
10. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, et al. Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ryumachi*. 1995;35(1):46–55.
11. Zhou P, Li Z, Gao L, et al. Patterns of Interstitial Lung Disease and Prognosis in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Respiration*. 2023;102(4):257–273. doi: <https://doi.org/10.1159/000529085>
12. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101–1107. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780330807>
13. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):315–320. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221795>
14. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):321–326. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221796>
15. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733–748. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
16. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // *Научно-практическая ревматология*. — 2012. — Т. 50. — № 6. — С. 19–28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):19–28. (In Russ).]
17. Бекетова Т.В. Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 87. — № 5. — С. 33–46. [Beketova TV. Microscopic polyangiitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: Clinical features. *Therapeutic Archive*. 2015;87(5):33–46. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587533-46>
18. Захарова Е.В., Яковлев В.Н., Виноградова О.В., и др. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы // *Клиническая медицина*. — 2013. — Т. 91. — № 7. — С. 38–42. [Zakharova EV, Iakovlev VN, Vinogradova OV, et al. ANCA-associated vasculitis affecting lungs and kidneys: clinical and morphological characteristic, treatment, outcomes. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(7):38–43. (In Russ).]
19. Щеголева Е.М., Буланов Н.М., Виноградова Е.С., и др. Варианты течения и исходы микроскопического полиангиита // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2018. — Т. 23. — № 3. — С. 35–40. [Shchegoleva EM, Bulanov NM, Vinogradova ES, et al. Clinical variants and outcomes of microscopic polyangiitis. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;23(3):35–40. (In Russ).]
20. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1458–1467. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.161224>
21. Kloth C, Thaiss WM, Beck R, et al. Potential role of CT-textural features for differentiation between viral interstitial pneumonias, pneumocystis jirovecii pneumonia and diffuse alveolar hemorrhage in early stages of disease: a proof of principle. *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):39. doi: <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0338-0>
22. Kambhatla S, Vipparthy S, Manadan AM. Rheumatic diseases associated with alveolar hemorrhage: analysis of the national inpatient sample. *Clin Rheumatol*. 2023;42(4):1177–1183. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06449-9>
23. Bhushan A, Choi D, Maresh G, et al. Risk factors and outcomes of immune and non-immune causes of diffuse alveolar hemorrhage: a tertiary-care academic single-center experience. *Rheumatol Int*. 2022;42(3):485–492. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04842-2>
24. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1166–1169. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208073>
25. West S, Arulkumaran N, Ind PW, et al. Diffuse Alveolar Haemorrhage in ANCA-associated Vasculitis. *Intern Med*. 2013;52(1):5–13. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8863>
26. Bahmer T, Romagnoli M, Girelli F, et al. The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD) — A practical approach for the pulmonologist. *Respir Med*. 2016;113:80–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.019>
27. Borie R, Crestani B. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Lung Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(4):465–470. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1669914>
28. Sebastiani M, Luppi F, Sambataro G, et al. Interstitial Lung Disease and Anti-Myeloperoxidase Antibodies: Not a Simple Association. *J Clin Med*. 2021;10(12):2548. doi: <https://doi.org/10.3390/JCM10122548>
29. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmunity Rev*. 2017;16(7):722–729. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.008>
30. Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38Suppl 124(2):221–231.
31. Liu GY, Ventura IB, Achar-Zadeh N, et al. Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in North American Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2019;156(4):715–723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.05.014>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Скворцов Алексей Вячеславович, ассистент, аспирант [*Alexey V. Skvortsov*, Assistant Lecturer, PhD Student];
адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5 [address: 11 bldg 5 Rossolimo str., 119435, Moscow, Russia];
e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru, SPIN-код: 7955-0655, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8743-5207>

Литвинова Мария Александровна, ассистент, аспирант [*Mariia A. Litvinova*, MD, Assistant Lecturer, PhD Student];
e-mail: maria.litvinova.2015@yandex.ru, SPIN-код: 7722-2462, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3136-2755>

Акулкина Лариса Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением профпатологии и пульмонологии [*Larisa A. Akulkina*, MD, PhD, Head of the Department of Occupational Medicine and Pulmonology];
e-mail: akullar.ru@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4307-8882>

Буланов Николай Михайлович, к.м.н., доцент [*Nikolay M. Bulanov*, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: nmbulanov@gmail.com, SPIN-код: 7408-5706, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Новиков Павел Игоревич, к.м.н., заведующий ревматологическим отделением [*Pavel I. Novikov*, MD, PhD, Head of the Rheumatology Department]; e-mail: novikov-pavel@mail.ru, SPIN-код: 9876-3122, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-5655>

Моисеев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор [*Sergey V. Moiseev*, MD, PhD, Professor];
e-mail: avt420034@gmail.com, SPIN-код: 3462-7884, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

В.В. Береговых¹,
В.И. Пантелеев², Н.Л. Шимановский²

¹Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

²Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, Москва, Российская Федерация

Полифармакотерапия: использование искусственного интеллекта для снижения рисков побочных эффектов лекарственных средств (обзор литературы)

Искусственный интеллект (ИИ) в медицине может использоваться для решения широкого спектра задач, таких как диагностика заболеваний, лечение, самоконтроль пациентов. Данный обзор посвящен проблеме полифармакотерапии, развитию нежелательных лекарственных реакций на ее фоне и использовании ИИ для ее решения. ИИ позволяет анализировать межлекарственные взаимодействия, определять возможные нежелательные лекарственные реакции и предлагать оптимальные комбинации препаратов и режим их дозирования. Использование разработанных в различных странах систем поддержки принятия врачебных решений показало возможности повышения эффективности работы врача и безопасности пациента с помощью ИИ. Применение ИИ при полифармакотерапии требует дальнейших исследований и разработки для совершенствования программных продуктов, позволяющих оценивать не только парные, но и множественные взаимодействия лекарственных препаратов.

Ключевые слова: полифармакотерапия, нежелательные лекарственные реакции, искусственный интеллект, система поддержки принятия врачебных решений

Для цитирования: Береговых В.В., Пантелеев В.И., Шимановский Н.Л. Полифармакотерапия: использование искусственного интеллекта для снижения рисков побочных эффектов лекарственных средств (обзор литературы). Вестник РАМН. 2024;79(4):346–352. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17965>

Введение

В настоящее время во всем мире система здравоохранения сталкивается с многочисленными проблемами, такими как растущее число заболеваний, повышение нетрудоспособности населения, полиморбидность и, как следствие, полифармакотерапия. Данные факторы обусловлены старением населения, эпидемиологическими изменениями, растущим спросом на медицинские услуги и увеличением расходов на здравоохранение. Применение искусственного интеллекта (ИИ) может помочь повысить эффективность лечения пациентов за счет

оптимизации лечебного процесса, при этом уменьшив экономические затраты. В данном обзоре рассмотрены вопросы использования ИИ для решения проблемы полифармакотерапии.

Современная концепция полифармакотерапии

Термин «полифармакотерапия» подразумевает использование нескольких лекарственных средств (ЛС) у одного пациента. Данные препараты могут быть на-

V.V. Beregovykh¹, V.I. Panteleev², N.L. Shimanovsky²

¹Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

²Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russian Federation

Polypharmacotherapy: the Use of Artificial Intelligence to Reduce Risk of Adverse Drug Reactions (Review)

Artificial intelligence (AI) in healthcare can be used to solve a wide range of tasks, such as diagnosis, treatment and self-monitoring of patients. This review is devoted to the problem of polypharmacotherapy, the development of adverse drug reactions as a consequence of it and the use of AI in this field. AI allows to analyze drug interactions, identify possible adverse drug reactions and suggest optimal combinations of drugs and drug regimen. The use of clinical decision support systems, which are developed in various countries, has shown improved efficiency of the doctor's work and increased patient's safety with the help of AI. The use of AI in polypharmacotherapy requires further research and development to improve software products that would allow evaluating not only paired, but also multiple drug interactions.

Keywords: polypharmacy, adverse drug reactions, artificial intelligence, clinical decision support system

For citation: Beregovykh VV, Panteleev VI, Shimanovsky NL. Polypharmacotherapy: the Use of Artificial Intelligence to Reduce Risk of Adverse Drug Reactions (Review). Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):346–352. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17965>

правлены на лечение одного конкретного заболевания или использоваться в лечении нескольких (при полиморбидности). В литературе можно встретить ряд других терминов с подобным толкованием, таких как «полипрагмазия» и «полифармация» [1]. В некоторых источниках применяется количественное определение полифармакотерапии — более 5 лекарственных препаратов, выраженная полифармакотерапия — более 10 препаратов. Однако данный термин применяется не только в зависимости от количества ЛС, но и при нерациональном использовании двух ЛС и более [2, 3].

Факторы риска, связанные с полифармакотерапией, можно разделить на две группы, связанные с пациентом и системой здравоохранения в целом [2, 4]. К первой группе относятся возраст пациента старше 65 лет, наличие нескольких хронических заболеваний, самолечение, наличие когнитивных нарушений, психические расстройства, проживание в учреждении долгосрочного ухода. Ко второй группе — со стороны системы здравоохранения — к факторам риска относят качество ведения медицинской документации, недостаточное количество врачей первичного звена, недостаточные знания врача о побочных эффектах ЛС и их взаимодействиях, неадекватное назначение лекарственных препаратов и так называемый каскад назначений (т.е. назначение одного ЛС для лечения побочного эффекта другого ЛС) [5]. Основными осложнениями полифармакотерапии являются нежелательные реакции, потенциально неподходящее применение ЛС пожилыми людьми, межлекарственные взаимодействия, влияние ЛС на сопутствующие заболевания, а также увеличение затрат на лечение, учащение госпитализаций и повышение смертности [2, 6]. Побочные эффекты ЛС увеличиваются с повышением количества используемых ЛС [7]. Потенциально неподходящее использование ЛС подразумевает применение любого ЛС с высоким риском противопоказаний или возникновением нежелательных явлений, и данный риск возрастает у пожилых пациентов при наличии полифармакотерапии, что также увеличивает риск развития побочных эффектов.

Экономические вопросы полифармакотерапии

В работах, посвященных факторам риска, связанным с полифармакотерапией, практически не уделяется внимания экономическим вопросам. Вместе с тем именно высокие экономические потери, которые несут общество и домашние хозяйства по причине реализации этих рисков, делают экономически оправданным использование ИИ в рассматриваемой области.

М.Ж. Kwak et al. оценили влияние на полифармакотерапию финансовых затрат в сфере лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в США [8]. Полифармакотерапия была связана с увеличением общих расходов на здравоохранение (95%-й ДИ: 1,43–2,74), увеличением общих расходов, связанных с фармакотерапией (95%-й ДИ: 1,51–5,45), и ростом расходов, не связанных с фармакотерапией (95%-й ДИ: 1,26–2,52). Средние общие расходы на здравоохранение для усредненного пациента с полифармакотерапией составили 19 068 долл. (95%-й ДИ: 18 249–19 887), а без полифармакотерапии — 8815 долл. (95%-й ДИ: 8544–9086). Средние расходы, связанные с приобретением ЛС у пациентов с полипрагмазией, составили 1286 долл. (95%-й ДИ: 1221–1351), а без полипрагмазии — 488 долл. (95%-й ДИ: 461–515). Ожидае-

мые средние расходы составили 13 987 долл. (95%-й ДИ: 13 413–14 562) для пациентов с полипрагмазией, а без полипрагмазии — 7178 долл. (95%-й ДИ: 6903–7454). После корректировки демографических и клинических факторов пациентов авторы определили, что полифармакотерапия была связана с почти двукратным увеличением общих расходов на здравоохранение (198%) и трехкратным увеличением расходов на сами ЛС (287%).

В систематическом обзоре Н.С. Bezerra et al. проведен анализ 18 научных работ, в которых изучалось влияние полифармакотерапии на экономические расходы [9]. Большинство нерандомизированных исследований показало статистически значимую экономию средств даже с учетом расходов на фармацевтическую помощь после корректировки лекарственной терапии и уменьшения количества ЛС. В исследованиях сообщалось о снижении затрат в диапазоне от 193 до 4966 долл. на одного пациента в год [9]. Кроме того, наблюдательные исследования показали, что снижение затрат составляет от 3 до 2505 долл. на одного пациента в год [9]. Экономия средств также была достигнута благодаря сокращению числа экстренной медицинской помощи и госпитализаций вследствие оптимизации режима применения ЛС.

Существующие клинические рекомендации

347

Организация терапии пациентов, особенно пожилых, с использованием рациональных принципов использования ЛС — крайне важная задача. Снижение побочных эффектов может быть достигнуто за счет уменьшения количества применяемых пациентом ЛС [10]. Для решения данной проблемы в мировой литературе за последние десятилетия было опубликовано несколько рекомендаций и критериев [11–18].

Одни из наиболее распространенных — критерии Beers, впервые представленные американским врачом-гериатром М.Н. Beers в 1991 г. [19]. Впоследствии данные рекомендации обновлялись шесть раз, последняя ревизия опубликована Американской гериатрической ассоциацией (American Geriatrics Society) в 2023 г. [12].

Дальнейшее решение данной проблемы требовало применения экспертных консенсусов. В результате в 2008 г. были опубликованы критерии START (Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment) и STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) (последнее обновление — в 2023 г.) [13, 20].

В качестве примера приводим первые разделы критериев STOPP. Согласно их третьей версии следующие назначения ЛС не следует делать пациентам в возрасте 65 лет и старше [13]:

1) Раздел А: Показания к приему ЛС:

- любое ЛС, назначаемое без клинических показаний;
- любое ЛС, назначаемое сверх рекомендованной продолжительности, когда продолжительность лечения имеет четкие ограничения;
- назначение любого дублирующего ЛС одного и того же класса для ежедневного регулярного применения (исключение — необходимые ЛС), например одновременно двух нестероидных противовоспалительных препаратов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, петлевых диуретиков, ингибиторов АПФ, антикоагулянтов, нейролептиков, опиоидных анальгетиков (следует соблюдать оптимизацию монотерапии в рамках одного класса ЛС до рассмотрения вопроса о применении ЛС другого класса);

2) Раздел В: Сердечно-сосудистая система:

- дигоксин при сердечной недостаточности с нормальной систолической функцией желудочков (четких доказательств пользы нет);
- верапамил или дилтиазем при сердечной недостаточности III или IV классов по NYHA (могут усугубить сердечную недостаточность при снижении фракции выброса);
- бета-адреноблокатор в комбинации с верапамилом или дилтиаземом (риск блокады сердца);
- препараты, уменьшающие частоту сердечных сокращений, например бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем, дигоксин, при брадикардии (< 50 /мин), блокаде сердца II типа или полной блокаде сердца (риск полной блокады сердца, асистолии);
- бета-адреноблокаторы в качестве монотерапии при неосложненной артериальной гипертензии, т.е. не связанной со стенокардией, аневризмой аорты или другими состояниями, при которых показана терапия бета-адреноблокаторами (убедительных доказательств эффективности нет).

В различных европейских странах были разработаны собственные критерии, такие как список EU(7)-PIM (Potentially Inappropriate Medications), FORTA (Fit FOR The Aged), список PRISCUS (от лат. «старый», «почтенный»), TIME (Turkish Inappropriate Medication use in the Elderly), Шведский набор показателей качества назначения ЛС и др. [2]. Для оценки адекватности фармакотерапии разработаны оценочные шкалы, такие как индекс рациональности применения ЛС (Medication Appropriateness Index, MAI), шкала антихолинергической нагрузки [21].

S. Wallerstedt et al. провели исследование, в котором были оценены три различные европейские клинические рекомендации — критерии STOPP/START (версия 2), список EU(7)-PIM и Шведский набор показателей качества назначения ЛС [22]. Авторами проведен ретроспективный анализ лечения 302 пациентов, результат которого свидетельствует, что ни один из указанных критериев не показал удовлетворительного эффекта, а полученные данные по адекватности использования назначенных ЛС и профилактике нежелательных реакций сопоставимы с простым подсчетом используемых ЛС. Площади под ROC-кривой (receiver operating characteristic curve) для определения эталонного стандарта неадекватного медикаментозного лечения составили 0,60 (95%-й ДИ: 0,53–0,66) для критериев STOPP/START; 0,69 (95%-й ДИ: 0,63–0,75) — для EU(7)-PIM и 0,73 (95%-й ДИ: 0,67–0,80) — для Шведского набора. Для сравнения: площадь под ROC-кривой составила 0,71 (95%-й ДИ: 0,65–0,78) при простой оценке количества назначенных ЛС.

Как видно из предоставленной информации, несмотря на множество существующих рекомендаций и их регулярное обновление, необходима разработка обновленной системы рекомендаций, которая не только легко применяется в клинической практике, но и учитывает индивидуальные особенности каждого пациента.

На адекватность назначения ЛС влияют многие факторы. Даже если врач в своей клинической практике основывается на современных клинических рекомендациях в лечении определенного заболевания, игнорирование сопутствующих заболеваний и дополнительно принимаемых пациентом ЛС может приводить к возникновению нежелательных эффектов полифармакотерапии. В связи с данным фактом требуется систематический подход к подбору схем приема ЛС в соответствии с индивидуальными потребностями каждого пациента. В соответствии

с принципом «не навреди» следует избегать ятрогении, которая может быть представлена как чрезмерными диагностическими вмешательствами, так и назначением большого количества лекарственных препаратов.

Данный принцип лег в основу концепции «четвертичной профилактики», разработанной бельгийским врачом Марком Жамулем, которую можно определить как «действия, предпринятые для защиты пациентов от медицинских вмешательств и от чрезмерного употребления ЛС» [23]. В настоящее время для решения проблематики полифармакотерапии была предложена целенаправленная отмена ЛС для снижения лекарственной нагрузки и сохранения/улучшения качества жизни пациентов, обозначаемая в англоязычной литературе термином «deprescribing» (депрескрайбинг — отмена назначенных лекарственных препаратов) [24, 25].

В настоящее время результаты исследований депрескрайбинга являются спорными, а сама концепция требует дальнейшего изучения [1, 25, 26]. Однако ясно то, что для грамотного лечения пациента от врача требуются время, осознанность, наличие определенного опыта, специальных навыков и знаний. Использование систем ИИ может помочь оптимизировать время, которое затрачивает врач на поиск межлекарственных взаимодействий, предоставив исчерпывающую информацию по данному вопросу.

Использование искусственного интеллекта

В последнее время отмечается стремительный прогресс в области ИИ во многих областях, в том числе и в системе здравоохранения, где разработки ИИ направлены на повышение эффективности предоставления медицинских услуг и результатов лечения пациентов [27]. Однако внедрение ИИ в фармакотерапию осуществляется медленнее, чем в других отраслях, поскольку соображения этики и безопасности становятся гораздо более очевидными, когда речь заходит о непосредственном лечении пациента [28]. Системы на базе ИИ в медицине могут автономно или полуавтономно решать широкий спектр задач, таких как диагностика заболеваний, лечение, а также самоконтроль пациентов. В некоторых исследованиях было показано, что ИИ превосходит возможности человека, например, при анализе рентгеновских снимков грудной клетки, уменьшая число ошибок и ускоряя процесс диагностики [29]. Поэтому следует считать, что ИИ не только улучшает качество медицинской помощи и результаты лечения пациентов за счет уменьшения количества человеческих ошибок, но и освобождает время клиницистов и медицинских работников, позволяя им уделять пациенту больше внимания и сосредотачиваться на сложных задачах персонализации лечения [28]. Например, во многих областях медицинской визуализации использование быстрой и точной диагностики с помощью ИИ значительно повышает эффективность рабочего процесса за счет обработки более 250 млн изображений в день [28]. Также разработаны различные чат-боты с ИИ для консультирования по вопросам психического здоровья пациентов, что снижает нагрузку на врачей [29].

Растущее число лекарственных препаратов и расширение показаний к применению некоторых из них обусловили увеличение количества потенциальных межлекарственных взаимодействий. Однако проведение клинических исследований для оценки данных взаимо-

действий требует много времени и ресурсов. Поэтому для прогнозирования межлекарственных взаимодействий все чаще используют модели ИИ [30]. Подобные модели должны постоянно совершенствоваться наряду с увеличением лекарственных баз данных для адекватной помощи в поддержке принятия клинических решений. Некоторые из разработанных систем ИИ используют традиционные модели прогнозирования, основанные на машинном обучении, например метод опорных векторов (МОВ), логистическую регрессию или ансамбль моделей (ensemble learning), в которых применяется несколько алгоритмов. Известны системы, использующие до пяти алгоритмов, это, например, МОВ, логистическая регрессия, дерево решений, метод k-ближайших соседей и наивный байесовский классификатор [30]. Также применяются модели глубокого обучения (нейронные сети) с несколькими уровнями обработки благодаря возможности работать со сложными взаимосвязями [30].

В настоящее время для обнаружения взаимодействий ЛС существует несколько веб-приложений, таких как UpToDate, Lexicomp, Vademecum online, Medscape online drug interaction, Webmd drug interaction и DDInter [31–37]. Кроме того, есть несколько сайтов, созданных с использованием определенных алгоритмов для помощи клиницисту в депрескрайбинге [2, 38–42]. В России также имеются информационные поисковые системы ЛС и их взаимодействий: «Энциклопедия лекарств РЛС», «Электронный клинический фармаколог», «Автоматизированный скрининг лекарственных назначений» [43].

Однако все доступные авторам указанные выше ресурсы на момент написания данного обзора оценивали только парные взаимодействия ЛС и не обрабатывали множественные межлекарственные взаимодействия. Большинство из них предоставляет стандартизированную информацию о взаимодействиях ЛС, основанную только на существующих инструкциях по медицинскому применению ЛС. В настоящее время на базе ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова» создается система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) для снижения рисков полифармакотерапии на основе векторного критерия, учитывающего индивидуальные особенности пациента, с возможностью анализа множественных межлекарственных взаимодействий [44].

Важно, что ИИ позволяет осуществить и более персонализированный подход. S.H. Akyon et al. создали веб-приложение, которое предлагает персонализированный подход к лечению и оценивает пациента с учетом его возраста, принимаемых ЛС и наличия хронических заболеваний в свете актуальных медицинских рекомендаций, соответствующих статей и руководств [2]. Авторы выполнили анализ работы приложения в оценке рисков полифармакотерапии в лечении 296 гериатрических пациентов и сравнили полученные результаты с существующими рекомендациями. Точность выявления потенциально неподходящих ЛС в приложении составила 75,3%, в то время как тот же показатель в соответствии с EU(7)-PIM, US-FORTA, TIME, Beers 2019, STOPP, PRISCUS варьировал от 19,5 до 63,5%. Авторы также оценили время, которое может потратить врач на поиск возможности развития нежелательных реакций при применении нескольких ЛС в вышеупомянутых рекомендациях. Данный показатель составляет в среднем 2278 с. Использование веб-приложения сокращает время в среднем до 33,8 с.

В 2020 г. опубликовано исследование, в котором участвовало 359 врачей общей практики из Австрии, Германии, Италии и Великобритании [45], целью которого

была оценка разработанной СППВР для оказания помощи врачам в отмене потенциально неподходящих ЛС. Проанализировав данные лечения 3904 пациентов за два года, авторы не нашли достоверных подтверждений тому, что использование СППВР уменьшает число внеплановых госпитализаций или смертей. Однако было достигнуто сокращение числа назначений без ущерба для результатов лечения пациентов — в среднем на 3,38 ЛС (95%-й ДИ: 3,20–3,56). Это крайне важно, поскольку согласно шестилетнему проспективному когортному исследованию, проведенному в Ирландии, у пациентов, принимающих от пяти до девяти ЛС, вероятность развития побочных эффектов была почти в 2 раза выше по сравнению с теми, кто принимал менее пяти ЛС (скорректированное ОШ = 1,81; 95%-й ДИ: 1,17–2,82; $p = 0,008$), а у людей, принимавших 10 ЛС или более, вероятность развития побочных эффектов была более чем в 3 раза выше (скорректированное ОШ = 3,33; 95%-й ДИ: 1,62–6,85; $p = 0,001$) [46].

В Бразилии проводили схожую работу по оценке результатов использования мобильного приложения со справочной информацией по полифармакотерапии [47]. В начале исследования врачи общей практики были разделены на две группы, у одной из которых был доступ к специально разработанному мобильному приложению (MPI Brazil), основанному на Бразильском консенсусе в отношении потенциально неподходящих ЛС для пожилых людей. Обе группы прошли тренинги по рациональному использованию ЛС. Внутригрупповой анализ до и после начала исследования показал, что частота нежелательных реакций снизилась в обеих группах, но более значительно в группе, использовавшей приложение ($p < 0,001$). В стратифицированном анализе частоты потенциально неподходящих назначений снижение относительного риска наблюдалось у 86% врачей общей практики в группе с приложением по сравнению с 71% в контрольной группе.

Исследование, проведенное в Нидерландах среди отделений реанимации и интенсивной терапии, которое включало 9887 пациентов, также подтверждает, что внедрение СППВР в клиническую практику приводит к снижению количества назначаемых ЛС [48]. Была разработана система, предупреждающая о нежелательных взаимодействиях ЛС и дублировании назначений. В результате удалось достичь снижения на 12% (95%-й ДИ: 5–18%; $p = 0,0008$) количества назначенных комбинаций ЛС с высоким риском развития нежелательных реакций на 1000 введений.

G. Segal et al. в 2019 г. опубликовали проспективное исследование, оценивающее точность, достоверность и клиническую полезность системы предупреждений об ошибках, в основе которой лежит машинное обучение, при приеме ЛС в отделении терапии [49]. За 16 мес проведенного исследования врачи сделали 78 017 назначений. Количество предупреждений, генерируемых системой на протяжении всего исследования, было низким: 315 предупреждений при 282 назначениях, что составляло 0,4% всех назначений, или в среднем 4,5 предупреждения в неделю на отделение. Из сгенерированных предупреждений 40% сделаны в процессе назначения ЛС, а 60% сформированы позже, на этапе мониторинга, после выполненных назначений, на основании изменения клинического состояния пациента (например, новых лабораторных результатов, показателей жизнедеятельности и т.д.). Наиболее частыми изменениями лабораторных показателей являлись гиперкапния и гипонатриемия.

А. Rathore et al. оценили осведомленность врачей общей практики с современными критериями Beers в Индии [50]. Анкета состояла из 10 пунктов знаний и была протестирована среди 155 врачей. Из 10 вопросов только 8,3% респондентов правильно ответили на 8 вопросов или более, 11,6% — на 7 из 10 вопросов. Половина респондентов (47,7%) правильно ответила на 5 или 6 вопросов.

В Турции в 2022 г. был проведен опрос, также посвященный информированности врачей о современных клинических рекомендациях в области полифармакотерапии [2]. Респонденты заявили, что наиболее распространенными препятствиями на пути рационального употребления ЛС были «незнание того, как получить доступ к ресурсам» и «трудно и требует времени оценивать более одного источника одновременно и устанавливать правила приема ЛС с учетом особенностей пациента».

В недавнем исследовании в России был проведен анализ медицинских карт пациентов в возрасте 75 лет и старше, которые проходили стационарное лечение в многопрофильном медицинском центре [51]. Авторы изучали взаимосвязь между степенью полипрагмазии, соблюдением принципов рациональной фармакотерапии, использованием световой классификации ЛС, повышающих риск падений, критериев Бирса, STOPP (части критериев STOPP/START), шкалы антихолинергической нагрузки и риском падений у пожилых пациентов до и после обучения врачей рациональным принципам фармакотерапии. Пациенты были разделены на две группы — ретроспективную и проспективную (после повышения квалификации врачей). Обучение врачей позволило снизить уровень полипрагмазии: в ретроспективной группе количество лекарственных препаратов составляло $9,48 \pm 2,60$; в проспективной — $7,12 \pm 1,90$ ($p < 0,001$). В результате можно сказать, что клиницистам нужны вспомогательные инструменты, облегчающие им доступ к современным ресурсам в повседневной практике, а также обучение пользования ими.

Заключение

Несмотря на наличие ряда международных клинических рекомендаций, проблема полифармакотерапии в отношении снижения риска множественных лекарственных взаимодействий далека от решения. Проведенный анализ позволил выявить трудности в достижении желаемого результата при применении указанных рекомендаций. Эффективным, современным способом решения данного вопроса может быть использование ИИ, позволяющего проводить анализ информации о взаимодействии ЛС и определять нежелательные реакции и тем самым приводящего к снижению нагрузки на врача и повышению безопасности лечения. Приведенные в данной статье примеры свидетельствуют о потенциальных возможностях внедрения СППВР в клиническую практику. Однако доступные в настоящий момент ресурсы и программы выявляют только попарные взаимодействия, что свидетельствует о необходимости разработки систем ИИ для оценки множественных взаимодействий ЛС.

Дополнительная информация

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

Участие авторов. В.В. Береговых — одобрение направления рукописи на публикацию; В.И. Пантелеев — поисково-аналитическая работа, написание текста; Н.Л. Шимановский — концепция и дизайн исследования, написание текста. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2023. — Т. 19. — № 3. — С. 254–263. [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(3):254–263. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2924>
- Akyon SH, Akyon FC, Yilmaz TE. Artificial intelligence-supported web application design and development for reducing polypharmacy side effects and supporting rational drug use in geriatric patients. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1029198. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1029198>
- Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32–38.
- Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):159–172. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.001>
- Pesante-Pinto JL. Clinical Pharmacology and the Risks of Polypharmacy in the Geriatric Patient. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(4):739–746. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2017.06.007>
- Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, et al. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology*. 2015;61(4):301–309. doi: <https://doi.org/10.1159/000365328>
- Katzke VA, Bajracharya R, Nasser MI, et al. Number of medically prescribed pharmaceutical agents as predictor of mortality risk: a longitudinal, time-variable analysis in the EPIC-Heidelberg cohort. *Sci Rep*. 2024;14(1):106. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50487-5>
- Kwak MJ, Chang M, Chiadika S, et al. Healthcare Expenditure Associated with Polypharmacy in Older Adults with Cardiovascular Diseases. *Am J Cardiol*. 2022;169:156–158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.01.012>
- Bezerra HS, Brasileiro Costa AL, Pinto RS, et al. Economic impact of pharmaceutical services on polymedicated patients: A systematic review. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(9):3492–3500. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2022.03.005>
- Zhou D, Chen Z, Tian F. Deprescribing Interventions for Older Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2023;24(11):1718–1725. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2023.07.016>
- Mangin D, Lamarche L, Agarwal G, et al. Team approach to polypharmacy evaluation and reduction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):746. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05685-9>
- The 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052–2081. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>

13. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. Correction: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):633. doi: <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00812-y>
14. Bahat G, Ilhan B, Erdogan T, et al. Turkish inappropriate medication use in the elderly (TIME) criteria to improve prescribing in older adults: TIME-to-STOP/TIME-to-START. *Eur Geriatr Med.* 2020;11(3):491–498. doi: <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00297-z>
15. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(7):861–875. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>
16. Mühlbauer B. The New PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(1–2):1–2. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0408>
17. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. Correction to: The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022;39(6):485. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00954-x>
18. Fastbom J, Johnell K. National indicators for quality of drug therapy in older persons: the Swedish experience from the first 10 years. *Drugs Aging.* 2015;32(3):189–199. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0242-4>
19. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825–1832.
20. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, et al. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) — an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing.* 2007;36(6):632–638. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afm118>
21. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., и др. Полипрагматизация: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив.* — 2016. — Т. 88. — № 12. — С. 94–102. [Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, et al. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2016;88(12):94–102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881294-102>
22. Wallerstedt SM, Svensson SA, Lönnbro J, et al. Performance of 3 Sets of Criteria for Potentially Inappropriate Prescribing in Older People to Identify Inadequate Drug Treatment. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2236757. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36757>
23. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, et al. Quaternary prevention: reviewing the concept. *Eur J Gen Pract.* 2018;24(1):106–111. doi: <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1422177>
24. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Сычев Д.А. Депрескрайбинг антигипертензивных препаратов у пациентов старших возрастных групп // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2020. — Т. 16. — № 1. — С. 82–93. [Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Sychev DA. Deprescribing Antihypertensive Drugs in Patients of Older Age Groups. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(1):82–93. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-14>
25. Veronese N, Gallo U, Boccardi V, et al. Efficacy of deprescribing on health outcomes: An umbrella review of systematic reviews with meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev.* 2024;95:102237. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102237>
26. Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, et al. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):258. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02208-8>
27. Panch T, Szolovits P, Atun R. Artificial intelligence, machine learning and health systems. *J Glob Health.* 2018;8(2):020303. doi: <https://doi.org/10.7189/jogh.08.020303>
28. Chew HSJ, Achananuparp P. Perceptions and Needs of Artificial Intelligence in Health Care to Increase Adoption: Scoping Review. *J Med Internet Res.* 2022;24(1):e32939. doi: <https://doi.org/10.2196/32939>
29. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44–56. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>
30. Vo TH, Nguyen NTK, Kha QH, et al. On the road to explainable AI in drug-drug interactions prediction: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022;20:2112–2123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.04.021>
31. Farmantek. Farmantek rational drug use assistant. 2024. Available from: <http://farmantek.herokuapp.com/>
32. Medscape. Drug interaction checker. 2024. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
33. WebMD. Drug interaction checker. 2024. Available from: <https://www.webmd.com/interaction-checker/default.html>
34. Vademecum Online. Vademecum Api. 2024. Available from: <https://www.vademecumonline.com.tr/site/vademecum-api>
35. Xiong, G, Yang, Z, Yi, J, et al. DDInter: an online drug-drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D1200–D1207. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab880>
36. UpToDate. Lexicomp drug interaction checker. 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
37. Computational Biology and Drug Design Group. DDInter. 2024. Available from: <http://ddinter.scbdd.com/>
38. Niehoff KM, Rajeevan N, Charpentier PA, et al. Development of the tool to reduce inappropriate medications (TRIM): a clinical decision support system to improve medication prescribing for older adults. *Pharmacotherapy.* 2016;36(6):694–701. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.1751>
39. MedStopper web site. MedStopper. 2024. Available from: <http://www.medstopper.com>
40. Canadian Deprescribing Network web site. Canadian Deprescribing Network. 2024. Available from: <https://www.deprescribingnetwork.ca/>
41. Community Interest Company. Prescqipp. 2024. Available from: <https://www.prescqipp.info/>
42. Working Towards Safer Prescribing. MedSafer. 2024. Available from: <https://www.medsafer.org/>
43. Шимановский Н.Л., Шегай М.М., Роик Р.О. Можно ли снизить риск развития нежелательных эффектов лекарственных средств с помощью компьютерных технологий (обзор) // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* — 2023. — Т. 31. — № 4. — С. 605–612. [Shimanovskiy NL, Shegai MM, Roik RO. Is possible to decrease the risk of development of undesirable effects of medications applying computer technologies? (a review). *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia i Istor Med.* 2023;31(4):605–612. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2023-31-4-605-612>
44. Судаков В.А., Шимановский Н.Л. Снижение риска развития нежелательных эффектов лекарственных средств с помощью искусственного интеллекта // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2023. — Т. 86. — № 11s. — С. 141. [Sudakov VA, Shimanovskij NL. Snizhenie riska razvitiya nezhelatel'nykh effektivov lekarstvennykh sredstv s pomoshch'yu iskusstvennogo intellekta. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2023;86(11s):141. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.30906/ekf-2023-86s-141a>
45. Rieckert A, Reeves D, Altiner A, et al. Use of an electronic decision support tool to reduce polypharmacy in elderly people with chronic diseases: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1822. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1822>
46. Doherty AS, Boland F, Moriarty F, et al. Adverse drug reactions and associated patient characteristics in older community-dwelling adults: a 6-year prospective cohort study. *Br J Gen Pract.* 2023;73(728):e211–e219. doi: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2022.0181>
47. Amorim WW, Passos LC, Gama RS, et al. Using a mobile application to reduce potentially inappropriate prescribing

- for older Brazilian adults in primary care: a triple-blind randomised clinical trial. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04645-z>
48. Bakker T, Klopotoska JE, Dongelmans DA, et al. The effect of computerised decision support alerts tailored to intensive care on the administration of high-risk drug combinations, and their monitoring: a cluster randomised stepped-wedge trial. *Lancet.* 2024;403(10425):439–449. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02465-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02465-0)
49. Segal G, Segev A, Brom A, et al. Reducing drug prescription errors and adverse drug events by application of a probabilistic, machine-learning based clinical decision support system in an inpatient setting. *J Am Med Inform Assoc.* 2019;26(12):1560–1565. doi: <https://doi.org/10.1093/jamia/ocz135>
50. Rathore A, Sharma R, Bansal P, et al. Knowledge, attitude, and practice of medical interns and postgraduate residents on American Geriatric Society updated Beers criteria. *J Educ Health Promot.* 2023;12:1. doi: https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_769_22
51. Ильина Е.С., Богова О.Т., Савельева М.И., и др. Результаты аудита лекарственных назначений у пациентов старческого возраста с падением в условиях стационара после обучения врачей принципам рациональной фармакотерапии // *Фармакология и фармакотерапия.* — 2023. — № 4. — С. 20–25. [Ilyina ES, Bogova OT, Savelyeva MI, et al. Results of an audit of drug prescriptions in elderly patients with fall in a hospital after training doctors in the principles of rational pharmacotherapy. *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2023;4:20–25. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.46393/27132129_2023_4_20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пантелеев Владимир Игоревич, к.м.н. [*Vladimir I. Panteleev*, MD, PhD]; адрес: 109992, Москва, Стремянный пер., д. 36 [address: 36 Stremyanny per., Moscow, 109992, Russia], e-mail: vpantel@mail.ru, SPIN-код: 4095-8670, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1575-1267>

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

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

Е.Д. Савилов^{1, 2}, Ю.А. Маркова³, Н.Л. Белькова¹

¹Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Институт эпидемиологии и микробиологии,
Иркутск, Российская Федерация

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
Иркутск, Российская Федерация

³Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск, Российская Федерация

Фенотипические механизмы устойчивости биопленок к антибиотикам

Учитывая, что в настоящее время глобальные проблемы мирового здравоохранения — тенденция нарастания устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и вопросы биопленочных инфекций, целью настоящего обзора стал анализ современных данных о популяционном уровне устойчивости биопленок, что объясняет их повышенную резистентность к антибиотикам. Одно из основных вводных постулатов — положение о том, что бактерии в составе биопленки обладают не только генетическими, но и фенотипическими механизмами устойчивости к антибиотикам, что обусловлено популяционным уровнем организации биопленок. В статье раскрываются основные причины фенотипической резистентности биопленок: состав матрикса, гетерогенность микробных популяций, обусловленная архитектурой биопленки, а также механизмы формирования клеток-персистеров. В заключение резюмируется актуальность рассмотрения феномена устойчивости бактериальных клеток к антибактериальным препаратам в биопленочных консорциумах в отношении инфекционных агентов для детального осмысления рассматриваемого вопроса и формирования соответствующих программ в клинических и профилактических направлениях медицинской науки.

Ключевые слова: негенетическая устойчивость, биопленки, антибиотики, матрикс, персистеры

Для цитирования: Савилов Е.Д., Маркова Ю.А., Белькова Н.Л. Фенотипические механизмы устойчивости биопленок к антибиотикам. Вестник РАМН. 2024;79(4):353–359. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17968>

353

Введение

В настоящее время глобальной проблемой мирового здравоохранения является тенденция нарастания устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, а также пока еще до конца не осознанная проблема биопленочных инфекций. Инфекции, связанные с биопленками, могут иметь серьезные последствия для исходов пациентов, а стандартная противомикробная терапия часто бывает неэффективна против бактерий, формирующих биопленки, что затрудняет их диагностику и лечение.

Биопленки — это форма жизни микробной популяции, представляющая собой сообщество клеток, погруженных в матрикс. Они возникают, как правило, на границе раздела фаз. Их формирование обусловлено возрастом и плотностью микробной популяции, воздействием стрессовых факторов, а также физико-химическим и электростатическим взаимодействием между бактериальной клеткой и субстратом [1].

Несмотря на то что концепция микробных сообществ, получивших название «биопленки» (biofilms), была сформулирована более 30 лет назад, эта терминология до сих пор практически не используется в клинических и эпи-

E.D. Savilov^{1, 2}, Y.A. Markova³, N.L. Belkova¹

¹Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Institute of Epidemiology and Microbiology,
Irkutsk, Russian Federation

²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

³Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Irkutsk, Russian Federation

Phenotypic Mechanisms of Biofilm Resistance to Antibiotics

Considering that the current global problems are a trend towards increasing resistance of microorganisms to antibiotics and issues related to biofilm infections, the purpose of this review was to analyze modern data on the population level of biofilm resistance, which explains their increased resistance to antibiotics. One of the main introductory postulates is that the bacteria in a biofilm have not only genetic, but also phenotypic mechanisms of resistance to antibiotics, which is due to the population level of biofilm organization. This study revealed the main causes of phenotypic resistance of biofilms: quorum sensing, matrix composition, heterogeneity of microbial populations due to the biofilm architecture, and the mechanisms of persister cell formation. In conclusion, the relevance of considering the phenomenon of collective resistance of bacterial cells to antibacterial drugs in biofilm consortia in relation to infectious agents is summarized for a detailed understanding of the issue under consideration and the formation of appropriate programs in the clinical and preventive fields of medical science.

Keywords: non-genetic resistance, biofilms, antibiotics, matrix, persister

For citation: Savilov ED, Markova YA, Belkova NL. Phenotypic Mechanisms of Biofilm Resistance to Antibiotics. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):353–359. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17968>

демиологических разработках в области инфектологии. Жизнь микроорганизмов в составе сообществ биопленок принципиально отличается от существования свободно живущих так называемых планктонных форм и находится примерно в таких взаимоотношениях, как организм и популяция. Это связано с тем, что как в естественных условиях, так и в организме человека все микроорганизмы в большинстве случаев находятся в составе смешанных биопленок. В таком случае становятся понятными данные Центра по контролю и профилактике заболеваний, согласно которым в западных странах 65% всех инфекционных заболеваний человека вызвано полимикробными биопленками, а Национальный институт здравоохранения США оценивает это значение еще выше — до 80% [2, 3].

Можно полагать, что дальнейшее развитие исследований в области инфектологии приведет к тому, что в лабораторной и клинической диагностике инфекционных заболеваний основной этиологический диагноз будет приводиться в виде полимикробного синдрома разного генеза, с возможным доминированием какого-либо отдельного патогенного штамма. Конечно, подобное развитие исследований в инфектологии уже имеет место, о чем свидетельствует быстрое становление в настоящее время в клинко-эпидемиологической практике проблемы коморбидности, которая включает в себя совместное взаимодействие болезней инфекционной и неинфекционной природы. Но если в период своего становления это направление сводилось преимущественно к анализу различных заболеваний лишь на организменном уровне, то в настоящее время понимание коморбидности стало широко использоваться и в популяционных исследованиях [4].

Важной характеристикой устойчивости биопленок является то, что в отличие от традиционного понимания устойчивости к антибиотикам, связанного с отдельной микробной клеткой, она обусловлена резистентностью на уровне клеточной популяции [5, 6], чему и будет посвящен материал настоящего обзора. Таким образом, **цель обзора** — анализ современных данных о фенотипической устойчивости биопленок, основанной на чувстве кворума, межклеточном матриксе, архитектуре биопленки, гетерогенности условий выживания и наличии клеточных персистеров.

Фенотипическая резистентность биопленок, обусловленная компонентами матрикса

Микроорганизмы в составе биопленки продуцируют компоненты матрикса, различающиеся в зависимости от стадии роста и окружающих условий [7]. Основную часть матрикса составляют полисахариды (целлюлоза, N-ацетилглюкозамина и др.), представленные, как правило, гетерополисахаридами, состоящими из нейтральных и заряженных компонентов. Белки в матриксе являются внеклеточными ферментами и структурными белками. Ферменты расщепляют биополимеры на продукты с низкой молекулярной массой, которые клетка может поглощать и использовать в качестве источников углерода и энергии. Это превращает матрикс во внеклеточную пищеварительную систему. Отдельные ферменты могут участвовать в деградации структурных экзополисахаридов, способствуя дисперсии биопленок, или выступать в качестве факторов вирулентности. К структурным белкам относятся: лектины, участвующие в формиро-

вании и стабилизации сети полисахаридного матрикса или связывающие поверхность клеток с внеклеточными экзополисахаридами; амилоиды, участвующие в адгезии к абиотическим поверхностям и клеткам-хозяевам; пили, фимбрии и жгутики, которые могут действовать как структурные элементы, взаимодействуя с другими компонентами матрикса. В состав матрикса биопленки входит внеклеточная ДНК, которая образует сетевидную структуру, соединяя клетки и компоненты матрикса [8], а также могут содержаться липиды [9].

Компоненты матрикса выступают механическим щитом, защищающим клетки биопленки от действия антибиотиков. Во-первых, это связано с тем, что матрикс влияет на диффузию некоторых антибиотиков в толще биопленки, изменяя степень экспозиции клеток, которые расположены в разных ее нишах [10]. Поэтому бактерии, расположенные в глубине биопленки, могут подвергаться воздействию субингибирующих концентраций антибиотиков, что дает им возможность адаптироваться к их присутствию [11]. В то же время замедленная диффузия может защитить бактерии от продуктов метаболизма антибактериальных препаратов.

Во-вторых, компоненты матрикса могут непосредственно взаимодействовать с антибиотиками, ингибируя или снижая их активность. Например, *Pseudomonas aeruginosa*, не продуцирующие полисахарид Pel, более чувствительны к аминогликозидным антибиотикам тобрамицину и гентамицину по сравнению с диким типом [12]. Отрицательно заряженная внеклеточная ДНК (eDNA) может действовать как хелатор катионных антибактериальных препаратов [13, 14]. Это также актуально для полимикробных биопленок, где чувствительные бактерии защищены ферментами, продуцируемыми устойчивыми бактериями [10].

Регуляторные механизмы в формировании биопленок

Важным моментом в формировании и функционировании биопленок как комплексных клеточных систем является наличие межклеточного обмена сигналами между бактериями, участвующими в этом сообществе. Специфические сигналы передаются между бактериальными клетками через различные аутоиндукторы (АИ) quorum sensing (QS) систем [15]. Регуляция, осуществляемая на уровне популяции, реализуется с помощью АИ, который продуцируется одной клеткой и взаимодействует с рецепторным белком другой клетки, индуцируя в ней скоординированную экспрессию определенных генов. Зависимая от плотности клеток в популяции регуляция экспрессии генов, определяемая как QS-система, состоит, как минимум, из четырех этапов: 1) синтез сигнальных молекул АИ в клетке; 2) выведение этих АИ во внеклеточное пространство (матрикс); 3) активация при определенной пороговой концентрации АИ специфического рецептора на поверхности клеток этого же или другого вида; 4) активация или подавление экспрессии генов [16]. При этом регуляторные механизмы, участвующие в формировании биопленок, могут включать: 1) стимулирование продукции экзополисахаридов и внеклеточной ДНК; 2) усиление межклеточных связей для увеличения прочности биопленки; 3) регулирование скорости биопленкообразования, т.е. контроль как начальной стадии колонизации биопленки, так и образования агрегатов на более поздней ее стадии [17].

С другой стороны, в настоящее время определены возможности ингибирования QS-систем, с помощью которых можно эффективно задерживать образование биопленок у бактерий. Эти механизмы можно разделить на три следующие категории в зависимости от способа действия: 1) инактивация АИ с помощью сигнальных молекул, которые подавляют выработку аутоиндукторов посредством инактивации синтаз, нейтрализации АИ антителами и модификации или деградации сигнальных молекул; 2) целевое регулирование рецептора ингибируется активными аналогами АИ на регулируемых генах; 3) целевая регуляция нисходящего сигнального каскада позволяет предотвратить все последовательные шаги, такие как активация или подавление экспрессии генов при формировании биопленок [18].

Гетерогенность микробных популяций, обусловленная архитектурой биопленки

Биопленки могут быть плоскими или объемными, включать плотные участки, поры и каналы. Например, биопленки *Enterococcus faecalis* ATCC 51 299 плоские и компактные, в то время как *Salmonella enterica* S12 и *Escherichia coli* ESC.1.16 формируют биопленки, состоящие из небольших скоплений клеток [19]. Напротив, биопленки *Neisseria meningitidis* HB-1 состоят из клеточных агрегатов разного размера, образующих определенные каналообразные структуры [20]. Исследования динамики формирования биопленок быстрорастущими штаммами *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Serratia marcescens* на абиотических поверхностях показали, что активный процесс прикрепления клеток к поверхности покровных стекол наблюдался через 4–8 ч культивирования [21]. При этом на начальных стадиях биопленкообразования клетки *P. aeruginosa* формировали длинные неделящиеся цепочки, а *K. pneumoniae* и *S. marcescens* — небольшие скопления. Сформированная многослойная биопленка была зафиксирована у всех изученных изолятов *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *S. marcescens* через 20 ч культивирования, а спустя 24 ч от начала эксперимента на стационарной фазе роста культур начинался процесс сукцессии [21].

Формирование различных структурированных биопленок обусловлено составом матрикса, который продуцируют разные микроорганизмы, и физико-химическими условиями окружающей среды, такими как гидродинамические условия, концентрация питательных веществ, характер поверхности и др.

Архитектура биопленки вносит существенный вклад в создание гетерогенных условий, в которых живут отдельные микробные клетки. Градиенты питательных веществ и кислорода направлены от внешней части биопленки к ее внутренней части [22, 23]. Продукты метаболизма, напротив, имеют обратный тренд. В результате в биопленке формируются субпопуляции, демонстрирующие различную метаболическую активность в зависимости от их пространственной локализации [24]. Например, в ядре биопленки дефицит питательных веществ и недостаток кислорода приводят к снижению метаболической активности и скорости роста аэробных бактерий [25].

Многочисленными исследованиями отмечено, что существует связь между активностью метаболизма и устойчивостью к антибиотикам. Например, антибиотики, действие которых направлено на такие процессы роста бактерий, как репликация, транскрипция, трансляция

и синтез клеточной стенки, более активны против клеток экспоненциальной фазы роста. Бактерии с низкой метаболической активностью (в стационарной фазе роста или в глубине биопленки) будут менее чувствительны к этим антибиотикам [26–31]. Другим примером взаимосвязи между метаболизмом и чувствительностью к антибиотикам служат аминогликозиды, которые проникают в клетку с помощью протонной движущей силы, поэтому ее снижение, например, в результате замедления цикла Кребса или дыхания уменьшает внутриклеточное содержание антибиотиков этой группы [32].

В последние годы показано, что бактерии, растущие в присутствии благоприятных источников углерода (глюкозы), более чувствительны к антибиотикам, чем клетки, культивируемые в условиях стресса или на альтернативном пищевом субстрате (жирные кислоты, алканы) [33]. Это позволило предположить первичное и вторичное действие антибиотиков, согласно которому взаимодействие антибиотиков с их мишенями вызывает ряд вторичных изменений, сопровождающихся накоплением активных форм кислорода [34]. В результате гибель клетки происходит не только в результате взаимодействия антибиотика с его мишенью, но и вследствие запуска окислительного взрыва [35].

Таким образом, биопленки содержат бактериальные популяции, которые характеризуются разной метаболической активностью и, следовательно, разной чувствительностью к антибиотикам.

В связи с этим различные концентрации антибиотика взаимодействуют с клетками, которые находятся в разных метаболических состояниях (в реальности все еще сложнее, так как биопленки в естественной среде, как правило, состоят из различных видов бактерий). Здесь можно вспомнить понятие «гормезис», которое описывает двухфазную реакцию (стимуляция низкими дозами или подавление высокими) на соединения, действующие на биологический объект [36]. Тем самым низкие дозы антибиотиков в глубине биопленки могут оказывать не подавляющее, а стимулирующее воздействие на микроорганизмы.

В связи со сказанным выше некоторые ученые утверждают, что тесты на чувствительность к антибиотикам, основанные на их диффузии в агар, отражают более реалистичный взгляд на действие этих антибактериальных средств, чем оценка минимальной ингибирующей концентрации методом разведений [37].

Клетки-персистеры в составе биопленки

Персистеры — это выживающие (но не размножающиеся) в крайне неблагоприятных условиях (летальные дозы антибиотика, высокая/низкая температура, кислотность среды и др.) клетки малочисленной субпопуляции, образующейся в общей микробной популяции в результате фенотипического перехода, индуцированного стрессовыми воздействиями.

Недостаток питательных элементов и кислорода в глубине биопленки создает благоприятные условия для образования персистеров, что определяется их замедленным метаболизмом и повышенной устойчивостью к антибиотикам [38]. Молодые биопленки обычно содержат 0,1% персистеров от общего количества колониеобразующих единиц, детектируемых в биопленке, в то время как в старых биопленках эти клетки составляют до 21% общей популяции [32].

В образовании персистеров ведущую роль играют строгий ответ и SOS-реакция (рис. 1). Строгий ответ индуцируется в случаях ограничения питательных веществ. В этой ситуации запускается синтез алармона (низкомолекулярного соединения, синтезируемого клеткой при нарушении метаболизма и способствующего ее выживанию) гуанозин пентафосфата ((p)ppGpp) [10]. При связывании (p)ppGpp с РНК-полимеразой изменяется транскрипция примерно 15% генома [39]. Наиболее заметным следствием строгого ответа является снижение транскрипции генов рРНК и увеличение транскрипции генов биосинтеза аминокислот [39]. Строгий ответ связан с толерантностью к ингибиторам биосинтеза клеточной стенки, таким как пенициллины [40], цефалоспорины и карбапенемы [41], и клеточного деления, таким как норфлоксацин [42] и офлоксацин [42, 43], а также к колистину [44] и гентамицину [44–46]. Другими свойствами алармона (p)ppGpp являются снижение повреждения клеток вследствие окислительного взрыва, что дает лучшую выживаемость при обработке бактерицидными антибиотиками, и ингибирование суперскручивания ДНК, способствующие устойчивости к фторхинолонам [10].

Еще одна стрессовая реакция микробной клетки — SOS-реакция, запускаемая при повреждении ДНК. Такое повреждение может возникнуть при воздействии ультрафиолетом или обработке токсическими соединениями, включая фторхинолоны. Ключевую роль в регуляции SOS-ответа играют белки LexA и RecA. Во время нормального роста димер LexA действует как репрессор транскрипции генов SOS-регулона путем связывания со специфической операторной последовательностью (SOS-бокс) в их промоторной области [47]. При повреждении ДНК белок RecA активируется (RecA*) путем связывания с одноцепочечной ДНК, образуя нуклеопротеиновую

нить, которая стимулирует саморасщепление LexA, способствуя его деактивации, что в итоге приводит к дерепрессии SOS-генов [47].

SOS-реакция влечет за собой повышенную экспрессию более 50 генов, которые выполняют разнообразные функции в ответ на повреждение ДНК, включая репарацию, рекомбинацию, репликацию ДНК и остановку клеточного деления [47]. Однако не все гены, принадлежащие SOS-регулону, индуцируются одновременно и на одном уровне. Реакция точно рассчитана и синхронизирована в соответствии с размером повреждения и временем, прошедшим с момента его обнаружения [47]. На ранней стадии SOS-ответа процессы репарации ДНК, как правило, безошибочные. Первыми индуцируемыми генами являются гены *uvr*, участвующие в вырезании поврежденных нуклеотидов, *ruvA*, *ruvB*, *recN*, кодирующие белок гомологичной рекомбинации. Далее идут *polB* и *dinB*, кодирующие соответственно ДНК-полимеразу II и IV. Ингибитор деления *sulA* дает бактериям время для завершения восстановления. Если повреждение обширное и не полностью устранено, индуцируется ДНК-полимераза V (*umuC* и *umuD*). Она вызывает повышенный уровень мутаций, но обеспечивает непрерывную репликацию и выживание клеток [47].

Изначально считалось, что SOS-реакция регулирует восстановление повреждений ДНК. Однако на самом деле ее роль значительно шире. Учитывая, что ДНК-полимеразы способствуют повышению частоты мутаций, при SOS-реакции инициируется создание генетического разнообразия и возникновение адаптаций, включающих устойчивость к антибиотикам [48]. Следовательно, SOS-реакция играет важную роль и в толерантности к антибиотикам, вызывающим повреждение ДНК, таким как фторхинолоны и митомицин С [49, 50].

Строгий ответ и SOS-реакция активируют систему «токсин–антитоксин» (ТА), представляющую собой на-



Рис. 1. Схема образования персистеров в результате действия строгого ответа и SOS-реакции

бор из двух или более тесно связанных генов, один из которых кодирует так называемый белок-токсин, а второй — антитоксин. Разные варианты системы «токсин–антитоксин» широко распространены у прокариот [51]. Экспрессия модулей ТА приводит к отключению бактериальных клеточных процессов и остановке роста. В результате формируется популяция метаболически неактивных клеток-персистеров [51].

Заключение

Высокая устойчивость бактерий в составе биопленки к различным антибиотикам может быть обусловлена не только хорошо изученными генетическими механизмами, но и фенотипической устойчивостью, включающей матрикс, архитектуру и гетерогенность условий обитания отдельных клеток в составе биопленки, а также увеличение количества персистеров. Такое понимание фенотипических или популяционных механизмов устойчивости приобретает все большее значение, учитывая, что этот вид резистентности встречается значительно чаще, чем генетическая, и может способствовать ее возникновению [52, 53].

Рассмотренный аспект комплексной проблемы (устойчивость микроорганизмов к антибиотикам в еди-

ной связке с полимикробными биопленками) нуждается в самом широком обсуждении, поскольку этот феномен наиболее активно реализуется среди возбудителей инфекционных заболеваний бактериальной природы. При этом следует подчеркнуть, что биопленки имеют значительно больше механизмов устойчивости к антибиотикам, чем микроорганизмы в планктонном состоянии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке поисковой темы, номер гос. регистрации 123051600027-1.

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

Участие авторов. Е.Д. Савилов — основная концепция статьи, написание статьи, анализ и систематизация литературы; Ю.А. Маркова — разработка основных блоков статьи, написание и дизайн статьи; Н.Л. Белькова — поиск литературы, написание и редактирование статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

357

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова Ю.А., Анганова Е.В., Турская А.Л., и др. Регуляция формирования биопленок *Escherichia coli* (обзор) // *Прикладная биохимия и микробиология*. — 2018. — Т. 54. — № 1. — С. 3–15. [Markova JA, Anganova EV, Turskaya AL, et al. Regulation of *Escherichia coli* biofilm formation (review). *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2018;54(1):3–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0555109918010014>
2. Wolcott R, Dowd S. The role of biofilms: are we hitting the right target? *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(Suppl 1):28S–35S. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181fca244>
3. Sen CK, Roy S, Mathew-Steiner SS, et al. Biofilm Management in Wound Care. *Plast Reconstr Surg*. 2021;148(2):275e–288e. doi: <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008142>
4. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии — новый тренд в исследованиях общественного здоровья // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2016. — Т. 93. — № 4. — С. 66–75. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. The comorbidity in epidemiology — new trend in public health research. *Zh. Microbiol*. 2016;93(4):66–75. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-4-66-75>
5. Pai L, Patil S, Liu S, et al. A growing battlefield in the war against biofilm-induced antimicrobial resistance: insights from reviews on antibiotic resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1327069. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1327069>
6. Penesyan A, Gillings M, Paulsen IT. Antibiotic discovery: combatting bacterial resistance in cells and in biofilm communities. *Molecules*. 2015;20(4):5286–5298. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules20045286>
7. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(9):623–633. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>
8. Allesen-Holm M, Barken KB, Yang L, et al. A characterization of DNA release in *Pseudomonas aeruginosa* cultures and biofilms. *Mol Microbiol*. 2006;59(4):1114–1128. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.05008.x>
9. Conrad A, Suutari MK, Keinänen MM, et al. Fatty acids of lipid fractions in extracellular polymeric substances of activated sludge flocs. *Lipids*. 2003;38(10):1093–1105. doi: <https://doi.org/10.1007/s11745-006-1165-y>
10. Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78(3):510–543. doi: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14>
11. Jefferson KK, Goldmann DA, Pier GB. Use of confocal microscopy to analyze the rate of vancomycin penetration through *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(6):2467–2473. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2467-2473.2005>
12. Yang L, Hu Y, Liu Y, et al. Distinct roles of extracellular polymeric substances in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development. *Environ Microbiol*. 2011;13(7):1705–1717. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02503.x>
13. Mulcahy H, Charron-Mazenod L, Lewenza S. Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS Pathog*. 2008;4(11):e1000213. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000213>
14. Chiang WC, Nilsson M, Jensen PØ, et al. Extracellular DNA shields against aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2352–2361. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00001-13>
15. Williams P. Quorum sensing, communication and cross-kingdom signalling in the bacterial world. *Microbiology (Reading)*. 2007;153(Pt 12):3923–3938. doi: <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/012856-0>
16. Vitale M. Antibiotic Resistance: Do We Need Only Cutting-Edge Methods, or Can New Visions Such as One Health Be More Useful for Learning from Nature? *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(12):1694. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121694>
17. Wang X, Liu M, Yu C, et al. Biofilm formation: mechanistic insights and therapeutic targets. *Mol Biomed*. 2023;4(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s43556-023-00164-w>
18. Zhou L, Zhang Y, Ge Y, et al. Regulatory Mechanisms and Promising Applications of Quorum Sensing-Inhibiting Agents in Control of Bacterial Biofilm Formation. *Front Microbiol*. 2020;11:589640. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589640>

19. Bridier A, Dubois-Brissonnet F, Boubetra A, et al. The biofilm architecture of sixty opportunistic pathogens deciphered using a high throughput CLSM method. *J Microbiol Methods*. 2010;82(1):64–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2010.04.006>
20. Arenas J, Nijland R, Rodriguez FJ, et al. Involvement of three meningococcal surface-exposed proteins, the heparin-binding protein NhbA, the α -peptide of IgA protease and the autotransporter protease NalP, in initiation of biofilm formation. *Mol Microbiol*. 2013;87(2):254–268. doi: <https://doi.org/10.1111/mmi.12097>
21. Ситникова К.О., Немченко У.М., Воропаева Н.М., и др. Динамика образования биопленок клинически значимыми штаммами условно-патогенных бактерий // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2022. — Т. 7. — № 5–1. — С. 119–128. [Sitnikova KO, Nemchenko UM, Voropaeva NM, et al. The effectiveness of biofilm formation of daily cultures of clinically significant strains of opportunistic bacteria. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5–1):119–128. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7-5-1.13>
22. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(9):563–575. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
23. Beebout CJ, Eberly AR, Werby SH, et al. Respiratory Heterogeneity Shapes Biofilm Formation and Host Colonization in Uropathogenic *Escherichia coli*. *mBio*. 2019;10(2):e02400–18. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.02400-18>
24. Nadell CD, Drescher K, Foster KR. Spatial structure, cooperation and competition in biofilms. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(9):589–600. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.84>
25. Stewart PS, Zhang T, Xu R, et al. Reaction-diffusion theory explains hypoxia and heterogeneous growth within microbial biofilms associated with chronic infections. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2016;2:16012. doi: <https://doi.org/10.1038/npjbiofilms.2016.12>
26. Walters MC 3rd, Roe F, Bugnicourt A, et al. Contributions of antibiotic penetration, oxygen limitation, and low metabolic activity to tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to ciprofloxacin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):317–323. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.47.1.317-323.2003>
27. Levin BR, Rozen DE. Non-inherited antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4(7):556–562. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro1445>
28. Chung HS, Yao Z, Goehring NW, et al. Rapid beta-lactam-induced lysis requires successful assembly of the cell division machinery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(51):21872–21877. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0911674106>
29. Martínez JL, Rojo F. Metabolic regulation of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev*. 2011;35(5):768–789. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00282.x>
30. Waters EM, Rowe SE, O’Gara JP, et al. Convergence of *Staphylococcus aureus* Persister and Biofilm Research: Can Biofilms Be Defined as Communities of Adherent Persister Cells? *PLoS Pathog*. 2016;12(12):e1006012. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006012>
31. Wood TK, Song S. Forming and waking dormant cells: The ppGpp ribosome dimerization persister model. *Biofilm*. 2020;2:100018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2019.100018>
32. Barraud N, Buson A, Jarolimek W, et al. Mannitol enhances antibiotic sensitivity of persister bacteria in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS One*. 2013;8(12):e84220. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084220>
33. Meylan S, Porter CBM, Yang JH, et al. Carbon sources tune antibiotic susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa* via tricarboxylic acid cycle control. *Cell Chem Biol*. 2017;24(2):195–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2016.12.015>
34. Серегина Т.А., Лобанов К.В., Шакулов Р.С., и др. Повышение бактерицидного эффекта антибиотиков путем ингибирования ферментов, вовлеченных в генерацию сероводорода у бактерий // *Молекулярная биология*. — 2022. — Т. 56. — № 5. — С. 697–709. [Seregina TA, Lobanov KV, Shakulov RS, et al. Enhancement of the Bactericidal Effect of Antibiotics by Inhibition of Enzymes Involved in Production of Hydrogen Sulfide in Bacteria. *Mol Biol (Mosk)*. 2022;56(5):697–709. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0026898422050123>
35. Imlay JA. The molecular mechanisms and physiological consequences of oxidative stress: lessons from a model bacterium. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(7):443–454. doi: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3032>
36. Southam CM, Ehrlich J. Effects of extracts of western red-cedar heartwood on certain wood-decaying fungi in culture. *Phytopathology*. 1943;33:517–524.
37. Baquero F, Levin BR. Proximate and ultimate causes of the bactericidal action of antibiotics. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(2):123–132. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00443-1>
38. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(2):114–122. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd1008>
39. Pontes MH, Groisman EA. A Physiological Basis for Nonheritable Antibiotic Resistance. *mBio*. 2020;11(3):e00817–20. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.00817-20>
40. Kusser W, Ishiguro EE. Suppression of mutations conferring penicillin tolerance by interference with the stringent control mechanism of *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1987;169(9):4396–4398. doi: <https://doi.org/10.1128/jb.169.9.4396-4398.1987>
41. Tuomanen E, Tomasz A. Induction of autolysis in nongrowing *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1986;167(3): 1077–1080. doi: <https://doi.org/10.1128/jb.167.3.1077-1080.1986>
42. Wu N, He L, Cui P, et al. Ranking of persister genes in the same *Escherichia coli* genetic background demonstrates varying importance of individual persister genes in tolerance to different antibiotics. *Front Microbiol*. 2015;6:1003. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01003>
43. Bernier SP, Lebeaux D, DeFrancesco AS, et al. Starvation, together with the SOS response, mediates high biofilm-specific tolerance to the fluoroquinolone ofloxacin. *PLoS Genet*. 2013;9(1):e1003144. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003144>
44. Nguyen D, Joshi-Datar A, Lepine F, et al. Active starvation responses mediate antibiotic tolerance in biofilms and nutrient-limited bacteria. *Science*. 2011;334(6058):982–986. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1211037>
45. Viducic D, Ono T, Murakami K, et al. Functional analysis of *spoT*, *relA* and *dksA* genes on quinolone tolerance in *Pseudomonas aeruginosa* under nongrowing condition. *Microbiol Immunol*. 2006;50(4):349–357. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2006.tb03793.x>
46. Martins D, McKay G, Sampathkumar G, et al. Superoxide dismutase activity confers (p)ppGpp-mediated antibiotic tolerance to stationary-phase *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(39):9797–9802. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1804525115>
47. Maslowska KH, Makiela-Dzubska K, Fijalkowska IJ. The SOS system: A complex and tightly regulated response to DNA damage. *Environ Mol Mutagen*. 2019;60(4):368–384. doi: <https://doi.org/10.1002/em.22267>
48. Jaszczur M, Bertram JG, Robinson A, et al. Mutations for Worse or Better: Low-Fidelity DNA Synthesis by SOS DNA Polymerase V Is a Tightly Regulated Double-Edged Sword. *Biochemistry*. 2016;55(16):2309–2318. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00117>
49. Uruén C, Chopo-Escuin G, Tommassen J, et al. Biofilms as Promoters of Bacterial Antibiotic Resistance and Tolerance. *Antibiotics (Basel)*. 2020;10(1):3. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010003>
50. Crane JK, Catanzaro MN. Role of Extracellular DNA in Bacterial Response to SOS-Inducing Drugs. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(4):649. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040649>
51. Jurénas D, Fraikin N, Goormaghtigh F, et al. Biology and evolution of bacterial toxin–antitoxin systems. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(6):335–350. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00661-1>

52. Schrader SM, Vaubourgeix J, Nathan C. Biology of antimicrobial resistance and approaches to combat it. *Sci Transl Med*. 2020; 12(549):eaaz6992. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz6992>
53. Yan J, Bassler BL. Surviving as a Community: Antibiotic Tolerance and Persistence in Bacterial Biofilms. *Cell Host Microbe*. 2019;26(1):15–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.06.002>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Савилов Евгений Дмитриевич, д.м.н., профессор [*Evgeny D. Savilov*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 664003, Иркутск, ул. К. Маркса, д. 3 [**address:** 3 K. Marksa str., 664003, Irkutsk, Russia]; **e-mail:** savilov47@gmail.com, **SPIN-код:** 1057-7837, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Маркова Юлия Александровна, д.б.н. [*Yuliya A. Markova*, PhD in Biology]; **e-mail:** juliam06@mail.ru, **SPIN-код:** 9983-0764, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7767-4204>

Белькова Наталья Леонидовна, к.б.н., доцент [*Natalia L. Bel'kova*, PhD in Biology, Assistant Professor]; **e-mail:** nlbelkova@gmail.com, **SPIN-код:** 6533-3698, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

В.Н. Шабалин

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии,
Москва, Российская Федерация

Биологический смысл старения (теоретический анализ)

На протяжении многих веков ученые пытаются найти ответ на вопрос: почему стареют живые организмы? Предложено множество научных теорий, объясняющих отдельные механизмы старения. Однако даже их интегральный анализ не позволяет выработать универсальную теорию старения. При этом все существующие теории относят старение к сугубо негативным явлениям жизни. Цель настоящего обзора — показать фундаментальную роль старения в эволюционном развитии живой материи. Дана принципиально новая трактовка биологического смысла старения в процессе онтогенеза и развития живой природы в целом в виде гипотезы сбора, формирования и архивирования структурной информации в тканях организма на молекулярном уровне. Предполагается, что эволюционное развитие осуществляется посредством мутации молекул генома и конформации белковых молекул. Эти превращения resultируют поиск органическими молекулами новой информации, которая архивируется в их структуре в виде ригидных блоков. По мере роста информационных архивов функционально активная часть органической молекулы сокращается. Эти изменения — в основе процесса старения. По достижении предела архивных накоплений новой информации структурные образования прекращают свою жизнедеятельность и подвергаются метаболической переработке собственным организмом или другими организмами биосферы. Выдвинута гипотеза базового механизма старения организма в виде сбора, обработки и архивирования молекулярной биологической информации. Непрерывный обмен между организмами постоянно совершенствующимися структурными блоками молекулярной информацией в биосфере посредством всеобщего метаболизма определяет эволюционное развитие живой материи в целом.

Ключевые слова: эволюция, биосфера, самоорганизация живой материи, старение, сбор, преобразование, архивирование и передача биологической информации

Для цитирования: Шабалин В.Н. Биологический смысл старения (теоретический анализ). Вестник РАМН. 2024;79(4):360–365. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17963>

Введение

Старение человека и сейчас остается одной из наиболее актуальных проблем в естествознании. В течение веков эта проблема влечет к себе биологов, медиков, философов, демографов, а в последнее время и представителей точных наук — физиков, химиков, математи-

ков, а также экономистов, культурологов и др. Ведутся исследования различных уровней структурной организации живой материи, строятся всевозможные теории и математические модели. Тем не менее до настоящего времени в геронтологии не существует общепризнанного постулата старения, понятие «старение» остается размытым.

V.N. Shabalin

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Moscow, Russian Federation

Biological Meaning of Aging (Theoretical Analysis)

For many centuries, scientists have been trying to find an answer to the question: why do living organisms age? Many scientific theories have been proposed to explain individual mechanisms of aging. However, even their integral analysis does not allow us to develop a universal theory of aging. At the same time, all existing theories classify aging as a purely negative phenomenon of life. Target of review — to show the fundamental role of aging in the evolutionary development of living matter. A fundamentally new interpretation of the biological meaning of aging in the process of ontogenesis and the development of living nature as a whole is given in the form of a hypothesis of the collection, formation and archiving of structural information in the tissues of the body at the molecular level. It is assumed that evolutionary development is carried out through mutation of genome molecules and the conformation of protein molecules. These transformations result from the search by organic molecules for new information, which is archived in their structure in the form of rigid blocks. As information archives grow, the functionally active part of the organic molecule decreases. These changes are at the heart of the aging process. Upon reaching the limit of archival accumulation of new information, structural formations cease their vital activity and undergo metabolic processing by their own body or other organisms of the biosphere. A hypothesis has been put forward about the basic mechanism of aging of the body in the form of collection, processing and archiving of molecular biological information. The continuous exchange between organisms of constantly improving structural blocks of molecular information in the biosphere through universal metabolism determines the evolutionary development of living matter as a whole.

Keywords: evolution, biosphere, self-organization of living matter, aging, collection, transformation, archiving and transfer of biological information

For citation: Shabalin V.N. Biological Meaning of Aging (Theoretical Analysis). Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):360–365. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17963>

Причина такого положения состоит в том, что исследователи рассматривают лишь отдельные биологические механизмы, которые являются элементами сложной системы многоуровневой динамики возрастных структурных преобразований тканей живого организма. При этом все существующие гипотезы относят старение к сугубо негативным явлениям жизни: Мечников причину старения видел в эндогенной интоксикации, Силард — в радиационных повреждениях хромосом, Богомолец — в нарушениях соединительной ткани, Сайнекс — в ошибках ДНК, Харман — в повреждении тканей свободными радикалами, Оргел — в синтезе аномальных белков. Подобно этим популярным теориям и все другие связывают старение с накоплением в организме негативных изменений в молекулах, клетках и постепенной потерей организмом неких функций или субстанций, необходимых для поддержания жизни. Складывается впечатление, что человек (или особь другого вида) живет для того, чтобы внести негативные изменения в структуру живой материи. Однако повреждения и деструктивные изменения не могут обеспечить эволюционное развитие жизни. Фундаментальный принцип эволюции состоит в непрерывном усложнении структуры органического мира, повышении его функционального уровня, совершенствовании качества живой материи в целом. Чтобы разобраться в этой дилемме, прежде всего необходимо заглянуть в глубины эволюционного развития жизни.

Самоорганизация как основной механизм эволюционного движения

Согласно современным научным представлениям, все живые существа обретают формы и функции с помощью самоорганизации [1]. Самоорганизация лежит в основе эволюционного развития живой материи. Этот великий имманентный принцип структурного развития материального мира пока остается глубочайшей загадкой.

Эволюция создала живую материю из косной и сосредоточила свои дальнейшие действия на постоянном поиске таких форм живой материи, которые обеспечивают ей оптимальные взаимоотношения с окружающей средой и создают потенциал для ее устойчивого развития. Аристотель признавал материю вечной и неделимой, но считал ее лишенной всякой определенности: «Материя — еще не действительность, а только возможность... Действительностью она становится с момента обретения формы. Форма есть активное деятельное начало, которое дает материи определенность, наполняет ее возможностью действовать». Рождается, стареет и умирает только материальная форма, сама же материя остается вечной. В частности, этот факт прослеживается в течение жизни каждого человека: та форма, которую мы имели в детстве, юности, умерла, но ее элементы стали составляющими блоками новой возрастной формы, более насыщенной информационным содержанием. Эту трансформацию обеспечивают молекулярные механизмы самоорганизации структуры живой материи.

Молекулярные процессы эволюционного развития и старения живой материи

Жизнь, по определению Ф. Энгельса, — это способ существования белковых тел [2]. Безусловно, это определение не дает полного понимания жизни во всей ее

сложности и многообразии. Но пока лучшего определения никто не предложил. На долю белков приходится около 50% массы живой клетки. Каждая ядерная клетка вырабатывает молекулы белка — это ее главная функция. Одна часть созданных белковых молекул используется для внутриклеточных репаративных процессов, другая часть выводится в общую циркуляцию. В клетках человека обычно экспрессируется свыше 10–13 тыс. видов различных белков [3]. Белки вовлечены в каждый процесс жизнедеятельности организма, что определяет их ведущую роль в онтогенезе. Конформация (фолдинг) белковых молекул есть иницирующий фактор эволюционного преобразования живой материи. Потенциальные возможности фолдинга, заложенные в белковых молекулах живых систем, открывают фактически безграничные просторы для их структурных изменений [4, 5].

Известно, что молекула белка одновременно выполняет ряд функциональных процессов. Она представляет собой информационный блок, в структуре которого сосредоточены основные сведения о родительской клетке. Эту информацию белковая молекула передает другим молекулам и клеткам организма. Белковая молекула является зондом, с помощью которого клетка собирает данные об окружающей среде внутри организма. В то же время это мощный аналитический «прибор», исследующий все виды воздействия окружающей среды. Восприятие информации, ее переработка, сохранение и дальнейшее использование осуществляются посредством конформационных превращений вторичной и третичной структур молекул белка [6]. В процессе сбора и переработки информации белковая молекула непрерывно ищет свои эффективные (адаптивные) формы, наиболее удачные из которых она «архивирует» в своей пространственной конфигурации в виде устойчивых информационных блоков (взаимного расположения частей молекулы, жестко закрепленного ковалентными связями). По мере роста числа этих блоков снижается объем «поисковой» (функционально активной) части молекулы, в результате чего она перестает отвечать физиологическим требованиям и метаболизируется собственным организмом или выбрасывается в биосферу как информационный квант, который используется другими организмами.

Информационное зондирование в организме наряду с белками осуществляют также внеклеточные (циркулирующие) нуклеиновые кислоты (вкНК). Они (как вкДНК, так и вкРНК) представлены в плазме крови, спинномозговой жидкости, слюне и других биологических жидкостях [7]. Внеклеточная ДНК может проникать в клетки с последующей инкорпорацией в их геном [8]. Таким образом, вкНК переносят генетическую информацию между клетками различных тканей организма и участвуют в их трансформации [9].

В результате непрерывного сбора органическими молекулами информации, поступающей из внешней или внутренней среды, и доставки ее в геном соматических клеток происходят мутации — изменение генома, которое передается потомкам данной клетки. Наиболее значительные мутации соматических клеток в процессе эволюции могут транслироваться в геном половых клеток и изменять генофонд биологического вида [10]. Образно говоря, жизнь — это игра частей системы со своим окружением. В такой игре живая система запоминает удачные решения, приобретенные в предыдущих раундах, и использует их для поиска более совершенных решений в последующих раундах.

«Язык жизни» — аутоволновое общение органических молекул

Любому живому организму присущи три взаимосвязанные составляющие, обеспечивающие его жизнедеятельность, — материальная, полевая и информационная [11]. Информационно-аналитический процесс на микроуровне организации жизни обеспечивается электромагнитными взаимодействиями. Ни атомы, ни молекулы не соприкасаются друг с другом непосредственно. Между ними всегда существует «прослойка» физического (электромагнитного) поля. Общие положения квантовой механики свидетельствуют о том, что для всех видов материи характерна фундаментальная форма движения — аутоволновые колебания [12]. Все остальные формы движения более высокого уровня являются производными аутоволновых процессов. Аутоколебания биологических молекул характеризуют структуру и определяют функцию любого биообъекта, создают устойчивость организма к внешним факторам, формируют специфику патологических отклонений. При этом любая информация, поступающая от одного микрообъекта другому, передается в виде аутоколебаний [13, 14].

Значительная часть колебательного спектра органических молекул, в том числе белков, находится в терагерцовых частотах ($> 1 \times 10^{12}$ Гц). Это и есть тактовая частота «языка жизни», сложность и многообразие которого представлена различными параметрами аутоволн: длиной, амплитудой, продольными, поперечными, спиральными и другими формами колебания [15]. Белковая молекула постоянно пребывает в состоянии высокоскоростных структурных преобразований, это некий мерцающий кластер. Она не имеет статической формы в результате непрерывной конформации, происходящей на чрезвычайно высокой скорости, которая измеряется фемтосекундами (10^{-15} с). На каждое химическое и физическое воздействие белковая молекула отвечает изменением своей структуры [16]. Этот непрерывный, высокоинтенсивный процесс конформации и определяет живое вещество, отличает его от неживого. Используя «язык жизни», органические молекулы складываются в специфические надмолекулярные структуры — архивы памяти, на базе которых в эволюционном процессе создаются более сложные формы и функции живой материи.

Старение и старость

Основной закон развития жизни во Вселенной гласит: всякое последующее действие происходит по памяти предыдущих действий, при этом формируется новая структура памяти, куда первая ее форма входит составной частью и не видоизменяется [17].

Поэтапное развитие организма (зигота, эмбрион, плод, новорожденный, этапы молодости, зрелости, пожилого и старческого возрастов) проходит «шагами» мутации и фолдинга. С каждым возрастным этапом организма его геном и белки соматических клеток накапливают архивы структурной информации, которые сохраняются путем формирования устойчивых внутримолекулярных энергетических связей. Органические молекулы все больше наполняются потенциальной энергией и пропорционально теряют кинетическую, которая определяет их функциональную активность [18, 19]. Из поколения в по-

коление информационная насыщенность биологических структур нарастает — в этом и заключается роль старения в эволюционном развитии. Таким образом, процесс старения формирует информационную лестницу, по которой структура живой материи поднимается на более высокий эволюционный уровень.

В интегральном виде можно рассматривать три типа старения живой материи:

- соматическое (старение органических молекул) — определяет старение элементов организма;
- сомато-генетическое (старение генома соматических клеток) — определяет старение организма в целом;
- генетическое (старение генома половых клеток) — определяет старение биологического вида.

После заполнения архивирующих структур белковой молекулы она уходит из жизни; когда заполнены архивирующие структуры генома соматической клетки она — клетка уходит из жизни; если заполнены архивирующие структуры генома всех клеток организма — уходит из жизни организм. После соответствующего наполнения генофонда человечества прекратит свое существование и биологический вид *Homo Sapiens*, также как ушли с эволюционной сцены миллиарды других биологических видов. Но уходящий вид всегда готовит архивы новой структурной информации, на основе которой возникает биологический вид более высокого уровня.

Следовательно, старение следует относить к наиболее фундаментальному биологическому процессу, который определяет все остальные категории как онтогенетической, так и филогенетической трансформации живых существ. Старение — это не распад и не повреждение, это перевод одной структуры живой ткани в другую, более совершенную, с сохранением ее в виде потенциальной фазы для использования новыми клеточными поколениями того же организма или другими организмами в непрерывном развитии биосферы.

Особое значение в эволюционном развитии имеют патологические формы старения. Они играют двоякую роль: с одной стороны, отягощают жизнедеятельность организма, а с другой — способствуют появлению структур, обеспечивающих резистентность к негативным факторам окружающей среды. Еще Лактанций отмечал, что «все бедствия — и всего человечества, и отдельных людей — не бесполезны и ведут человечество, хотя и окольным путем, все к той же одной цели, которая поставлена людям, — совершенствованию» [20].

Биосфера как системное единство биологических видов

Живые организмы представляют собой физически открытые элементы биосферы, они через свои ткани непрерывно пропускают и перерабатывают материально-энергетические потоки в виде пищевых, водных и воздушных масс, микрофлоры и иных биологических структур, тепловых и электромагнитных потоков, а также прочих факторов окружающей среды. В процессе этой переработки организм получает информацию, которая используется для построения и преобразования собственных структур организма. В то же время, согласно постулату Вейсмана, все биологические индивидуумы объединены общим фенотипом и единой программой для его построения (генотипом), которые передаются по наследству [21]. Следовательно, индивидуумы и виды живой природы не являются

самостоятельными объектами эволюции, а работают в единстве генетически детерминированных способов преобразования информационных форм живой материи и не могут существовать вне этого единства. Только теснейшая интеграция этих генетически различных, но взаимодополняющих способов анализа информационного содержания внутренней и внешней среды организмов обеспечивает развитие системной структуры биосферы, накопление в ней потенциальной и кинетической энергии, что представляет сущность тотального «старения» живой материи.

Процесс старения в эволюционном развитии человека

В результате действия комплекса эволюционных механизмов преобразования живой материи накопленный объем архивов биологической информации привел к созданию мыслящей материи, носителем которой является человек. Мыслящая материя представляет собой структурно-функциональную систему, которая способна осуществлять абстрагированный анализ окружающей среды, кодировать собранную информацию и трансформировать ее в конкретные технические орудия и технологии.

Важно подчеркнуть, что на этапе современного развития мыслящей материи, т.е. головного мозга человека, для эволюции приоритетный интерес представляют люди старших возрастных групп — носители наибольшего объема тщательно проработанной информационной структуры интеллектуальной материи. Свидетельством этой заинтересованности является динамика изменения численности различных возрастных групп человечества. Так, в течение XX в. общее число людей увеличилось в 3 раза, а людей старше 60 лет — почти в 10 раз. В настоящее время чем старше возрастная группа, тем интенсивнее растет ее численность. Подтверждение этому наиболее демонстративно проявляется в резком увеличении числа людей старше 100 лет. Так, в России в 2009 г. число людей старше 100 было 7,7 тыс., а на начало 2020 г. — 22,6 тыс. Эволюционный смысл такой динамики состоит в том, что процесс развития головного мозга человека принципиально безграничен, так как развитие представляет собой основной способ существования личности. Согласно закону цефализации (выведен Д.Д. Даном и Д. Ле-Конт в 1950-годах), головной мозг человека фактически до конца жизни продолжает сохранять и совершенствовать свою структурно-функциональную организацию. Этот закон поддержал и ввел в научный оборот В.И. Вернадский [22].

Безусловно, старость вносит негативные эффекты в деятельность головного мозга индивида. Наиболее ощутимо для человека это касается памяти. Но и здесь нужно видеть определенные особенности. В пожилом возрасте снижаются количество и скорость образования дендритов и аксонов, формирующих связи между нейронами. Это замедляет вызов хранящейся в них информации в зоны головного мозга, осуществляющие ее анализ. Однако архивы памяти остаются сохраненными, что подтверждается возможностью при определенном напряжении интеллекта вспомнить, казалось бы, навсегда исчезнувшие из памяти факты. Кроме того, можно полагать, что снижение памяти, т.е. скорости образования оперативных связей в головном мозге пожилого человека, есть результат возрастного повышения функции внутримозговой

креативности, направленной на итоговую коррекцию и систематизацию архивированной информации, заложенной в структуре молекул и молекулярных агрегаций тканей головного мозга индивида. В частности, на это может указывать факт повышения по сравнению с нормативными значениями уровня постоянного потенциала и энергозатрат в глубинных структурах головного мозга пожилых людей [23, 24].

Однако встает вопрос: зачем нужна эволюции старшая возрастная группа популяции после прекращения возможности передачи генетической информации половым путем? Дело в том, что генетический (вертикальный) путь передачи биологической информации в эволюционном процессе не является единственным. В последнее время все более активно дискутируется проблема так называемого горизонтального дрейфа генов [25, 26]. Однако наиболее мощный поток передачи биологической информации осуществляется негенетическим (соматическим) путем — через пищевой кругооборот в биосфере. При этом вертикальным (генетическим) путем передается информация систематизированная, четко структурированная (в этом его преимущество), но собранная одним организмом (и в этом его слабость). Горизонтальным (соматическим) путем передается информация более разнообразная, собранная различными организмами (в этом его преимущество), но разрозненная, неструктурированная (и в этом его слабость). Сочетание этих двух форм передачи информации определяет наиболее эффективный прогресс.

Следует отметить, что конкретные знания, архивированные в головном мозге индивида, не передаются генетическим путем, однако передается более совершенная «генетическая платформа», становясь на которую, новые поколения биологических видов получают более высокие возможности для освоения непрерывно совершенствующейся биосферной информации.

Анализ современных достижений эволюции жизни дал возможность В.И. Вернадскому [27] поднять проблему Ноосферы — сферы разума. Формирование Ноосферы означает, что мыслящая материя в дальнейшем эволюционном поиске оптимального (идеального) варианта своей структуры должна перейти от полисистемной (индивидуализированной) формы организации к единой системе — Интегрированному Разуму.

Заключение

Логический и факториальный анализ физико-химических, общеприродных и теоретических данных позволяет представить старение как естественный, универсальный, перманентный, однонаправленный процесс структурно-функциональных изменений тканей биологических индивидов и биосферы в целом, который протекает на молекулярном уровне в интересах совершенствования качества живой материи.

Дополнительная информация

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

Конфликт интересов. Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Camazine S, Deneubourg J-L, Nigel R, et al. *Self-Organization in Biological Systems*. Princeton University Press; 2020. 562 p.
- Энгельс Ф. *Анти-Дюринг. Переворот в науке, произведенный господином Евгением Дюрингом*. — М.: Политиздат, 1983. — 482 с. [Engel's F. *Anti-Dyuring. Perevorot v nauke, proizvedennyj gospodinom Evgeniem Dyuringom*. Moscow: Politizdat; 1983. 482 s. (In Russ.)]
- Белан Д.В., Екимова И.В. Белки теплового шока при конформационных болезнях мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2019. — Т. 105. — № 12. — С. 1465–1485. [Belan DV, Ekimova IV. Heat Shock Proteins in Conformational Diseases of the Brain. *Russian Journal of Physiology*. 2019;105(12):1465–1485. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S0869813919120021>
- Андрианов А.М. *Конформационный анализ белков: теория и приложения*. — Минск: Беларус. навука, 2013. — 518 с. [Andrianov AM. *Konformacionnyj analiz belkov: teoriya i prilozheniya*. Minsk: Belarus. navuka; 2013. 518 s. (In Russ.)]
- Пардаева С., Жумаева Ф., Ахмедов А. Функция белков клетки // *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*. — 2021. — Т. 1. — № 10. — С. 369–379. [Pardaeva S, Zhumaeva F, Ahmedov A. Funkciya belkov kletki. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*. 2021;1(10):369–379. (In Russ.)]
- Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Нестабильность конформации белка — общий компонент патогенеза болезней человека // *Вестник РАМН*. — 2016. — Т. 71. — № 1. — С. 46–51. [Sakharov VN, Litvitskiy PF. Disorders of Protein Conformation as a Typical Component of Various Human Disease Pathogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):46–51. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn635>
- Муравлева Л.В., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А., и др. Внеклеточные нуклеиновые кислоты: происхождение и функции // *Современные проблемы науки и образования*. — 2010. — № 2. — С. 15–20. [Muravleva LV, Molotov-Luchanskij VB, Klyuev DA, i dr. Vnekletochnye nukleinovye kisloty: proiskhozhdenie i funkci. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2010;2:15–20. (In Russ.)] Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=1570>
- Pisetsky DS, Fairhurst AM. The origin of extracellular DNA during the clearance of dead and dying cells. *Autoimmunity*. 2007;40(4):281–284. doi: <https://doi.org/10.1080/08916930701358826>
- Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии // *Медицинская иммунология*. — 2013. — Т. 15. — № 5. — С. 399–412. [Kozlov VA. Free extracellular DNA in normal state and under pathological conditions. *Medical Immunology (Russia)*. 2013;15(5):399–412. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-5-399-412>
- Артеменков А.А. Дезадаптивные генетико-эволюционные процессы в популяциях человека промышленных городов // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. — 2020. — Т. 28. — № 2. — С. 234–248. [Artemenkov AA. Disadaptive genetic-evolutionary processes in human populations of industrial cities. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(2):234–248. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020282234-248>
- Павлов А.Н., Новичков С.А. Механизм биоинформационных процессов в организме человека // *Научный интернет-журнал «Мир науки»*. — 2015. — Вып. 1. — С. 1–8. [Pavlov AN, Novichkov SA. Mechanism of bioinformational processes in human organism. *The Scientific Online Magazine “The World of Science”*. 2015;1:1–8. (In Russ.)] Available from: <http://mir-nauki.com/PDF/07EMN115.pdf>
- Москаленко А.В., Тетев Р.К., Махортых С.А. К вопросу о современном состоянии теории колебаний // *Препринты Института прикладной математики им. М.В. Келдыша*. — 2019. — № 44. — С. 32. [Moskalenko AV, Tetuev RK, Makhortykh SA. On the current state of the theory of oscillations. *Preprints of the M.V. Keldysh Institute of Applied Mathematics*. 2019;44:32. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.20948/prepr-2019-44>
- Shnoll SE. *Cosmophysical factors in stochastic processes*. Rehoboth New Mexico, USA: American Research Press; 2012. 430 p.
- Petsko GA. *Protein structure and function*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2009. 195 p.
- Cui Q. Perspective: Quantum mechanical methods in biochemistry and biophysics. *J Chem Phys*. 2016;145(14):140901. doi: <http://doi.org/10.1063/1.4964410>
- Рожков С.П., Горюнов А.С. Фазовые диаграммы белкового раствора и структурные превращения молекулы белка // *Труды Карельского научного центра РАН*. — 2015. — № 12. — С. 87–95. [Rozhkov SP, Goryunov AS. Protein solution phase diagrams and protein molecule structural transitions. *Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;12:87–95. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.17076/eb238>
- Петров Н.В. Реально действующая простая математическая модель о начале творения и эволюции живой Вселенной // *Международный электронный журнал «Устойчивое развитие: наука и практика»*. — 2020. — Вып. 1 (27). — Ст. 1. [Petrov NV. A real-world simple mathematical model of the beginning of creation and evolution of the living universe. *International Electronic Journal “Sustainable Development: Science and Practice”*. 2020;1(27):1. (In Russ.)] Available from: <http://www.trinitas.ru> (accessed: 23.02.2020).
- Финкельштейн А.В. 50+ лет самоорганизации белков // *Успехи биологической химии*. — 2018. — Т. 58. — С. 7–40. [Finkel'shtejn AV. 50+ let samoorganizacii belkov. *Uspekhi biologicheskoy himii*. 2018;58:7–40. (In Russ.)]
- Колюбаева С.Н., Свеклина Т.С., Шустов С.Б., и др. Митохондриальный геном и старение кардиомиоцитов // *Гены и клетки*. — 2021. — Т. 16. — № 4. — С. 14–21. [Kolyubaeva SN, Svekлина TS, Shustov SB, et al. Mitochondrial genome and aging of cardiomyocytes. *Genes and cells*. 2021;16(4):14–21. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.23868/202112002>
- Лактанций. *Божественные установления*. Кн. I–VII. — СПб.: Изд-во Олега Абышко, 2007. — 512 с. [Laktancij. *Bozhestvennye ustanovleniya*. Knigi I–VII. Saint Petersburg: Izd-vo Olega Abyshko; 2007. 512 s. (In Russ.)]
- Супотницкий М.В. *Словарь генетических терминов*. — М.: Вузovская книга, 2007. — 508 с. [Supotnickij MV. *Slovar' geneticheskikh terminov*. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2007. 508 s. (In Russ.)]
- Вернадский В.И. *Научная мысль как планетное явление*. — М.: Наука, 1991. — 271 с. [Vernadskij VI. *Nauchnaya mysl' kak planetnoe yavlenie*. Moscow: Nauka; 1991. 271 s. (In Russ.)]
- Лисова Н.А., Черенева Е.А., Шилов С.Н., и др. Характеристика церебрального энергетического метаболизма у лиц пожилого возраста с нарушением когнитивных функций // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. — 2022. — Т. 14. — № 5. — С. 246–261. [Lisova NA, Chereneva EA, Shilov SN, et al. Characteristics of cerebral energy metabolism in elderly people with impaired cognitive functions. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022;14(5):246–261. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/0.12731/2658-6649-2022-14-5-246-261>
- Депутат И.С., Грибанов А.В., Нехорошкова А.Н., и др. Энергетическое состояние головного мозга у женщин пожилого возраста, проживающих в условиях севера // *Экология человека*. — 2016. — № 9. — С. 40–45. [Deputat IS, Gribanov AV, Nekhoroshkova AN, et al. Brain Energy State in Elderly Women Living in the North. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2016;9:40–45. (In Russ.)]

25. Rivera M, Lake J. The ring of life provides evidence for a genome fusion origin of eukaryotes. *Nature*. 2004;431(7005):152–155. doi: <https://doi.org/10.1038/nature02848>
26. Комарова В.А., Лавренченко Л.А. Методы выявления гибридизации и генетической интрогрессии при филогенетических несоответствиях // *Журнал общей биологии*. — 2021. — Т. 82. — № 6. — С. 403–418. [Komarova VA, Lavrenchenko LA. Approaches to detecting hybridization events and genetic introgression under phylogenetic incongruence. *Journal of General Biology*. 2021;82(6):403–418. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S0044459621060051>
27. Рубанова Е.В. В.И. Вернадский: Ноосферная концепция (к 150-летию со дня рождения) // *Известия Томского политехнического университета*. — 2013. — Т. 322. — № 6. — С. 171–174. [Rubanova EV. V.I. Vernadskij: Noosfernaya koncepciya (k 150-letiyu so dnya rozhdeniya). *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta*. 2013;322(6):171–174. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Шабалин Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir N. Shabalin*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8 [**address:** 8 Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia]; **e-mail:** shabalin.v2011@yandex.ru, **SPIN-код:** 9290-3532, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1861-759X>

Е.А. Трошина, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода, — важное звено национальных проектов, посвященных сбережению здоровья нации

В статье представлен обзор основных этапов работы по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода в СССР и Российской Федерации, освещается современное состояние проблемы, представлены данные исследований йодной обеспеченности населения России, проведенные в период 2020–2023 гг. Предлагаются пути решения проблемы заболеваний, связанных с дефицитом йода, на современном этапе в контексте национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография» на федеральном и региональном уровнях. Оценивая масштаб угрозы некомпенсированного дефицита йода для здоровья и интеллекта нынешних и будущих поколений, очевидно, что закон о популяционной йодной профилактике в России необходим.

Ключевые слова: йод, зоб, щитовидная железа

Для цитирования: Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода, — важное звено национальных проектов, посвященных сбережению здоровья нации (историческая справка, обзор современного состояния проблемы и новейшие данные исследований йодной обеспеченности населения Российской Федерации). *Вестник РАМН*. 2024;79(4):366–372. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17970>

Введение

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) — это все нарушения здоровья, развитие которых связано с хроническим дефицитом йода в питании и которые полностью предотвратимы при его устранении. Спектр патологических проявлений широк, ЙДЗ подвержены люди всех возрастных групп. Дефицит йода, который человек испытывает во внутриутробном периоде своего развития и в период раннего детства, критичен для адекватного формирования головного мозга. Интеллектуальные на-

рушения, связанные с хроническим дефицитом йода в указанные периоды, не поддаются коррекции и являются необратимыми [1]. До недавнего времени врожденное заболевание, ассоциированное с тяжелым дефицитом йода во время беременности (ныне — синдром врожденной йодной недостаточности), носило название «йододефицитный кретинизм», что более чем наглядно отражает весь трагизм данной патологии.

Еще четверть века назад Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) констатировала, что «ликвидация дефицита йода станет таким же триумфом здравоохране-

E.A. Troshina, G.A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Prevention of Diseases Associated with Iodine Deficiency is an Important Link in National Projects Dedicated to Preserving the Health of the Nation

The article provides an overview of the main stages of work on the prevention of diseases associated with iodine deficiency in the USSR and the Russian Federation, highlights the current state of the problem, and presents data from studies of iodine provision of the population of the Russian Federation conducted in the period 2020–2023. Ways to solve the problem of diseases associated with iodine deficiency at the present stage are proposed in the context of national projects “Health” and “Demography” at the federal and regional levels. Assessing the scale of the threat of uncompensated iodine deficiency to the health and intelligence of current and future generations, it is obvious that the law on population iodine prevention in Russia is necessary.

Keywords: iodine, goiter, thyroid gland

For citation: Troshina EA, Melnichenko GA. Prevention of Diseases Associated with Iodine Deficiency is an Important Link in National Projects Dedicated to Preserving the Health of the Nation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(4):366–372. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn17970>

ния, как ликвидация натуральной оспы». С этим трудно не согласиться, поскольку хронический дефицит йода ведет не только к развитию умственной и физической отсталости у детей, снижению интеллектуального потенциала общества в целом и ассоциированными с этим неизбежными экономическим затратам, но и к заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ), требующим многокомпонентного лечения, к бесплодию и невынашиванию беременности. В условиях йодного дефицита существенно возрастает риск радиационно-индуцированного рака ЩЖ (в первую очередь у детей) в случае ядерных катастроф, что делает такой дефицит серьезным вызовом национальной безопасности [1]. По данным ВОЗ, заболевания ЩЖ среди всех эндокринных нарушений занимают второе место после сахарного диабета, причем до 80% из них вызвано хроническим дефицитом йода в питании, что на сегодняшний день убедительно доказано. Это диффузный нетоксический зоб, узловой и многоузловой нетоксический и токсический зоб (с развитием функциональной автономии и тиреотоксикоза), гипотиреоз (в случае тяжелого дефицита йода) и др. В условиях стойкого дефицита йода в питании, приводящего к дисфункции ЩЖ, значительно повышаются и риски усугубления сердечно-сосудистых патологий у людей старших возрастных групп. Так, в пожилом возрасте последствия длительного (пожизненного) дефицита йода лежат в основе прямых рисков нарушений ритма сердца и тромбоэмболических осложнений [2]. Спектр ЙДЗ, меры по профилактике и контролю за эффективностью подробно отражены во многих документах ВОЗ и других организаций экспертного уровня [3–5].

Историческая справка

В СССР стартом системной работы по изучению и профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода, стал в 1929 г. приказ № 382 Народного комиссара здравоохранения Н.А. Семашко, выпущенный во исполнение постановления Совета Народных комиссаров РСФСР от 4 января 1929 г. о проведении работы по обследованию и изучению эндемии зоба. Первые экспедиции в регионы объединяли представителей двух служб — эндокринологической и санитарно-гигиенической, в стране началась работа не только по изучению ЙДЗ, но и по организации их профилактики. В те годы в стране была обозначена проблема дефицита йода и заболеваний, вызванных этим дефицитом (прежде всего заболеваний ЩЖ, кретинизма, репродуктивных потерь); принят ряд организационных решений, направленных на профилактику; начались создание сети противозобных диспансеров и научные исследования. Активно накапливались знания о проблеме в целом, велись обследования населения в проблемных регионах страны, закладывались основы массовой и индивидуальной йодной профилактики.

Все это стало основой для принятия дальнейших важнейших решений, направленных на йодную профилактику в СССР, в том числе у беременных женщин и детей. Важно отметить, что первенство в изучении этиологии ЙДЗ, разработке основных принципов профилактики и эффективного лечения по праву принадлежит блестящему хирургу и эндокринологу профессору О.В. Николаеву. Именно он разработал научно обоснованную классификацию йододефицитного зоба, организовал первые противозобные экспедиции в Кабардино-Балкарию и Узбекистан. Проводилась работа по изучению распространенности эндемического зоба, и оценивались результаты его профилактики при помощи йодированной

соли и препаратов йодида калия. «Йодированная соль — это “полноценная соль”, содержащая жизненно важный микроэлемент — йод», — писал О.В. Николаев в своих научных трудах, анализируя впечатляющие результаты, полученные в Узбекистане и других республиках СССР, которые характеризовались тяжелым дефицитом йода.

Имена таких ученых, как академики Е.Х. Туракулов, Р.К. Исламбеков, также неразрывно связаны с организацией успешной профилактики ЙДЗ в СССР. Неоценимый вклад в изучение фундаментальных основ формирования ЙДЗ ЩЖ внесли член-корреспондент АМН СССР профессор А.А. Войткевич и заслуженный деятель науки УССР профессор Б.В. Алешин. Благодаря результатам их научных исследований были расширены представления о патогенезе эндемического и sporadического зоба, научно обоснована необходимость йодной дотации населения.

Важнейшие данные, полученные при обследовании населения различных регионов СССР, вкупе с научно подтвержденными механизмами патогенеза ЙДЗ стали основанием для издания в 1956 г. приказа № 37-М Минздрава СССР «Об улучшении работы по борьбе с эндемическим зобом». Этот документ стал ключевым в определении стратегии профилактики ЙДЗ в стране, базирующейся на использовании йодированной соли в питании. Реализация данной стратегии имела блестящие результаты в 1970–1980-х годах и золотыми буквами вписана в историю мировой эндокринологии как «успех СССР по устранению ЙДЗ».

В этот же период в СССР было проведено геохимическое обследование всей территории страны и создана карта «биогеохимических провинций» с низким содержанием йода в почве и воде. В этих районах установлен более жесткий контроль над обеспечением населения йодированной солью, в стране создано 63 противозобных диспансера, которые располагались во всех «эндемичных по зобу» регионах и проводили работу по профилактике и контролю за ее эффективностью. Масштабные исследования, проведенные для оценки значимости деятельности по йодной профилактике, показали, что распространенность эндемического зоба существенно снизилась, а в ряде регионов зоб не регистрировался вовсе. В результате в начале 1970-х годов было официально объявлено о практически полном устранении проблемы ЙДЗ в СССР и общегосударственный контроль над ситуацией был в значительной мере утрачен, а заболеваемость зобом более не отслеживалась. Противозобные диспансеры были перепрофилированы в эндокринологические. Принципиально важно отметить, что опыт советского здравоохранения в стойком устранении дефицита йода лег в основу многих программных мероприятий и законодательных актов в тех странах мира, где проблема дефицита йода стояла не менее остро, чем в СССР [1, 6].

К сожалению, целый ряд геополитических событий, произошедших с начала 1990-х годов, привел к ослаблению внимания, а затем и к полному прекращению йодной профилактики в России, что закономерно вызвало существенный рост заболеваемости йододефицитными патологиями. К началу 1990-х ситуация стала почти критической и требовались решительные действия, направленные не только на возобновление профилактики, но и на актуализацию данных по йодной обеспеченности населения страны. Неоценимую роль в этот и последующие периоды сыграл академик И.И. Дедов (на тот момент директор, а ныне президент НМИЦ эндокринологии), который не только внес блестящий вклад в изучение

физиологии и патологии ЩЖ, обогатив ценными данными клиническую тиреоидологию и разработав концепцию коморбидности опухолевых, аутоиммунных и ЙДЗ, но и возглавил работу по профилактике ЙДЗ в России. Именно по его инициативе в начале 1990-х годов был дан старт широкомасштабным контрольно-эпидемиологическим исследованиям распространенности ЙДЗ в стране, положено начало формирования карты йодной обеспеченности, созданы первые консенсусы по эндемическому зобу.

Эти события происходили практически одновременно с принятием в тот же период резолюции ВОЗ, в которой нашла отражение чрезвычайно высокая медико-социальная значимость недостаточности йода в питании населения всего земного шара. Тогда же на Всемирной встрече на высшем уровне Россия подписала Конвенцию о правах ребенка, взяла на себя обязательство устранить ЙДЗ. Эпидемиологические исследования в стране продолжались и охватывали все больше регионов, проводились в сотрудничестве с международным советом по контролю за ЙДЗ. Лабораторные образцы биоматериала из всех уголков страны передавались в ресурсную йодную лабораторию, организованную на базе Эндокринологического научного центра (ЭНЦ, ныне — НМИЦ эндокринологии), работу по организации этих исследований возглавил профессор Г.А. Герасимов. Стало очевидно, что вся территория России остается йододефицитной.

Результаты указанных исследований стали весомым поводом для принятия в 1999 г. постановления Правительства РФ «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода», подписанного В.В. Путиным. На основании этого постановления в стране было возобновлено производство йодированной соли, а ее широкое использование в питании населения обозначено в качестве приоритетного метода массовой йодной профилактики. В этот же период в 2002 г. по инициативе академика И.И. Дедова на базе ЭНЦ было создано специальное подразделение — Центр по изучению и профилактике ЙДЗ, который возглавила Е.А. Трошина. Данные, полученные сотрудниками центра в содружестве с ведущими региональными экспертами в области изучения йододефицита, легли в основу профилактических программ, реализованных в 43 субъектах РФ в 2000–2012 гг. и были суммированы в монографии «Йододефицитные заболевания в России. Время принятия решений» [6]. Была убедительно обоснована острая необходимость решения на законодательном уровне вопроса о массовой профилактике ЙДЗ путем йодирования соли.

В эти же годы на базе ЭНЦ работал и междисциплинарный совет по борьбе с йодным дефицитом, его председателем был академик И.И. Дедов, заместителем — академик Г.А. Мельниченко, почетным председателем — гроссмейстер Анатолий Карпов. Борьба с йодным дефицитом стала рассматриваться как дело государственной важности, требующее принятия закона о йодной профилактике.

Итак, необходимость закона о йодной профилактике была обоснована, и начиная с 2003 г. в России стартовал «марафон длиной в четверть века» по разработке и принятию соответствующего закона, проекты которого менялись, корректировались, но до сегодняшнего дня так и не стали законом из-за множества бюрократических препон. При этом за 1990–2023 гг. в 126 из 130 стран мира, где существовал дефицит йода, были приняты и успешно

реализуются законодательные акты по профилактике ЙДЗ, ориентированные на массовое использование йодированной соли в питании. Их принятие и реализация позволили устранить дефицит йода и снизить ЙДЗ во многих странах мира [7–9]. В настоящий момент из всех стран бывшего СССР лишь Россия и Украина не имеют закона по профилактике ЙДЗ.

Принятое ранее постановление Правительства РФ № 1119 «О мерах по профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода» стало важным инструментом для инициации профилактических мер в России, выхода целого ряда важнейших постановлений Главного государственного санитарного врача, работы на местах и др., однако оно не предусматривало главного — всеобщего йодирования соли [1, 6].

В 2005 г. на сессии Генеральной Ассамблеи ООН Комитет по правам ребенка рассмотрел отчеты стран по выполнению обязательств Конвенции, выразил обеспокоенность по поводу расстройств, связанных с сохраняющейся недостаточностью йода в России, и призвал принять закон о повсеместном йодировании соли.

Работа над законом о профилактике ЙДЗ впервые инициирована Минздравом России и депутатами Государственной Думы РФ в 2003 г. С этого времени, в течение уже 20 лет, различные версии законопроектов вносились шесть раз, но закона о профилактике ЙДЗ в России нет до сих пор [10].

Самый последний проект Федерального закона «О профилактике заболеваний, вызванных дефицитом йода» был разработан Минздравом России во исполнение п. 50 плана мероприятий по реализации Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 г., утвержденной распоряжением Правительства РФ от 19 апреля 2017 г. № 738-р, подп. «а» п. 1 перечня поручений Президента РФ В.В. Путина от 3 июля 2018 г. № Пр-1136, поручения заместителя председателя Правительства РФ Т.А. Голиковой от 15 июня 2018 г. № ТТ-П12-3408. Законопроект был поддержан многими федеральными органами исполнительной власти, но при оценке регулирующего воздействия вновь не получил поддержки по причине того, что «законопроект содержит положения, вводящие избыточные обязанности, запреты и ограничения для физических и юридических лиц в сфере предпринимательской и иной экономической деятельности или способствующие их введению». Масса негативных неофициальных отзывов на проект закона, как и ранее, поступила со стороны производителей пищевых и биологически активных добавок с йодом. Таким образом, вопрос о законодательном регулировании массовой йодной профилактики в России вновь остался открытым, и сегодня Минздрав России продолжает работу по его согласованию.

Пожалуй, за последние годы единственным важным нормативным шагом стало внесение Роспотребнадзором изменений в СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения», что позволило обеспечить обязательное использование йодированной соли в организованном питании детей. Эти меры могут быть эффективны при соответствующем регулярном контроле, а также анализе за содержанием соединений йода в продуктах питания, при производстве которых используется йодированная соль [11–14]. Более того, несложные расчеты показывают, что школьное питание и питание в детских садах для этого должно быть, как минимум, 2–3-разовым.

Результаты новейших исследований йодной обеспеченности населения ряда регионов РФ и анализа данных официальной статистики о распространенности йододефицитных заболеваний

ФГБУ НМИЦ эндокринологии продолжает проведение исследований в российских регионах и получает актуальные данные о йодной обеспеченности населения субъектов РФ, в том числе вновь присоединенных территорий. С учетом проведенных исследований обновлена и дополнена карта йодной обеспеченности страны, разработаны и внедрены в практику новые методы оценки йодной обеспеченности населения. При анализе информации, полученной в ответ на соответствующий официальный запрос Минздрава России в регионы, установлено, что ни в одном субъекте РФ на 2023 г. нет действующих региональных профилактических программ по устранению дефицита йода [15, 16].

В новейший период работы (2020–2023 гг.) исследования проведены в Республике Крым, Республике Тыва, Чеченской Республике, Тульской и Брянской областях. В табл. 1 суммированы результаты этих исследований, которые охватили **3301 человека** (1157 — взрослые, 2144 — дети допубертатного возраста). Медианная концентрация йода в моче соответствует критерию адекватной йодной обеспеченности только в Республике Тыва, что отражает существенный прогресс региона в сравнении с более ранней ситуацией (1998 г.) на фоне активного введения массовой йодной профилактики йодированной солью и нормативного закрепления профилактических мер на региональном уровне.

За 2020–2023 гг. экспертами ФГБУ НМИЦ эндокринологии и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) разработаны для внедрения в практику типовые региональные программы йодной профилактики с акцентом на йодированную соль, суммированы результаты всех исследований, проведенных в последние годы в регионах России, сформулированы современные требования к диагностике, лечению и профилактике ЙДЗ, обновлены основные дефиниции и классификации, представлены ключевые алгоритмы и новые технологии проведения клинических, лабораторных и эпидемиологических исследований ассоциированных с дефицитом йода патоло-

гий, научно обоснована исключительная важность законодательно закреплённой профилактики ЙДЗ в России. В очередной раз доказано, что модель «добровольного» использования йодирования соли не дает ожидаемых результатов в плане удовлетворения оптимальной потребности населения в йоде и снижения заболеваемости, в том числе в группах риска (дети, беременные, кормящие). Установлено, что в Российской Федерации йодированную соль в питании употребляет менее 30% населения. Аналитические результаты исследований и комплексная оценка данных Росстата регулярно публикуются и предоставляются в Минздрав России.

Эксперты в области йодной профилактики НМИЦ эндокринологии и РАЭ с полной ответственностью могут констатировать, что с целью обеспечения выполнения национальных проектов «Здравоохранение» и «Демография», реализуемых во исполнение задач Указа Президента РФ от 7 мая 2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», необходимы и соответствующий федеральный закон, и разработка региональных программ борьбы с неинфекционными заболеваниями, имеющими важнейшее медицинское и социально-экономическое значение, в число которых входят ЙДЗ.

Более того, как указывалось выше, опыт реализации программ профилактики имеет практически половина субъектов РФ, наиболее успешным он был только в тех регионах, которые проводили профилактику йодированной солью и наладили стройную систему межведомственного взаимодействия. В качестве одного из примеров можно привести опыт Тывы, где изданное в 2016 г. распоряжение Правительства Республики Тыва «Об утверждении межведомственного плана мероприятий по формированию здорового образа жизни у населения Республики Тыва на 2016–2018 годы» позволило в корне изменить ситуацию с йодной обеспеченностью в регионе [17]. Исследования, проведенные НМИЦ эндокринологии в этом регионе в 2020 г., подтвердили это и показали, как регион, имеющий тяжелый природный дефицит йода, преодолел ситуацию и ныне по распространенности и заболеваемости ЙДЗ сопоставим с российскими регионами легкого йодного дефицита (Республика Крым, Брянская область) [18].

Таблица 1. Результаты исследований йодной обеспеченности населения ряда регионов Российской Федерации за период 2020–2023 гг. в сравнении с данными ранее проведенных исследований

Основные характеристики исследования и его индикаторов	Республика Тыва, 2020 г.	Республика Крым, 2020 г.	Брянская область, 2021 г.	Чеченская Республика, 2022 г.	Тульская область, 2023 г.
Объем исследования, человек:					
дети	227	356	337	921	303
взрослые	288	203	62	318	286
Медианная концентрация йода в моче (мКЙМ), мкг/л (норматив — 100–299 мкг/л)	153	97	98,3	71,3	74,4
Данные ранее проведенных эпидемиологических исследований, мкг/л	1998 г.: 14–18 2000 г.: 120–188	—	1995 г.: 69–84 2002 г.: 52–77	—	1995 г.: 94 2000 г.: 63
Зоб у детей, % (норматив — до 5%; легкая степень тяжести ЙД — 5–19%; средняя степень тяжести ЙД — 20–39%)	7,7	9,5	17	16,4	10
Данные ранее проведенных эпидемиологических исследований, %	1995 г.: 62–96 2002 г.: 20,8	—	1995 г.: 38,6 2002 г.: 27,3	—	—
Патология ЩЖ у взрослых, %	51,1	24,6	66	79,9	52,8
Из них узловой зоб	40,6	13,3	56	83	76,8

Примечание. ЙД — йодный дефицит; ЩЖ — щитовидная железа.

Данные официальной статистики, анализ которых регулярно проводится экспертами НМИЦ эндокринологии, красноречиво подтверждают эту необходимость. Так, по данным формы 12 федерального статистического наблюдения, у взрослого населения в 2022 г. зарегистрировано 11 367 348 случаев болезней эндокринной системы, из них болезни ЩЖ составляют 3 082 775 случаев (27,1%), из которых доля ЙДЗ — 69,7% (2 148 884 взрослых пациента) [19].

Динамика распространенности и заболеваемости ЙДЗ у взрослого населения Российской Федерации за последние пять лет отражает неуклонный тренд на увеличение. Фактическая распространенность ЙДЗ у детей и взрослых в 10 раз превышает регистрируемую.

По нашим расчетам, с учетом официальных данных статистики расчетные годовые затраты системы здравоохранения на госпитализацию и радикальное лечение (оперативные вмешательства и радиойодтерапию) пациентов с ЙДЗ составляет не менее 5 млрд руб. В соответствии с клиническими рекомендациями, пациенты с заболеваниями ЩЖ (при большинстве состояний) подлежат диспансерному наблюдению с обязательным ежегодным определением уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Исходя из общего числа больных с патологией ЩЖ в Российской Федерации ежегодный объем затрат только на «базовую» лабораторную диагностику при динамическом наблюдении составляет 22 млрд руб. для взрослых и 4 млрд руб. — для детей. Суммарно ежегодные расходы на обследование и лечение (без учета затрат на медико-социальную реабилитацию, а также утраченного времени трудоспособности) пациентов с ЙДЗ составляют более 62 млрд руб. При этом дополнительные расходы при йодировании соли (цена йодата калия, контроля качества) увеличивают ее цену лишь на 10–15%, при этом разница в цене между простой и йодированной солью составит не более 1–2 руб., что несопоставимо с затратами государства на обследование и лечение пациентов с ЙДЗ.

Заключение

ЙДЗ представляют собой актуальную медико-социальную проблему, которая может быть решена только путем проведения массовой профилактики при помощи использования йодированной соли. При этом систематический контроль за эффективностью йодной профилактики — важное условие ее успешности.

Нормализация потребления йода в питании населения при условии проведения массовой йодной профилактики йодированной солью позволит:

- ликвидировать заболеваемость синдромом врожденной йодной недостаточности и ассоциированную с ним инвалидизацию;
- уменьшить заболеваемость ЙДЗ у детей на 70–80%, у взрослых — на 40–45%;
- сократить количество операций по поводу узловых форм заболеваний ЩЖ на 30–40%.

Беспрецедентный опыт стран, устойчиво устранивших дефицит йода, убедительно свидетельствует, что использование йодированной соли для популяционной профилактики ЙДЗ универсально, безопасно, эффективно и экономически обосновано. При этом медицинских противопоказаний к употреблению йодированной соли не существует, йодирование соли не влияет на ее вкус или запах, не меняет вкус и запах продуктов, содержащих

ее, что позволяет сохранить потребительские свойства блюд, соответствуя высоким требованиям потребителей.

Исключительно важно, чтобы в стремлении устранить дефицит йода в питании россиян все министерства и ведомства действовали согласованно, основываясь на доказанных опытом СССР, Российской Федерации и всего мирового сообщества способах решения проблемы. Оценивая масштаб угрозы дефицита йода для здоровья и интеллекта нынешних и будущих поколений, очевидно, что закон о популяционной йодной профилактике в России необходим. Кроме того, в ожидании его принятия важно не терять время, а инициировать и проводить йодную профилактику на региональном уровне. Региональное законодательство несколько не препятствует принятию соответствующих программ на местах [20].

Формирование профилактического процесса, базирующегося на соответствующей нормативно-правовой базе в каждом субъекте РФ, — разработка и реализация целевых региональных программ по профилактике ЙДЗ — полностью гармонизировано со стратегическим курсом Минздрава России, в том числе с утвержденной в 2020 г. Стратегией формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 г. Для решения задач Стратегии в числе основных направлений указана ликвидация микронутриентной недостаточности, прежде всего дефицита йода.

Принципиально важно, что для достижения успеха в борьбе с ЙДЗ и значимых результатов по ликвидации дефицита йода в питании населения в масштабах страны необходимо участие каждого субъекта РФ, в которых будут проводиться профилактические мероприятия с учетом самых различных территориальных особенностей. Подчеркнем, что сегодня ничто не сдерживает инициацию системной работы по профилактике ЙДЗ на региональном уровне, более того, необходимость такой работы очевидна.

Вся почти вековая история системного изучения распространенности, профилактики и лечения ЙДЗ в СССР и затем в России, научные исследования и эпидемиологический мониторинг неразрывно связаны с эндокринологией, флагманами которой были и остаются Эндокринологический научный центр (ныне — ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России), отмечающий в 2025 г. свое 100-летие, и РАЭ, объединяющая врачей-эндокринологов всей России, организация, которая отмечает свой 100-летний юбилей в 2024 г. Принципиальная консолидированная позиция прежде всего врачей и ученых в отношении необходимости принятия федерального закона о популяционной йодной профилактике ЙДЗ позволила сегодня вновь поднять данный вопрос на уровне Президента РФ и Правительства РФ.

В России сегодня абсолютно необходимы законодательное закрепление, организация и проведение массовой йодной профилактики, что позволит сохранить здоровье людей и будет влиять на интеллект нынешнего и будущих поколений.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках проекта, реализуемого по гранту РНФ «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных

заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта», № 22-15-00135 (<https://rscf.ru/project/22-15-00135>).

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

Участие авторов. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А. внесли значимый вклад в проведение исследования, анализ полученных данных и их систематизацию, подготовку статьи, а также одобрили финальную версию статьи перед публи-

кацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Выражение признательности. Авторы благодарят всех сотрудников ФГБУ НМИЦ эндокринологии, принимавших непосредственное участие в проведении контрольно-эпидемиологических исследований ЙДЗ, и главных внештатных специалистов-эндокринологов субъектов РФ, упомянутых в тексте статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю., и др. *Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы.* — М.: Адамант, 2002. — 167 с. [Gerasimov GA, Fadeev VV, Sviridenko NY, et al. *Jododeficitnye zabolevaniya v Rossii. Prostoie reshenie slozhnoy problemy.* Moscow: Adamant; 2002. 167 p. (In Russ.)]
2. Tran HV, Erskine NA, Kiefe CI, et al. Is low iodine a risk factor for cardiovascular disease in Americans without thyroid dysfunction? Findings from NHANES. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(7): 651–656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.001>
3. World Health Organization, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders & United Nations Children's Fund (UNICEF, 1994). Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle> (accessed: 25.03.2024).
4. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization; 2007. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle> (accessed: 25.03.2024).
5. World Health Organization. Guideline: fortification of food-grade salt with iodine for the prevention and control of iodine deficiency disorders. Geneva: World Health Organization; 2014.
6. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Абдулхабилова Ф.М., и др. *Йододефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений* / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: Контин-Принт, 2012. — 232 с. [Troshina EA, Platonova NM, Abdulkhabirova FM, et al. *Jododeficitnye zabolevaniya v Rossijskoj Federacii: vremya prinyatiya reshenij* / pod red. II Dedova, GA Mel'nichenko. Moscow: JSC Konti-Print; 2012. 232 p. (In Russ.)]
7. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2019;393(10184):1958–1972. doi: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)
8. Knowles J, van der Haar F, Shehata M, et al. Iodine Intake through Processed Food: Case Studies from Egypt, Indonesia, the Philippines, the Russian Federation and Ukraine, 2010–2015. *Nutrients.* 2017;9(8):797. doi: <http://doi.org/10.3390/nu9080797>
9. Герасимов Г.А., Хачингс Н., Аслanian Г., и др. Опыт Армении в достижении адекватного йодного статуса населения // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* — 2020. — Т. 16. — № 2. — С. 25–30. [Gerasimov GA, Hutchings N, Aslanyan G, et al. Armenia's experience in achieving adequate iodine status of the population. *Clinical and experimental thyroidology.* 2020;16(2):25–30. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.14341/ket12525>
10. Трошина Е.А. Устранение дефицита йода — забота о здоровье нации. Экскурс в историю, научные аспекты и современное состояние правового регулирования проблемы в России // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — № 4. — С. 4–12. [Troshina EA. Elimination of iodine deficiency is a concern for the health of the nation. An excursion into the history, scientific aspects and the current state of legal regulation of the problem in Russia. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(4):4–12. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.14341/probl13154>
11. Суплотова Л.А., Макарова О.Б., Шарухо Г.В., и др. Роль питания в профилактике и коррекции йододефицитных состояний на эндемичной территории // *Вопросы питания.* — 2018. — Т. 87. — № 5. — С. 27–36. [Suplotova LA, Makarova OB, Sharukho GV, et al. The role of food in prevention and correction of iodine deficiency in the endemic territory. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2018;87(5):27–36. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10050>
12. Суплотова Л.А., Шарухо Г.В., Ковальжина Л.С., и др. Социально-гигиенический мониторинг в реализации региональной стратегии профилактики йодного дефицита // *Гигиена и санитария.* — 2019. — Т. 98. — № 2. — С. 225–230. [Suplotova LA, Sharukho GV, Kovalzhina LS, et al. Social-hygienic monitoring in the implementation of the regional strategy for prevention of iodine deficiency. *Hygiene and Sanitation.* 2019;98(2):225–230. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-225-230>
13. Makarova O, Suplotova L. Monitoring iodine deficiency in Western Siberia. *THYROID.* 2019;29 (Suppl 1):75. doi: <http://doi.org/10.1089/thy.2019.29085.abstracts>
14. Герасимов Г.А., Цуркан Л., Аслanian Г., и др. Моделирование потребления йода с пищевыми продуктами промышленного производства, изготовленными с йодированной солью, у взрослого населения и беременных в Армении и Молдове // *Вопросы питания.* — 2021. — Т. 90. — № 1. — С. 49–56. [Gerasimov GA, Tsurkan L, Aslanyan G, et al. Modeling of iodine consumption with industrial processed food made with iodized salt in the adults and pregnant in Armenia and Moldova. *Nutrition issues.* 2021;90(1):49–56. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-49-56>
15. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., и др. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // *Вопросы питания.* — 2017. — Т. 86. — № 4. — С. 113–124. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA, Risnik DV, et al. The provision of micronutrients to the Russian population and the possibility of its correction. The state of the problem. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2017;86(4):113–124. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
16. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. // *Проблемы эндокринологии.* — 2021. — Т. 67. — № 2. — С. 10–19. [Troshina EA, Platonova NM, Panfilova EA. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):10–19. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.14341/probl12433>

17. Распоряжение Правительства Республики Тыва от 12 мая 2016 г. № 160-р «Об утверждении межведомственного плана мероприятий по формированию здорового образа жизни у населения Республики Тыва на 2016–2018 годы». [Rasporyazhenie Pravitel'stva Respubliki Tyva ot 12 maya 2016 g. № 160-r "Ob utverzhdenii mezhvedomstvennogo plana meropriyatij po formirovaniyu zdorovogo obraza zhizni u naseleniya Respubliki Tyva na 2016–2018 gody". (In Russ.)]. Available at: <https://regulation.gov.ru>
18. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Сеньюшкина Е.С., и др. Мониторинг эффективности программы профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, в Республике Тыва // *Проблемы эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 1. — С. 60–68. [Troshina EA, Mazurina NV, Senyushkina ES, et al. Monitoring of iodine deficiency disorders in the Republic of Tyva. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):60–68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12715>
19. Росстат. Available at: <https://rosstat.gov.ru> (accessed: 25.03.2024).
20. Дедов И.И., Трошина Е.А., Платонова Н.М., и др. Профилактика йододефицитных заболеваний: в фокусе региональные целевые программы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — № 3. — С. 16–20. [Dedov II, Troshina EA, Platonova NM, et al. Prevention of iodine deficiency diseases: focus on regional targeted programs. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(3):16–20. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.14341/probl13119>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Ekaterina A. Troshina*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [**address:** 11 Dm. Ulyanova str., 117292, Moscow, Russia]; **e-mail:** troshina@inbox.ru, **SPIN-код:** 8821-8990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Galina A. Melnichenko*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** teofrast2000@mail.ru, **SPIN-код:** 8615-0038, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>

И.В. Решетов¹, Н.И. Усольцева², Н.В. Сергеева²¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 60-летию академика РАН Ивана Сократовича Стилиди

1 апреля 2024 г. исполнилось 60 лет со дня рождения крупного ученого, выдающегося специалиста в области онкологии, лауреата Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, кавалера ордена Дружбы, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Ивана Сократовича Стилиди.

Ключевые слова: юбилей, Иван Сократович Стилиди, лауреат, кавалер, ученый, онкология

Для цитирования: Решетов И.В., Усольцева Н.И., Сергеева Н.В. К 60-летию академика РАН Ивана Сократовича Стилиди. Вестник РАМН. 2024;79(4):373–374. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18010>



Иван Сократович Стилиди — крупнейший ученый, выдающийся специалист, талантливый педагог, организатор здравоохранения и науки в области онкологии, комплексной диагностики и комбинированного (лекарственного и лучевого) лечения опухолей. Им внесен уникальный вклад в разработку новейших технологий в хирургическом лечении больных раком пищевода

и средостения, легкого, желудка, тонкой кишки, лечения пациентов с опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны и надпочечников, неорганными забрюшинными саркомами, злокачественными опухолями магистральных сосудов; усовершенствована методика операции типа Льюиса с расширенной лимфодиссекцией и обоснован оптимальный хирургический доступ при различных уровнях поражения внутригрудного отдела пищевода; разработаны новые подходы в хирургическом лечении больных со злокачественной пищеводной фистулой, улучшена резектабельность и получены обнадеживающие отдаленные результаты при использовании предоперационной химиотерапии у больных раком пищевода. Он является автором уникальной методики спленосохранной гастрэк-

томии при раке желудка, резервуарных гастрозофагопластик у больных начальными стадиями заболевания, которые введены в клиническую практику и успешно применяются по сегодняшний день.

Иван Сократович родился 1 апреля 1964 г. в г. Сухуми Абхазской АССР. В 1981 г. с золотой медалью окончил Сухумскую среднюю школу № 2, затем поступил и успешно окончил 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова (МОЛГМИ, ныне — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) по специальности «лечебное дело» с присвоением квалификации «врач-лечебник» в 1988 г. С этого периода и по настоящее время научный и профессиональный путь Ивана Сократовича тесно связан с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Центр) — одной из крупнейших онкологических клиник мира, имеющей в своем арсенале самое новейшее оборудование и все передовые методики диагностики и лечения рака. Еще будучи абитуриентом и студентом, в 1981 г. Иван Сократович работал санитаром операционного блока в Центре, затем медбратом. Окончив институт, он продолжил свой трудовой путь врачом-хирургом отделения торакальной онкологии (1988–1992), далее — старшим научным сотрудником хирургического отделения торакальной онкологии (1992–1998) и ведущим

373

I.V. Reshetov¹, N.I. Usoltseva², N.V. Sergeeva²¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 60th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Ivan S. Stilidi

April 1, 2024 marked the 60th anniversary of the birth of a prominent scientist, an outstanding specialist in the field of oncology, laureate of the State Prize of the Russian Federation in the field of science and technology, Knight of the Order of Friendship, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Ivan S. Stilidi.

Keywords: anniversary, Ivan S. Stilidi, laureate, cavalier, scientist, oncology

For citation: Reshetov IV, Usoltseva NI, Sergeeva NV. To the 60th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Ivan S. Stilidi. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):373–374. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18010>

научным сотрудником хирургического отделения торакальной онкологии (1998–2005) Центра.

В 1992 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Экстренные повторные операции в онкологической торакальной клинике», а в 2002 г. — доктора медицинских наук по теме «Стратегия хирургии рака пищевода». В 2005 г. решением ВАК Ивану Сократовичу присвоено ученое звание «профессор» по специальности «Онкология». В 2007 г. он избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, в 2014 г. — членом-корреспондентом Российской академии наук, а в 2019 г. — академиком Российской академии наук. С ноября 2018 г. по настоящее время Иван Сократович возглавляет Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

На посту директора Иваном Сократовичем была проведена и сегодня ведется масштабная работа по обеспечению доступности онкологической помощи для граждан России. Под его непосредственным руководством введены в эксплуатацию новые корпуса НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заработал самый крупный в России трансплантационный центр для онкологических детей. В практику работы детского института внедрены новейшие международные протоколы, отработаны уникальные методики для пациентов в возрасте до года, в широкую практику введены органосохраняющие технологии, открыта реанимация для совместного пребывания пациентов с родителями, проведена реорганизация химиотерапевтической службы Центра и многое другое.

Наряду с масштабной практической и организационной работой Иван Сократович вносит огромный вклад в обучение и воспитание студентов, аспирантов, молодых специалистов, последиplomную подготовку врачей, ведет педагогическую деятельность в должности профессора кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Являясь ведущим специалистом в области оперативной онкологии, он создал признанную научную школу. Под его руководством подготовлено более 20 докторских и кандидатских диссертационных работ.

Иван Сократович — автор и соавтор более 500 научных трудов, в том числе 5 монографий, 12 клинических рекомендаций и руководств для практикующих врачей, 4 учебных пособий, 9 изобретений; автор монографии «Спленосохранная D2-лимфодиссекция при раке желудка»; соавтор монографии «ПЭТ/КТ в практической онкологии»; автор глав в книге «Инфекции в онкологии» и Энциклопедии клинической онкологии, а также учебных фильмов.

Научную, педагогическую и практическую деятельность Иван Сократович успешно совмещает с большой общественной и международной работой. Являясь главным внештатным специалистом-онкологом Минздрава России, он курирует онкологические службы Южного, Северо-Западного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федеральных округов; является членом Московского общества онкологов, Греческого общества по изучению рака легкого, Международного общества по раку желудка; председателем объединенного ученого совета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; председателем ученого совета НИИ клинической онкологии имени академика Н.Н. Трапезникова; главным редактором журнала «Хирургия и онкология»; членом редколлегии журналов «Анналы хирургии», «Грудная и сердечно-сосудистая хирургия», «Онкология и радиология Казахстана», «Вместе против Рака», «A Cancer Journal for Clinicians. (Русское издание)» и др.

Многолетняя научная, практическая, общественная и международная деятельность Ивана Сократовича высоко отмечена государством и общественностью. Он лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий; кавалер ордена Дружбы; награжден орденом Почета; орденом Русской православной церкви Святителя Луки, исповедника, архиепископа Крымского III степени; высшим орденом общественного признания «Почетный гражданин России». Отмечен юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

Иван Сократович — пример беззаветной преданности своему призванию и выбранной профессии!

Отделения медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 bldg. 2, Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; e-mail: reshetoviv@mail.ru, SPIN-код: 3845-6604, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Усольцева Наталья Ивановна, к.м.н. [Natalia I. Usoltseva, MD, PhD]; e-mail: nusolceva.ran@yandex.ru, SPIN-код: 4825-7848, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

Сергеева Наталия Валерьевна, к.м.н. [Natalia V. Sergeeva, MD, PhD]; e-mail: natalisergeeva1978@yandex.ru, SPIN-код: 9681-8785, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8212-0481>

И.В. Решетов¹, Н.И. Усольцева²¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 95-летию академика РАН Николая Романовича Палеева

15 мая 2024 г. исполнилось 95 лет со дня рождения крупнейшего ученого с мировым именем, уникального клинициста и исследователя в области терапии, лауреата Государственной премии СССР, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Николая Романовича Палеева.

Ключевые слова: юбилей, Николай Романович Палеев, лауреат, терапия, академик

Для цитирования: Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 95-летию академика РАН Николая Романовича Палеева. *Вестник РАМН*. 2024;79(4):375–376. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18009>



Николай Романович Палеев — крупнейший ученый с мировым именем, уникальный клиницист и исследователь в области терапии, посвятивший свои многолетние исследования изучению патогенеза некоронарогенных заболеваний миокарда, хронических неспецифических заболеваний легких, легочной гипертензии, изучению экстракорпоральных методов

лечения, квантовой гемотерапии, разработке новых методов диагностики и лечения, изучению процессов адаптации человека к экстремальным климатическим условиям, механизмов адаптационных и дезадаптационных изменений организма человека; разработке эффективных методов профилактики и лечения дезадаптационных нарушений. В области некоронарогенных заболеваний миокарда им значительно углублены знания этиологии и патогенеза, клиники и течения миокардитов, кардиомиопатий, миокардиодистрофий, открыта патогенетическая связь между глубокой миокардиодистрофией и аллергическим повреждением миокарда; разработаны и внедрены в широкую медицинскую практику новые методы диагностики и лечения этих заболеваний, способы исследования гемодинамики, лечения и профилактики различных форм

аритмии сердца, разработаны методы лечения сердечной недостаточности рефрактерным и энергостимом. Им получены уникальные результаты при изучении патогенеза бронхиальной астмы, что позволило предложить ряд новых, патогенетически обоснованных методов ее лечения, внедрить в практику метод квантовой гемотерапии гормонозависимой и гормонорезистентной форм бронхиальной астмы.

Родился Николай Романович 15 мая 1929 г. в семье военнослужащего. Его детство проходило в непростой период. Отец — командир бригады — был ранен и находился в госпитале далеко от семьи. Николай уже в 12 лет стал главным в многодетной семье, а в 13 лет трудился на заводе, помогая маме растить младших братьев и сестренку. В 1946 г. поступил на медицинский факультет Вильнюсского государственного университета. В 1949 г. в связи с переводом отца семья переехала в Москву и Николай Романович перевелся в 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт им. И.М. Сеченова (ныне — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), который окончил в 1953 г.

Свою трудовую деятельность Николай Романович начал в 1953 г. в должности главного врача больницы Главного управления Северного морского пути Министерства морского флота (Главсевморпуть) в селе Таймыль Республики Саха (Якутия), куда был распределен по его

375

I.V. Reshetov¹, N.I. Usoltseva²¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 95th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Nikolai R. Paleev

On May 15, 2024, 95 years have passed since the birth of a unique specialist and the world's largest scientist in the field of therapy, laureate of the USSR State Prize, Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Nikolai R. Paleev.

Keywords: anniversary, Nikolai R. Paleev, laureate, therapy, academician

For citation: Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 95th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Nikolai R. Paleev. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(4):375–376. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18009>

собственной просьбе. Работая врачом и научным сотрудником дрейфующей научно-исследовательской станции «Северный полюс-4» (1954–1955 гг.) и Первой советской антарктической экспедиции (1955–1957 гг.), Николай Романович активно изучал процесс адаптации человека к экстремальным климатическим условиям. На основании этих сравнительных исследований он раскрыл сущность адаптационных и дезадаптационных изменений организма человека, предложил эффективные методы профилактики и лечения дезадаптационных нарушений. Результаты этих исследований легли в основу его кандидатской диссертации «Влияние климата Центральной Арктики и Антарктиды на организм человека», которую он успешно защитил после окончания аспирантуры в 1961 г.

С 1961–1969 гг. Николай Романович работал ассистентом, а затем доцентом кафедры госпитальной терапии 1-го МОЛМИ им. И.М. Сеченова. В этот период он принимал активное участие в разработке электрорентгенографической аппаратуры и первым в мировой практике применил метод электрорентгенографии в клинике внутренних болезней, педиатрии, урологии и др. В 1968 г. защитил докторскую диссертацию «Возможности электрорентгенографии в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания», а в 1973 г. за разработку и внедрение электрорентгенографии в медицинскую практику Николаю Романовичу была присуждена Государственная премия СССР.

С 1969 г. научная, практическая и организационная деятельность Николая Романовича была тесно связана с Государственным бюджетным учреждением здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», где он и по сегодняшний день продолжает свой творческий путь в качестве профессора кафедры терапии факультета усовершенствования врачей.

В 1986 г. Николай Романович был избран член-корреспондентом АМН СССР, в 1988 г. — академиком АМН СССР, а с 2013 г. — академик Российской академии наук.

Николай Романович — создатель одной из ведущих научных терапевтических школ, отличающейся тесным взаимодействием клиники, патофизиологии, биохимии,

иммунологии и морфологии. Он автор более 680 научных работ, в числе которых монографии, учебники, руководства, справочники. Им разработано более 38 новых методов диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, мочевыделительной системы, получено 30 патентов и авторских свидетельств на открытия и изобретения, разработано и внедрено в практику шесть классификаций. Под его научным руководством выполнено более 50 кандидатских и докторских диссертаций.

Николай Романович — почетный член Югославской академии наук и искусств, Сербской медицинской академии, почетный профессор Римского, Белградского, Приштинского университетов, является членом ученого совета Международного университета «Кампус-Био-Медико» (Италия), членом и консультантом Центра легочной гипертензии и международного совета «Бежанийска Коса» (Сербия).

Успешная научная, практическая и общественная деятельность Николая Романовича высоко отмечена государством и общественностью. Он лауреат Государственной премии СССР, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, награжден: орденом Трудового красного знамени, орденом «За заслуги перед Отечеством» II, III степеней, орденом «За честь, доблесть, созидание, милосердие», орденом Ивана Калиты, орденом «Немани» — высшей наградой Республики Сербия и Черногория, медалью «За трудовую доблесть», медалью «За заслуги перед Отечеством в здравоохранении» и др.; лауреат Международной премии «Мэтр мировой медицины», премии имени Д.Д. Плетнева Московского городского научного общества терапевтов.

Николай Романович — истинный пример высокого профессионализма, удивительной доброты, трудолюбия, целеустремленности и бесконечной преданности любимому делу. Его жизненный и трудовой путь — это целая эпоха в медицине и терапии.

Отделения медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, талантливых учеников и последователей, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Reshetov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bldg. 2, Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Усольцева Наталья Ивановна, к.м.н. [*Natalia I. Usoltseva*, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

Н.И. Усольцева, Н.В.Сергеева

Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 60-летию академика РАН Игоря Владимировича Решетова

29 мая 2024 г. исполнилось 60 лет со дня рождения крупнейшего специалиста и выдающегося ученого с мировым именем, одного из ведущих российских специалистов в области микрохирургии и онкологии, талантливого организатора здравоохранения, новатора и педагога, директора Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина и заведующего кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, лауреата Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, дважды лауреата премии Правительства РФ в области науки и техники, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Игоря Владимировича Решетова.

Ключевые слова: юбилей, Игорь Владимирович Решетов, лауреат, микрохирургия, онкология

Для цитирования: Усольцева Н.И., Сергеева Н.В. К 60-летию академика РАН Игоря Владимировича Решетова. Вестник РАМН. 2024;79(4):377–378. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18008>



Игорь Владимирович Решетов — крупнейший ученый с мировым именем, один из ведущих российских специалистов в области хирургии, микрохирургии и онкологии, талантливый организатор здравоохранения, новатор и педагог. Им внесен неоценимый вклад в развитие микрохирургии и реконструктивно-пластической хирургии, разработку

новых высокотехнологичных медицинских хирургических технологий, в том числе оригинальных типов сложносоставных трансплантатов, включающих различные по морфологии ткани — кожу, мышцы, фасции, слизистые, мезотелий, кость. Им созданы оригинальные методики операций для восстановления тканей различных локализаций, в частности на голове и шее, туловище при реплантации лица, конечностей, пищеварительной и дыхательной систем; разработан метод биоинженерной реконструкции гортани и трахеи, получивший международное признание.

И.В. Решетовым выполнено более 1000 микрохирургических пересадок различных аутотрансплантатов с высокими результатами приживления, что соответству-

ет лучшим мировым показателям. На сегодняшний день он является одним из лидеров и ведущих специалистов в Российской Федерации, успешно работающих по самым различным локализациям и происхождению дефектов органов и тканей — с последствиями онкологии головы и шеи, молочной железы, сарком конечностей, лучевых повреждений, при врожденных пороках, травмах, ожогах, боевых ранениях и других заболеваниях. Под его руководством выполнены многочисленные научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы, завершившиеся созданием новых приборов и инструментов, в числе которых биомедицинский атомно-силовой микроскоп, диагностический аппаратный комплекс «паспорт кожи», реконструктивные титановые имплантаты с нанопокрытиями и многие другие. Ряд из них отмечен международным признанием в Евросоюзе и Великобритании, в частности медалью Британского института патентов и изобретений.

Игорь Владимирович родился 29 мая 1964 г. в семье педагога и врача-хирурга. Именно отец — врач-хирург стал примером, по стопам которого и начал свой путь будущий академик. Окончив школу с золотой медалью, он поступил и блестяще окончил 2-й Московский медицинский институт имени Н.И. Пирогова (ныне — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пи-

377

N.I. Usoltseva, N.V. Sergeeva

Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 60th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Igor V. Reshetov

On May 29, 2024, the 60th anniversary of the birth of the largest specialist and outstanding scientist, one of the leading Russian specialists in the field of microsurgery and oncology, a talented healthcare organizer, innovator and teacher, director of the Levshin Institute of Cluster Oncology, head of the Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine was celebrated Federal State Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Ministry of Health of the Russian Federation, laureate of the State Prize of the Russian Federation in the field of science and technology, twice laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Igor V. Reshetov.

Keywords: jubilee, Igor V. Reshetov, laureate, microsurgery, oncology

For citation: Usoltseva NI, Sergeeva NV. To the 60th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Igor V. Reshetov. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):377–378. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18008>

рогова Минздрава России), далее работал в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена последовательно в должности младшего научного сотрудника (1987–1991), научного сотрудника (1991–1992), старшего научного сотрудника (1992–1996), возглавляя с 1992 г. группу микрохирургии — первое специализированное подразделение по пластической микрохирургии в онкологической службе Российской Федерации, реорганизованное в 2000 г. в отдел реконструктивно-пластической онкомикрохирургии. В настоящее время Игорь Владимирович является научным консультантом ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России.

В 2000–2002 гг. руководил отделением опухолей головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии, с 2002 по 2005 г. занимал должность заместителя директора, с 2005 по 2014 г. — руководителя отделения микрохирургии. С 2003 г. Игорь Владимирович — заведующий кафедрой онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии ГОУ ИПК ФМБА, проректор по инновационной работе ФГБОУ Институт повышения квалификации ФМБА России, заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования ФНКЦ ФМБА России; с 2014–2019 гг. — заведующий кафедрой пластической хирургии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). С 2019 г. по настоящее время — директор созданного им Института кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Университета.

В 1992 г. он успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Венозный шунт при эзофагопластике стеблем из большой кривизны желудка у больных раком пищевода», в 1997 г. — докторскую диссертацию «Методические аспекты микрохирургической аутотрансплантации тканей у онкологических больных».

Игорь Владимирович Решетов — автор более 800 научных трудов, в том числе 11 монографий, учебных пособий, атласов, опубликованных в России и за рубежом; автор первой в России и второй в мире монографии по реконструктивной онкомикрохирургии; автор и соавтор 84 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Под его научным руководством защищено более 50 докторских и кандидатских диссертаций.

Наряду с масштабной научной, клинической и организационной работой Игорь Владимирович ведет огромную общественную и международную деятельность — является президентом Всемирной федерации хирургов-онкологов (World Federation Surgical Oncology Societies, WFSOS); членом Европейской ассоциации черепно-челюстно-лицевых хирургов (EACMFS); членом Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO); представителем России в Международной федерации специалистов по опухолям головы и шеи (IFHNOS); директором Российского партнерства специалистов по опухолям головы и шеи; членом Совета общества реконструктивных, пластических

и эстетических хирургов Российской Федерации; членом правления Московского онкологического общества; членом Сербской национальной академии наук и искусств; председателем экспертной комиссии по хирургии Высшей аттестационной комиссии; членом Президиума Российской академии наук; заместителем академика-секретаря Отделения медицинских наук Российской академии наук — руководителем Секции клинической медицины Отделения медицинских наук РАН; заместителем председателя Научного совета РАН «Биомедицинская физика и инженерия»; членом бюро Научно-издательского совета РАН; членом ученого совета Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; главным редактором международных журналов «Голова и шея/Head and Neck», «Surgery and Technology» (США); заместителем главного редактора журналов «Анналы реконструктивной, пластической и эстетической хирургии», «Онкохирургия»; членом редколлегии журналов «Онкология им. П.А. Герцена», «Annals of Oral & Maxillofacial Surgery» (Лондон, Великобритания).

Выдающиеся заслуги Игоря Владимировича высоко отмечены государством и общественностью. Он лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий; дважды лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники; лауреат премии за лучший доклад Европейского общества онкохирургов (г. Венеция); лауреат премии РАМН по онкологии имени Н.Н. Блохина; награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации и нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю плодотворную деятельность; Благодарностью Мэра Москвы; нагрудным знаком «Золотой крест ФМБА России»; золотой медалью Британского института патентов и изобретений (British Invention Show); золотой медалью Международного салона по патентам (г. Женева); нагрудным знаком Международного Красного креста «Международный крест 2019»; медалью Ивана Калиты Московской области; медалью имени А.М. Прохорова Академии инженерных наук; орденом «За заслуги перед стоматологией» I степени Стоматологической ассоциации России; медалью имени И.Я. Сандульского на X Юбилейном международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи; юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук» и Благодарственным письмом Президента Российской Федерации в связи с 300-летием Академии.

Игорь Владимирович Решетов — замечательный пример беззаветной преданности своему призванию и профессии как для начинающих свой путь студентов и молодых специалистов, так и для состоявшихся ученых, руководителей и врачей.

Отделения медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Усольцева Наталья Ивановна, к.м.н. [Natalia I. Usoltseva, MD, PhD]; адрес: 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 14 [address: 14 Leninskiy prospekt, 119071, Moscow, Russia]; e-mail: nusolceva.ran@yandex.ru, SPIN-код: 4825-7848, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>

Сергеева Наталья Валерьевна, к.м.н. [Natalia V. Sergeeva, MD, PhD]; e-mail: natalisergeeva1978@yandex.ru, SPIN-код: 9681-8785, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8212-0481>

И.В. Решетов¹, Н.И. Усольцева²¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

К 85-летию академика РАН Евгения Ивановича Гусева

23 мая 2024 г. исполнилось 85 лет со дня рождения крупнейшего отечественного ученого, врача, выдающегося невролога с мировым именем, Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, кавалера орденов «Знак Почета», Трудового Красного знамени, «За заслуги перед Отечеством» IV, III и II степеней, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Евгения Ивановича Гусева.

Ключевые слова: юбилей, Евгений Иванович Гусев, кавалер, невролог, академик

Для цитирования: Решетов И.В., Усольцева Н.И. К 85-летию академика РАН Евгения Ивановича Гусева. Вестник РАМН. 2024;79(4):379–380. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18007>



Евгений Иванович Гусев — крупнейший отечественный ученый, выдающийся специалист с мировым именем в области неврологии и нейронаук. Масштаб его вклада в развитие отечественной неврологии огромен. Им изучены и разработаны фундаментальные и прикладные аспекты сосудистых заболеваний нервной системы, демиелинизирующих заболеваний, пароксизмальных состояний и эпилепсии, дегенеративных и других важных

и социально значимых заболеваний нервной системы.

Евгений Иванович разработал и внедрил систему этапной помощи больным с церебральным инсультом, позволившую уменьшить летальность и улучшить функциональные исходы у этих пациентов, разработал и внедрил в практическое здравоохранение программы по ранней, доклинической диагностике сосудистых заболеваний головного мозга. Под его руководством проведено одно из первых в мире комплексных исследований рассеянного склероза, позволившее сформулировать новые взгляды на патогенез, определить соотношение внешних и наследственных факторов в его развитии и на основании полученных результатов разработать и внедрить в практическое здравоохранение новые подходы к патогенети-

ческой терапии заболевания. При его непосредственном участии в стране организованы центры оказания специализированной помощи, созданы и постоянно обновляются регистр и генетическая база больных рассеянного склероза. Совместно с зарубежными коллегами в многоцентровых клинических исследованиях им разрабатываются и совершенствуются новые направления и методы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения.

Евгений Иванович родился 23 мая 1939 г. в Москве. После окончания школы в 1956 г. поступил во 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт имени Н.И. Пирогова (ныне — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)). Успешно окончил институт в 1962 г., далее работал главным врачом Гайдуковской участковой сельской больницы Спас-Деминского района Калужской области. В 1964 г. поступил в аспирантуру на кафедру нервных болезней педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, где под руководством одного из ведущих неврологов страны Л.О. Бадаляна в 1967 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Продолжая работать на этой кафедре сначала в должности ассистента, а затем доцента, Евгений Иванович занимался изучением наследственных болезней обмена веществ с поражением нервной системы и в 1973 г. защитил докторскую диссер-

379

I.V. Reshetov¹, N.I. Usoltseva²¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

To the 85th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Evgeny I. Gusev

On May 23, 2024, the 85th anniversary of the birth of the largest Russian scientist, doctor, outstanding neurologist of world renown, Honored Scientist of the Russian Federation, holder of the Orders “Badge of Honor”, “Red Banner of Labor”, “For Services to the Fatherland” IV, III and II degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences Evgeny I. Gusev.

Keywords: anniversary, Evgeny I. Gusev, cavalier, neurologist, academician

For citation: Reshetov IV, Usoltseva NI. To the 85th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Evgeny I. Gusev. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2024;79(4):379–380. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn18007>

тацию по изучаемой тематике. С 1974 г. возглавил кафедру неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Глубокое знание вопросов возрастной неврологии, большой опыт врачевания, полученный во время работы в районной больнице, тесные контакты со специалистами других разделов медицины позволили Евгению Ивановичу обосновать важность дальнейшей интеграции неврологии с другими нейронауками, клиническими и фундаментальными разделами медицины и развития новых форм образования в неврологии. Эти направления, поддержанные научным консультантом кафедры Н.К. Боголеповым, легли в основу деятельности кафедры — изучение глубинных механизмов развития заболеваний нервной системы, их диагностика и лечение на основе тесного сотрудничества с представителями других клинических и фундаментальных разделов медицины и активное внедрение полученных результатов в образование врачей, преподавателей медицинских вузов и практику здравоохранения. Большое значение для дальнейшего развития кафедры имела организация в 1976 г. курса нейрохирургии, который возглавил выдающийся отечественный нейрохирург, директор НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко А.Н. Коновалов. В 1978 г. при кафедре был создан один из первых в стране курсов факультета усовершенствования врачей, на котором стали апробироваться, внедряться и совершенствоваться новые методы обучения врачей-неврологов.

В 1988 г. Евгений Иванович был избран членом-корреспондентом РАМН, в 1991 г. — академиком РАМН, а с 2013 г. — академиком Российской академии наук.

За годы работы Е.И. Гусевым создана ведущая отечественная научная школа неврологии. Ученики Евгения Ивановича руководят кафедрами, лабораториями в медицинских учебных и научно-исследовательских институтах Российской Федерации и за рубежом. Под его руководством и при научной консультации защищено более 60 докторских и 200 кандидатских диссертаций. Он автор и соавтор более 700 научных работ, в том числе монографий, учебников, руководств, книг по сосудистым, демиелинизирующим, пароксизмальным и наследственным заболеваниям нервной системы, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных медицинских изданиях. Президентом РФ неврологическая школа, возглавляемая Евгением Ивановичем, признана ведущей научной школой в стране.

Научную и практическую деятельность Евгений Иванович успешно совмещал с большой общественной работой. С 1992 по 2007 г. он руководил отделением клинической медицины Российской академии медицинских наук. В этот период при непосредственном участии Евгения Ивановича были организованы научные советы между Отделением клинической медицины Российской академии медицинских наук и Министерством здравоохранения Российской Федерации,

созданы и получили активное развитие научные программы по основным направлениям клинической медицины. На посту академика-секретаря Евгений Иванович активно способствовал укреплению научного сотрудничества между учеными отделений клинической медицины, медико-биологических наук и профилактической медицины.

Большое внимание Евгений Иванович уделял координации и интеграции российской неврологии. При его личном участии установлены и расширены контакты с неврологическими обществами стран СНГ, Европы, Северной Америки, а также Японии, Китая, Австралии. Е.И. Гусев — председатель Всероссийского общества неврологов и президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Национальная ассоциация была создана Е.И. Гусевым и В.И. Скворцовой, и ее организация стала качественно новым этапом в дальнейшем совершенствовании, координации и углублении прикладных и фундаментальных исследований по цереброваскулярной патологии в национальном масштабе.

Деятельность Евгения Ивановича неразрывно связана с работой основного периодического издания отечественных неврологов — «Журнала неврологии и психиатрии» им. С.С. Корсакова, главным редактором которого он является. В последние годы в журнал введены новые рубрики, в частности статьи классиков отечественной и зарубежной неврологии, также в свет выходят его приложения — «Инсульт», «Рассеянный склероз», «Эпилепсия», «Когнитивные нарушения» и др.

Успешная научная, практическая и общественная деятельность Евгения Ивановича высоко отмечена государством. Он награжден многими государственными и общественными наградами нашей страны и других государств: кавалер орденов «Знак Почета», «Трудового Красного знамени», «За заслуги перед Отечеством» IV, III и II степеней; награжден орденом Почета, орденом Международных послов (США). Евгений Иванович — член-корреспондент Германского общества неврологов, Почетный член Королевского медицинского общества Великобритании, соруководитель Американской биографической ассоциации (США), член ряда комитетов Европейской федерации неврологических обществ и Всемирной федерации неврологов. Международный биографический центр в Кембридже присвоил ему почетное звание «Невролог XX столетия».

Евгений Иванович — достойный пример ученого и врача, педагога, общественного деятеля и дипломата, обладающего неиссякаемой творческой энергией, трудолюбием и уникальным талантом.

Отделения медицинских наук РАН и Секция клинической медицины ОМедН РАН поздравляют юбиляра и от всей души желают крепкого здоровья, счастья, талантливых учеников и последователей, успехов, новых достижений и творческих высот в медицинской науке и отечественном здравоохранении!

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor V. Reshetov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8 bldg. 2 Trubetskaya str., 119992, Moscow, Russia]; **e-mail:** reshetoviv@mail.ru, **SPIN-код:** 3845-6604, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Усольцева Наталья Ивановна, к.м.н. [Natalia I. Usoltseva, MD, PhD]; **e-mail:** nusolceva.ran@yandex.ru, **SPIN-код:** 4825-7848, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7269-6444>