

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

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



6

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

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

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

Учредители:

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

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,382
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 2

SCOPUS:

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

Научные редакторы: А.А. Кубанов, И.В. Маев

Ответственный секретарь: Л.С. Коков

Редакционная коллегия:

В.Г. Акимкин, А.И. Арчаков, А.А. Баранов, Ю.В. Белов, С.А. Бойцов, Н.И. Брико, Е.К. Гинтер, П.В. Глыбочко, В.М. Говорун, Е.З. Голухова, А.М. Дыгай, А.М. Егоров, А.А. Камалов, А.Д. Каприн, А.В. Караулов, Р.С. Козлов, С.И. Колесников, А.А. Кубатиев, С.И. Куцев, А.В. Лисица, А.Д. Макацария, А.И. Мартынов, Г.А. Мельниченко, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Л. Насонов, М.А. Пирадов, Н.В. Пятигорская, В.И. Сергиенко, Г.Т. Сухих, Д.А. Сычев, В.А. Тутельян, В.П. Чехонин, М.В. Шестакова

Зарубежные члены редакционной коллегии:

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

2021/том 76/№6

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве «Почта России» — П4838. Свободная цена.

Знаком информационной продукции не маркируется.

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

Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8,

Тел.: +7 (499) 132-02-07, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>, e-mail: ramn@spr-journal.ru

Отпечатано ООО «Буки Веди», 117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19, этаж 2, ком. 6Д, офис. 202;

тел.: +7 (495) 926-63-96, www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

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 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,149 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

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

Scientific editors: A.A. Kubanov, I.V. Maev

Editorial secretary: L.S. Kokov

Editorial board:

V.G. Akimkin, A.I. Archakov, A.A. Baranov, Yu.V. Belov, S.A. Boytsov, N.I. Briko, A.M. Dygai, A.M. Egorov, V.L. Feigin, E.K. Ginther, P.V. Glybochko, V.M. Govorun, E.Z. Golukhova, W-D. Grimm, A. Haverih, A.A. Kamalov, A.D. Kaprin, A.V. Karaulov, S.I. Kolesnikov, R.S. Kozlov, A.A. Kubatiev, S.I. Kutsev, A.V. Lisitsa, A.D. Makatsariy, A.I. Martynov, G.A. Melnichenko, M. Müller, L.S. Namazova-Baranova, E.L. Nasonov, M.A. Piradov, N.V. Pyatigorskaya, G. Rizzo, N.S. Serdyuchenko, V.I. Sergienko, K. Shen, Y. Shoenfeld, G.T. Sukhikh, D.A. Sychev, V.A. Tutelyan, V.P. Chekhonin, M.V. Shestakova, D. Widera

2021 / 76 (6)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № ФЦ77-78060. 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 Russian Post P4838. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov street, Moscow, 127254

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

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

Printed at Buki Vеди Printing House, 19 Nauchnyy prospekt, Moscow, Russia, 117246; tel.: +7 (495) 926-63-96,

www.bukivedi.com, info@bukivedi.com

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ*И.В. Маев, А.О. Буверов, А.В. Волнухин*

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов при неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени: результаты рандомизированных плацебо контролируемых исследований

595

GASTROENTEROLOGY:
CURRENT ISSUES*I.V. Mayev, A.O. Bueverov, A.V. Volnukhin*

Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Glycyrrhizic Acid and Essential Phospholipids in Non-Alcoholic Fatty and Alcoholic Liver Disease: Results from Randomized Placebo-Controlled Trials

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ*И.Н. Кондрахина, А.М. Затевалов, Е.Р. Гатиатулина, А.А. Никоноров, Д.Г. Дерябин, А.А. Кубанов*

Оценка эффективности персонализированной коррекции микроэлементного и витаминного статуса при консервативной терапии начальных стадий андрогенной алопеции у мужчин

604

DERMATOLOGY AND VENEROLOGY:
CURRENT ISSUES*I.N. Kondrakhina, A.M. Zatevalov, E.R. Gatiatulina, A.A. Nikonorov, D.G. Deryabin, A.A. Kubanov*

Evaluation of the Effectiveness of Personalized Treatment of Trace Element and Vitamin Status in Men with Initial Stages of Androgenic Alopecia Treated with Conservative Therapy

59

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИ*В.И. Стародубов, В.С. Ступак, Е.М. Маношкина, И.М. Сон*

Тенденции заболеваемости и больничной летальности от новообразований до и во время новой коронавирусной инфекции COVID-19

612

ONCOLOGY:
CURRENT ISSUES*V.I. Starodubov, V.S. Stupak, E.M. Manoshkina, I.M. Son*

Trends in Morbidity and Hospital Lethality from Neoplasms before and during the New Coronavirus Infection COVID-19

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ

Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, В.Ю. Альбицкий, И.А. Беляева, В.А. Булгакова, Н.Д. Вашакмадзе, О.Б. Гордеева, И.В. Зеленкова, Е.В. Кайтукова, Г.А. Каркашадзе, Е.В. Комарова, Ю.Г. Левина, А.В. Пашков, Т.Е. Привалова, Г.В. Ревуненков, Л.Р. Селимзянова, Н.В. Устинова, М.В. Федосеенко, К.Е. Эфендиева

7П-педиатрия — медицина развития и программирования здоровья

622

PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES

L.S. Namazova-Baranova, A.A. Baranov, E.A. Vishneva, A.A. Alekseeva, V.Yu. Albitskiy, I.A. Beliaeva, V.A. Bulgakova, N.D. Vashakmadze, O.B. Gordeeva, I.V. Zelenkova, E.V. Kaitukova, G.A. Karkashadze, E.V. Komarova, Yu.G. Levina, A.V. Pashkov, T.E. Privalova, G.V. Revunenkov, L.R. Selimzianova, N.V. Ustinova, M.V. Fedoseenko, K.E. Efendieva

7P pediatrics — Medicine of Development and Health Programming

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ*А.В. Власова, М.В. Ветлужская, Ю.А. Лутوخина, П.А. Харитонова*

Поперечное онлайн-исследование условий труда и психологического статуса российских врачей во время пандемии COVID-19

635

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY:
CURRENT ISSUES*A.V. Vlasova, M.V. Vetluzhskaya, Yu.A. Lutokhina, P.A. Haritonova*

Cross-Sectional Online Study of the Psychological Status of Russian Doctors during the COVID-19 Pandemic

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
РЕВМАТОЛОГИИ***Н.В. Власенко, Н.М. Буланов, С.В. Моисеев, Т.А. Семененко,
С.Н. Кузин, В.Г. Акимкин*Влияние генетических факторов на иммунопатогенез
и клинические фенотипы АНЦА-ассоциированных
васкулитов**642****RHEUMATOLOGY:
CURRENT ISSUES***N.V. Vlasenko, N.M. Bulanov, S.V. Moiseev, T.A. Semenenko,
S.N. Kuzin, V.G. Akimkin*Influence of Genetic Factors
on Immunopathogenesis and Clinical Phenotypes
of ANCA-associated Vasculitis**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ***Г.Г. Онищенко, Т.Е. Сизикова, В.Н. Лебедев, С.В. Борисевич*
Вакцинация против COVID-19: возникающие
вопросы и будущие перспективы**652****EPIDEMIOLOGY:
CURRENT ISSUES***G.G. Onishchenko, T.E. Sizikova, V.N. Lebedev, S.V. Borisevich*
Vaccination Against COVID-19:
Emerging Issues and Future Prospects*Е.В. Крюков, Д.В. Тришкин, А.М. Иванов, Д.В. Овчинников,
А.А. Кузин, Е.В. Ланцов, С.В. Артебякин, А.Е. Зобов*
Эпидемиологическое исследование коллективного
иммунитета против новой коронавирусной инфекции
среди разных групп военнослужащих**661***E.V. Kryukov, D.V. Trishkin, A.M. Ivanov, D.V. Ovchinnikov,
A.A. Kuzin, E.V. Lancov, S.V. Artebjakin, A.E. Zobov*
Comparative Cohort Epidemiological Study of Collective
Immunity against New Coronavirus Infection among
Different Groups of Military Personnel**594****ЮБИЛЕЙ***А.Н. Наровлянский*

90 лет академику Феликсу Ивановичу Ершову

ANNIVERSARY*A.N. Narovlyansky***669** 90 Years Old Academician Felix Ivanovich Ershov

И.В. Масв¹, А.О. Буеверов^{2,3}, А.В. Волнухин²¹ Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,
Москва, Российская Федерация

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов при неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени: результаты рандомизированных плацебо контролируемых исследований

59

Обоснование. Медикаментозное лечение неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени остается актуальной нерешенной проблемой. В связи с общностью многих патогенетических механизмов и предикторов прогрессирования может быть рассмотрен универсальный подход к поиску терапевтического агента. **Цель исследования** — обобщенный анализ результатов двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов в двух лекарственных формах с целью изучения ее эффективности и безопасности при неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени, при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования болезни. **Методы.** В обобщенный анализ было включено 180 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (исследование «Гепард») и 120 пациентов с алкогольной болезнью печени (исследование «Ягуар»). Пациенты основной группы получали фиксированную комбинацию 5,0 г внутривенно струйно 3 раза в неделю в течение первых 2 нед, далее — по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение следующих 10 нед., пациенты группы контроля — плацебо по той же схеме. Общая продолжительность лечения составила 12 нед в исследовании «Гепард» (1 курс ступенчатой терапии) и 24 нед — в исследовании «Ягуар» (2 курса ступенчатой терапии). Был проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности фиксированной комбинации и плацебо при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования, отдельно при каждой нозологии и в смешанной выборке. **Результаты.** У пациентов с неалкогольной жировой и алкогольной болезнью печени, получавших фиксированную комбинацию, в отличие от группы плацебо отмечалось статистически более значимое снижение уровня биохимических маркеров воспаления — аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, адипонектина, значения индекса АктивТест. Не было зафиксировано отрицательной динамики индекса NAFLD fibrosis score, показана более значимая положительная динамика ФиброТеста. Предикторы прогрессирования болезни — гипергликемия, гиперлипидемия, возраст — не оказывали негативного влияния на результаты в основной группе. Была отмечена эффективность изучаемого препарата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нормальной массой тела; получены данные, свидетельствующие о возможной его эффективности при высокой активности воспалительного процесса, ассоциированного с алкогольным поражением печени. Частота нежелательных явлений в основной и контрольной группах была сопоставимой. **Заключение.** На основании обобщенного анализа результатов двух исследований были определены перспективные направления для изучения и применения фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов: неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения, алкогольный стеатогепатит высокой активности (в качестве адъювантного средства), стеатогепатит неалкогольной и алкогольной этиологии, сочетанный с гипергликемией и гиперлипидемией.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, гипергликемия, гиперлипидемия, глицирризиновая кислота

Для цитирования: Масв И.В., Буеверов А.О., Волнухин А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов при неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени: результаты рандомизированных плацебо контролируемых исследований. Вестник РАМН. 2021;76(6):595–603. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1576>

Обоснование

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП) представляют собой два основных клинических варианта жировой болезни печени [1] и, по мнению С. Ress и S. Kaser, яв-

ляются наиболее значимыми причинами печеночного стеатоза [2].

Распространенность НАЖБП в мире составляет 25,2% [3], варьируя от 14% в Африке до 32% в странах Среднего Востока [4]. В России этот показатель находится на уровне 37% [5]. Точных данных по распространенности АБП

нет. По данным Национального института злоупотребления алкоголем и алкоголизма (NIAAA), при чрезмерном потреблении алкоголя АБП развивается в 20% случаев [6]. В России потребление алкоголя в дозах, превышающих безопасные, составляет 40% [7]. Результаты эпидемиологического исследования, проведенного в Москве, указывают на то, что АБП в структуре диффузных заболеваний печени занимает 2-е место после НАЖБП [8].

С позиции «гипотезы множественных ударов» НАЖБП и с учетом современного представления о патогенезе АБП начальным этапом и в том и в другом случае является стеатоз — избыточное накопление в цитоплазме гепатоцитов липидов, основными причинами которого являются инсулинорезистентность и влияние этанола соответственно, стимулирующие липолиз жировой ткани и липогенез в печени. Непрерывное накопление липидов в гепатоцитах ведет к перегрузке митохондрий, «хронической продукции» реактивных форм кислорода и оксидативному стрессу [9–12]. Итогом становятся липид-индуцированное повреждение гепатоцитов, запуск апоптоза и их гибель [9–14]. Клетки Купфера поглощают апоптотические тела, высвободившиеся из гепатоцитов, и начинают секретировать профиброгенные факторы — фактор роста бета (TGF β) и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкин (ИЛ-1, ИЛ-6)), что ведет к развитию стеатогепатита [11, 12, 14]. Метаболические нарушения и этанол являются причиной изменений микробиома кишечника и увеличения проницаемости стенки тонкой кишки. Это способствует повышению всасывания жирных кислот, проник-

новению в кровь бактериальных эндотоксинов, которые через стимулирующее влияние на толл-подобные рецепторы (TLR) поддерживают воспалительный процесс [9–12, 14]. В ответ на постоянное воздействие цитокинов, факторов роста происходит активация и пролиферация звездчатых клеток печени — клеток Ито, которые начинают активно продуцировать соединения внеклеточного матрикса — коллаген I и III типа, тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, стимулируя фиброгенез [9, 10, 12].

Более высоким темпам прогрессирования НАЖБП и АБП могут способствовать низкий уровень адипонектина и избыточная масса тела [14–16], генетический полиморфизм пататин-подобного фосфолипазного домена 3 (PNPLA3) (вариант rs738409), в частности его GG-фенотип [16]. Специфическими факторами, оказывающими негативное влияние на течение, для НАЖБП являются сахарный диабет 2-го типа и дислипидемия [1, 9, 13, 17], для АБП — возраст и женский пол [9, 10, 16]. Доказано, что НАЖБП способна ускорять прогрессирование АБП, а злоупотребление алкоголем — НАЖБП, особенно при избыточной массе тела/ожирении. Однако, в отличие от избыточного, низкое и умеренное потребление алкоголя ассоциируется с более низкими значениями активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), меньшей частотой стеатоза и стеатогепатита, а также более низкой стадией фиброза [9, 18, 19].

Ввиду существующей патогенетической общности двух нозологических форм и предикторов их прогрессирования, несомненной актуальности проблемы поиска эффективных и безопасных лекарственных средств для их

596

I.V. Mayev¹, A.O. Bueverov^{2,3}, A.V. Volnukhin²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Glycyrrhizic Acid and Essential Phospholipids in Non-Alcoholic Fatty and Alcoholic Liver Disease: Results from Randomized Placebo-Controlled Trials

Background. Drug treatment of non-alcoholic fatty and alcoholic liver disease remains an urgent, unsolved problem. Due to the commonality of many pathogenetic mechanisms and predictors of progression, a universal approach to the search for a therapeutic agent can be considered. **Aims** — pooled analysis of the results of two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of a fixed combination of glycyrrhizic acid and essential phospholipids in two dosage forms to study its efficacy and safety in non-alcoholic fatty and alcoholic liver disease, in the presence and absence of predictors of disease progression. **Methods.** The pooled analysis included 180 patients with non-alcoholic fatty liver disease (Gepard study) and 120 patients with alcoholic liver disease (Jaguar study). Patients of the main group received a fixed combination of 5.0 g intravenous jet 3 times a week for the first 2 weeks; then — 2 capsules 3 times a day for the next 10 weeks. Patients in the control group received placebo according to the same scheme. The total duration of treatment was 12 weeks in the Gepard study (1 course of stepwise therapy) and 24 weeks in the Jaguar study (2 courses of stepwise therapy). A comparative analysis of the efficacy and safety of a fixed combination and a placebo was carried out, in the presence and absence of predictors of progression, separately for each nosology and in a mixed sample. **Results.** In patients with non-alcoholic fatty and alcoholic liver disease who received the fixed combination, in contrast to the placebo group, there was a statistically more significant decrease in the level of biochemical markers of inflammation — alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, adiponectin, and the value of the AktiTest index. There was no negative trend in the NAFLD fibrosis score; more significant positive dynamics of FibroTest is shown. Predictors of disease progression — hyperglycemia, hyperlipidemia, age did not have a negative impact on the results in the study group. The efficacy of the study drug was noted in patients with non-alcoholic fatty liver disease and normal body weight; data were obtained indicating its possible effectiveness with a high activity of the inflammatory process associated with alcoholic liver damage. The frequency of adverse events in the study and control groups was comparable. **Conclusions.** Based on a generalized analysis of the results of two studies, promising directions for the study and use of a fixed combination of glycyrrhizic acid and essential phospholipids were identified: non-alcoholic fatty liver disease without obesity, alcoholic steatohepatitis of high activity (as an adjunct); steatohepatitis of non-alcoholic and alcoholic etiology, combined with hyperglycemia and hyperlipidemia.

Keywords: alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, hyperglycemia, hyperlipidemia, glycyrrhizic acid

For citation: Mayev IV, Bueverov AO, Volnukhin AV. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Glycyrrhizic Acid and Essential Phospholipids in Non-Alcoholic Fatty and Alcoholic Liver Disease: Results from Randomized Placebo-Controlled Trials. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):595–603. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1576>

лечения в патогенетической терапии НАЖБП и АБП заслуживают внимания препараты на основе глицирризиновой кислоты (ГК).

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности фиксированной комбинации ГК и эссенциальных фосфолипидов (ГК/ЭФ) в двух лекарственных формах при НАЖБП и АБП при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования болезни.

Методы

Дизайн исследования

Был проведен обобщенный анализ результатов двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований ГК/ЭФ в двух лекарственных формах при НАЖБП — «Гепард» (PHG-M2/P02-12) [20] и АБП («Ягуар» (PHG-M2/P03-12) [21].

Критерии соответствия

Основными критериями включения в исследование «Гепард» были:

- диагноз НАЖБП;
- значение индекса массы тела (ИМТ) не более 40 кг/м^2 ;
- повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 1,5–4,5 раза;
- соотношение АСТ / АЛТ < 1 .

В исследовании «Ягуар» таковыми являлись:

- диагноз АБП;
- алкогольный анамнез (по результатам заполнения опросника CAGE — не менее двух правильных ответов);
- повышение активности АЛТ и/или АСТ в 1,5–4,5 раза;
- готовность к воздержанию от употребления алкоголя после включения в исследование на весь период его проведения (24 нед), подтвержденная подписанием информационного листка. Контроль соблюдения абстиненции осуществлялся врачом-исследователем при каждом визите на основании сбора анамнеза. Возобновление употребления алкоголя являлось основанием для исключения пациента из исследования. По этой причине из исследования выбыло 3 участника.

Основными критериями исключения в обоих исследованиях были:

- заболевания печени другой этиологии;
- цирроз печени;
- гепатоцеллюлярная карцинома;
- прием в течение последних 6 мес лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим потенциалом или гепатопротективными свойствами.

Протоколы клинических исследований «Гепард» и «Ягуар» были одобрены Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации: выписки из протоколов соответственно № 50 заседания от 18 ноября 2012 г. и № 43 заседания от 11 июля 2012 г.

Описание медицинского вмешательства

В исследование «Гепард» всего было включено 180 пациентов при соотношении численности участников основной и контрольной групп 2 : 1. Для доказательства гипотезы превосходства с использованием групп неравной численности минимальный размер выборки был рассчитан с использованием формулы В.В. Двойрина

и соавт. [22]. Для основной группы он составил 114, а для контрольной — 57 наблюдений. Включено было 120 и 60 пациентов соответственно. Таким образом, неравная численность групп была статистически обоснована. Пациентам основной группы в течение первых двух недель вводили ГК/ЭФ внутривенно струйно 3 раза в неделю в суточной дозе 5 г, затем их переводили на пероральный прием препарата по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение следующих 10 нед. Пациенты контрольной группы получали плацебо по той же схеме в двух лекарственных формах. Общая продолжительность терапии в двух группах — ГК/ЭФ и плацебо составила 12 нед.

В исследование «Ягуар» было включено 120 пациентов, которых рандомизировали в две группы равной численности. Необходимое число наблюдений было определено по формуле, предложенной В.В. Двойриным и соавт. [22], для проверки гипотезы превосходства при равных по численности опытной и контрольной группах. Схема назначения исследуемого препарата и плацебо была аналогична исследованию «Гепард», но пациентам были назначены не один, а два курса ступенчатой терапии общей продолжительностью 24 нед, в течение которых участники исследования получали ГК/ЭФ (основная группа) или плацебо (контрольная группа). В течение первых двух недель введение препарата и плацебо осуществлялось парентерально, потом пациенты переводились на пероральную терапию. Затем ступенчатый курс полностью повторялся (2/10 + 2/10).

На момент проведения исследований лекарственных препаратов для лечения НАЖБП и АБП, имеющих достаточную доказательную базу, зарегистрировано не было, и использование адекватного активного контроля не представлялось возможным. Низкоуглеводная диета в первом случае и абстиненция во втором рассматривались в качестве «золотого стандарта» лечения. Таким образом, назначение плацебо в группах контроля позволило оценить дополнительный эффект и безопасность включения ГК/ЭФ в стандартные терапевтические схемы НАЖБП и АБП.

Исходы исследования

Эффективность в исследовании «Гепард» оценивалась по динамике активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровня адипонектина, цитокератина-18 и значений интегрального показателя для неинвазивной диагностики фиброза печени — NAFLD fibrosis score. В исследовании «Ягуар» для этого были изучены изменения активности АЛТ, АСТ, а также результатов тестов АктиТест и ФиброТест. Безопасность в обоих исследованиях анализировалась на основании регистрации нежелательных явлений.

NAFLD fibrosis score представляет собой шкалу для неинвазивной оценки фиброза печени при НАЖБП. В ее основу положен расчет индекса по уникальной формуле, включающей значения показателей — независимых предикторов фиброза (возраста, наличия гипергликемии, ИМТ, количества тромбоцитов, концентрации альбумина, соотношения АСТ/АЛТ). Значения индекса $< -1,455$ указывают на вероятное отсутствие и $> 0,675$ — на возможное наличие выраженного фиброза. Диапазон значений от $-1,455$ до $0,675$ соответствует так называемой серой зоне. Прогностическая точность метода составляет 90% [23]. Данная шкала рекомендована для неинвазивной диагностики фиброза при НАЖБП Российским научным медицинским обществом терапевтов и Научным обществом гастроэнтерологов России (2021 г.) [24].

ФиброТест и АктиТест — это диагностические тесты, основанные на вычислении по специальным формулам индексов, коррелирующих со стадиями фиброза и степенями гистологической активности по METAVIR. Для неинвазивной оценки стадии фиброза по шкале ФиброТест необходимы значения биохимических маркеров фиброза — гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), общего билирубина, альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина А1, гаптоглобина. Шкала АктиТест учитывает также активность АЛТ. Чувствительность ФиброТеста при стадии фиброза $\geq F2$ и АктиТеста при степени гистологической активности $\geq A2$ превышает 80% [25, 26]. Использование этих тестов при диагностике АБП рекомендовано Российским научным медицинским обществом терапевтов и Научным обществом гастроэнтерологов России (2020 г.) [27].

Анализ в подгруппах

Сначала был проведен сравнительный анализ эффективности ГК/ЭФ и плацебо отдельно при НАЖБП и АБП, затем — в подгруппах. При НАЖБП была изучена эффективность препарата при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования болезни — повышенной массы тела, высокого уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы, низкого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). При АБП была проведена сравнительная оценка эффективности в зависимости от наличия или отсутствия таких предикторов прогрессирования, как избыточная масса тела, женский пол и возраст. Далее был проведен обобщенный анализ эффективности ГК/ЭФ по результатам двух исследований с учетом уровня триглицеридов, ХС-ЛПВП и глюкозы. Безопасность изучалась по совокупности данных двух исследований.

Статистический анализ

При статистической обработке данных использованы параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Были рассчитаны относительные величины, средние значения, стандартные отклонения. Сравнение средних значений проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента при нормальном распределении или *U*-критерия Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ эффективности и безопасности ГК/ЭФ и плацебо при неалкогольной жировой и алкогольной болезни печени

В исследовании «Гепард» у пациентов основной группы с более выраженным синдромом цитолиза (активность АЛТ ≥ 3 норм) через 12 нед терапии частота положительной динамики уровня адипонектина составила 57,9%, а в контрольной группе — только 10,0% ($p = 0,019$). На фоне терапии ГК/ЭФ значение индекса NAFLD fibrosis score осталось практически без изменений: $-2,6 \pm 1,2$ до начала лечения и $-2,5 \pm 1,2$ у.е. — через 12 нед ($p > 0,05$). В группе плацебо было зафиксировано увеличение значения показателя с $-2,4 \pm 1,4$ до $-2,0 \pm 1,3$ у.е. ($p > 0,05$), свидетельствующее о тенденции к большей выраженности фибротического процесса. При этом разница между группами после завершения терапии достигла статистической значимости: $-2,5 \pm 1,2$ против $-2,0 \pm 1,3$ у.е. ($p = 0,009$).

В исследовании «Ягуар» при исходно сопоставимых значениях активности АЛТ и АСТ через 24 нед терапии в основной группе по сравнению с группой плацебо были зафиксированы достоверно более низкая активность АЛТ — $35,2 \pm 29,4$ Ед./л против $48,4 \pm 36,1$ Ед./л ($p = 0,044$) и более высокий удельный вес лиц с нормализацией активности АСТ — 69,4 против 47,7% ($p = 0,034$). Кроме того, в группе ГК/ЭФ оказалась меньше доля лиц со значениями шкалы АктиТест, соответствующими высокой активности воспалительного процесса (A2–A3), — 8,5 против 21,4% ($p < 0,05$). Исходно удельный вес пациентов с выраженным фиброзом (F3–F4), по данным ФиброТеста, в основной и контрольной группах был сопоставимым и составлял 6,4 и 7,1% ($p > 0,05$). Через 24 нед терапии ГК/ЭФ все пациенты со стадией фиброза F3–F4 (100%) перешли в категорию F0–F2, в то время как в группе плацебо у 4,8% по-прежнему регистрировался выраженный фиброз.

В обоих исследованиях частота нежелательных явлений, динамика основных физикальных параметров и лабораторных показателей в группах ГК/ЭФ и плацебо оказались сопоставимыми. Общая частота нежелательных явлений, связанных с приемом ГК/ЭФ, составила 10,8%, повышение АД отмечалось только в 1,7% случаев. Летальных исходов, серьезных нежелательных явлений и непредвиденных нежелательных реакций на фоне изучаемого препарата зарегистрировано не было.

Анализ эффективности ГК/ЭФ при наличии и отсутствии предикторов прогрессирования НАЖБП и АБП

Как видно из данных табл. 1, в исследовании «Гепард» при назначении ГК/ЭФ статистически значимые различия были зафиксированы только для динамики активности АЛТ и индекса NAFLD fibrosis score у пациентов с нормальной и избыточной массой тела. Влияния дислипидемии и гипергликемии на динамику печеночных аминотрансфераз, адипонектина, цитокератина-18 и индекса NAFLD fibrosis score при назначении ГК/ЭФ зарегистрировано не было.

В исследовании «Ягуар» было выявлено, что только пол оказывает достоверное влияние на динамику активности АЛТ и значений шкалы АктиТест на фоне введения ГК/ЭФ. Динамика активности АЛТ, АСТ, значений шкал АктиТест и ФиброТест при назначении ГК/ЭФ не зависела ни от массы тела, ни от возраста.

Обобщенный анализ результатов исследований «Гепард» и «Ягуар»

Был проведен обобщенный анализ динамики активности АЛТ и АСТ у пациентов смешанной выборки — с НАЖБП и АБП на фоне 12-недельной терапии ГК/ЭФ и плацебо при наличии разных уровней триглицеридов, ХС-ЛПВП и глюкозы.

У пациентов, получавших ГК/ЭФ, с исходно нормальным и повышенным уровнями триглицеридов и глюкозы активность АЛТ и АСТ до назначения терапии была сопоставимой. Через 12 нед зафиксировано снижение показателей, значения которых также не имели статистически значимых различий независимо от уровня гликемии и триглицеридемии. В отношении активности АСТ у пациентов с разным исходным уровнем ХС-ЛПВП была зафиксирована аналогичная динамика. До назначения ГК/ЭФ активность АЛТ была достоверно выше у пациентов с пониженным уровнем ХС-ЛПВП, после 12 нед

Таблица 1. Динамика биохимических маркеров на фоне ГК/ЭФ у различных категорий пациентов с НАЖБП и АБП

<i>Неалкогольная жировая болезнь печени</i>			
	ИМТ < 25 кг/м ²	ИМТ ≥ 25 кг/м ²	<i>p</i> -значение
АЛТ	–70,0 (–72,0; –50,0)	–17,0 (–36,0; 3,0)	0,012
АСТ	–15,0 (–22,0; –15,0)	–6,0 (–16,0; 1,0)	n.s.
Алипопектин	1,9 (1,6; 2,2)	0,2 (–1,2; 1,9)	n.s.
Цитокератин-18	355,5 (–17,0; 728,0)	–41,0 (–151,0; 14,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,9 (0,7; 1,2)	0,1 (–0,3; 0,4)	0,01
	Триглицериды в норме	Триглицериды выше нормы	<i>p</i> -значение
АЛТ	–16,0 (–32,5; 3,0)	–19,0 (–50,0; 0,0)	n.s.
АСТ	–5,5 (–15,0; 1,0)	–10,0 (–21,0; 3,0)	n.s.
Алипопектин	0,4 (–1,2; 1,9)	0,2 (–1,5; 2,2)	n.s.
Цитокератин-18	–41,0 (–139,0; 13,0)	–26,0 (–172,5; 30,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,0 (–0,5; 0,4)	0,2 (–0,3; 0,6)	n.s.
	ХС–ЛПНП в норме	ХС–ЛПНП выше нормы	<i>p</i> -значение
АЛТ	–14,5 (–40,0; 3,0)	–18,0 (–41,0; 4,0)	n.s.
АСТ	–5,5 (–17,0; 1,0)	–6,5 (–20,0; 4,0)	n.s.
Алипопектин	0,3 (–0,8; 2,2)	0,2 (–1,7; 2,0)	n.s.
Цитокератин-18	–15,5 (–75,0; 26,0)	–63,0 (–203,0; 7,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,1 (–0,3; 0,4)	0,1 (–0,3; 0,6)	n.s.
	ХС–ЛПНП в норме	ХС–ЛПНП выше нормы	<i>p</i> -значение
АЛТ	–21,0 (–41,0; 1,0)	–13,5 (–35,0; 3,0)	n.s.
АСТ	–6,0 (–16,0; 1,0)	–7,0 (–18,5; 0,0)	n.s.
Алипопектин	0,5 (–0,9; 2,0)	–0,8 (–2,2; 1,2)	n.s.
Цитокератин-18	–48,0 (–211,0; 26,0)	–24,0 (–70,0; –1,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,1 (–0,3; 0,5)	0,1 (–0,4; 0,7)	n.s.
	Глюкоза в норме	Глюкоза выше нормы	<i>p</i> -значение
АЛТ	–13,0 (–43,0; 3,0)	–21,0 (–40,0; –3,0)	n.s.
АСТ	–4,0 (–15,0; 3,0)	–8,0 (–17,0; 0,0)	n.s.
Алипопектин	0,7 (–1,1; 2,1)	–0,2 (–1,7; 1,6)	n.s.
Цитокератин-18	–41,0 (–208,0; 12,0)	–35,0 (–122,0; 33,0)	n.s.
Индекс NAFLD fibrosis score	0,2 (–0,3; 0,7)	0,1 (–0,3; 0,4)	n.s.
<i>Алкогольная болезнь печени</i>			
	ИМТ в норме	ИМТ выше нормы	<i>p</i> -значение
АЛТ	–54,0 (–90,0; –44,0)	–31,0 (–76,0; –13,0)	n.s.
АСТ	–28,0 (–62,0; –10,0)	–14,0 (–38,0; –6,0)	n.s.
АктиТест	–0,36 ± 0,16	–0,24 ± 0,23	n.s.
ФиброТест	–0,05 ± 0,12	0,01 ± 0,13	n.s.
	Мужчины	Женщины	<i>p</i> -значение
АЛТ	–56,9 ± 42,4	–17,1 ± 17,6	0,013
АСТ	–26,3 ± 28,4	–8,1 ± 10,3	n.s.
АктиТест	–0,31 ± 0,22	–0,10 ± 0,12	0,011
ФиброТест	–0,01 ± 0,13	–0,00 ± 0,11	n.s.
	22–35 лет	36–60 лет	<i>p</i> -значение
АЛТ	–44,5 ± 27,7	–52,9 ± 46,3	n.s.
АСТ	–25,0 (–38,0; –15,5)	–14,0 (–42,0; –6,0)	n.s.
АктиТест	–0,26 ± 0,16	–0,28 ± 0,24	n.s.
ФиброТест	–0,01 ± 0,10	0,0 ± 0,14	n.s.

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Таблица 2. Динамика активности АЛТ на фоне ГК/ЭФ в зависимости от исходных значений уровня липидов и глюкозы в крови

		ГК/ЭФ		Плацебо	
		Скрининг	12 нед терапии	Скрининг	12 нед терапии
Триглицериды	N	67,0 (57,0; 98,0)	43,0 (23,0; 68,0)	75,5 (63,0; 106,5)	38,0 (19,0; 69,0)*
	> N	79,0 (63,5; 103,0)	55,0 (35,0; 79,0)	79,0 (63,0; 104,0)	72,0 (46,0; 79,0)*
ХС-ЛПВП	N	64,5 (55,0; 88,0)**	44,0 (17,0; 68,0)	73,5 (54,0; 96,0)	26,0 (14,0; 68,0)***
	< N	79,0 (61,0; 104,0)**	48,0 (34,0; 74,0)	79,5 (66,0; 111,0)	49,5 (29,0; 74,0)***
Глюкоза	N	72,0 (60,0; 94,0)	49,0 (25,0; 79,0)	88,0 (65,0; 110,0)	29,5 (19,0; 70,0)****
	> N	72,5 (57,5; 106,0)	43,0 (34,0; 66,0)	73,0 (62,0; 97,0)	50,0 (35,0; 79,0)****

Примечание: * $p = 0,005$; ** $p = 0,036$; *** $p = 0,03$; **** $p = 0,046$. ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таблица 3. Динамика активности АСТ на фоне ГК/ЭФ в зависимости от исходных значений уровня липидов и глюкозы в крови

		ГК/ЭФ		Плацебо	
		Скрининг	12 нед терапии	Скрининг	12 нед терапии
Триглицериды	N	43,0 (34,0; 57,0)	30,0 (23,0; 43,0)	49,5 (38,0; 63,0)	31,0 (22,0; 45,0)*
	> N	45,0 (39,0; 67,5)	37,0 (24,0; 46,0)	53,0 (43,0; 60,0)	53,0 (43,0; 63,0)*
ХС-ЛПВП	N	48,0 (35,0; 63,0)	29,0 (20,0; 44,0)	44,0 (33,0; 62,0)	27,0 (19,0; 38,0)**
	< N	44,0 (36,0; 60,0)	35,0 (24,0; 45,0)	51,5 (43,0; 63,5)	37,0 (24,0; 59,0)**
Глюкоза	N	43,0 (35,0; 61,0)	35,0 (23,0; 46,0)	48,0 (37,0; 64,0)	30,0 (22,0; 43,0)***
	> N	45,0 (35,0; 61,0)	31,0 (24,0; 42,0)	51,0 (40,0; 63,0)	40,5 (27,0; 63,0)***

Примечание: * $p = 0,001$; ** $p = 0,013$; *** $p = 0,015$. ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

600

терапии значения показателя у пациентов с разными исходными уровнями ХС-ЛПВП были сопоставимыми.

У пациентов группы плацебо при сопоставимой активности АЛТ и АСТ до назначения терапии через 12 нед при наличии факторов риска (исходно повышенные уровни триглицеридов и глюкозы, пониженный уровень ХС-ЛПВП) отмечались достоверно худшие результаты снижения этих показателей (табл. 2, 3).

Обсуждение

В экономически развитых странах НАЖБП в настоящее время заняла лидирующие позиции среди хронической патологии печени, «потеснив с пьедестала» и хронические вирусные гепатиты, и АБП. Тем не менее алкогольное поражение печени сохраняет свою актуальность и сопровождается высокой летальностью, которая во многом объясняется отсутствием эффективных методов лечения [28]. Медицинская и социальная значимость АБП и НАЖБП служат основанием для активной разработки новых препаратов, часть из которых уже находится на завершающих этапах клинических испытаний. В то же время больные нуждаются в лечении уже сегодня, и перед практикующим врачом стоит непростая задача выбора лекарственного средства с позиции доказательной медицины.

Анализ динамики биохимических маркеров в исследованиях «Гепард» и «Ягуар» позволяет говорить о влиянии ГК/ЭФ на патогенетические механизмы НАЖБП и АБП на стадии стеатогепатита. Также может обсуждаться ее подавляющее воздействие на фиброгенез.

Теоретическим основанием для подобной интерпретации полученных результатов являются экспериментально доказанные свойства ГК. Способность купировать воспалительный процесс обусловлена ее ингибирующим влиянием на NF- κ B- и TLR4-сигнальные пути, реализующие внутриклеточные воспалительные реакции [29, 30]. Кроме того, она угнетает продукцию провоспалительных

факторов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и стимулирует выработку противовоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12) цитокинов [31–34]. Влияние ГК на фиброгенез связано с уменьшением экспрессии гена коллагена 1-го типа и снижением продукции коллагена клетками Ито и индукцией разрушения активированных звездчатых клеток через систему натуральных киллеров [35, 36].

Полученные нами данные подтверждаются результатами работы А.А. Hajaraghamohammadi et al. [37], свидетельствующими о способности ГК снижать активность АЛТ и АСТ при НАЖБП, а также Н. Chigurupati et al. [38] и М. Wei et al. [39], получивших аналогичные результаты для АБП. Эффективность комбинации ГК/ЭФ при стеатогепатите, ассоциированном с НАЖБП, была продемонстрирована Е.С. Вьючновой и соавт. [40], при алкогольном стеатогепатите — И.Г. Никитиным и соавт. [41] и С.Н. Мехтиевым [42].

Уменьшение выраженности фиброза на фоне применения ГК было доказано М.Р. Manns et al. [43] у пациентов с хроническим гепатитом С. При фиброзе, индуцированном злоупотреблением алкоголя, улучшение морфологической картины печени на фоне применения ГК/ЭФ было показано С.Н. Мехтиевым [42].

Не оставляя без внимания метаболические нарушения, лежащие в основе начальных стадий НАЖБП и АБП, целесообразно остановиться на влиянии изменений липидного и углеводного обмена на противовоспалительную и антифибротическую эффективность ГК/ЭФ, которое было впервые изучено в настоящем исследовании. Это особенно важно с учетом того, что гипергликемия и гиперлипидемия могут выступать в роли самостоятельных триггеров воспаления и фиброгенеза и тем самым потенциально ухудшать результаты лекарственной терапии, имеющей соответствующие терапевтические мишени. Однако проведенный сравнительный анализ позволил установить отсутствие какого-либо влияния патологических показателей углеводного и липидного обмена на активность ГК/ЭФ в отношении биохимических маркеров воспаления и фиброза. Возможно, это связано

с тем, что на стадии стеатогепатита, как неалкогольного, так и алкогольного, в патологическом процессе большую роль начинает играть воспаление, а метаболические нарушения отходят на второй план. Значит, воспаление может быть рассмотрено в качестве основной цели терапевтического воздействия у таких пациентов.

Интересной находкой стало то, что активность АЛТ и показатели NAFLD fibrosis score существенно более выражено снизились у лиц с нормальной массой. На сегодняшний день специфические подходы к лечению НАЖБП без ожирения не разработаны. Этим пациентам, как и при «классической» НАЖБП, рекомендуется модификация образа жизни; назначаются лекарственные средства, продемонстрировавшие эффективность у больных с ожирением [44]. Следовательно, вполне вероятно, что ГК/ЭФ может занять определенное место в терапии этих трудных для диагностики и лечения пациентов. При АБП зависимость выраженности эффекта ГК/ЭФ от величины индекса массы тела отсутствовала. Однако справедливо заметить, что сравнительная оценка эффективности в подгруппах пациентов с нормальной и избыточной массой тела исходно не входила в задачи исследований, поэтому соответствующие характеристики не были включены в критерии отбора и общее количество пациентов с нормальной массой тела оказалось незначительным — 20 человек, или 14,6% относительно пациентов с избыточной массой тела. В связи с этим полученные результаты следует рассматривать прежде всего как основание для проведения таких исследований в будущем, с выделением групп сравнения, различающихся по массе тела.

Было изучено влияние на эффективность ГК/ЭФ таких предикторов прогрессирования АБП, как возраст и пол. Первый никак не влиял на динамику биохимических показателей воспаления и фиброза. При этом были выявлены гендерные различия: у мужчин отмечена более значимая динамика АЛТ и АктиТеста. Нельзя исключить, что это обусловлено исходно более низкой активностью воспаления у женщин. В качестве одной из теоретических причин можно рассматривать меньшие дозы употреблявшегося алкоголя.

Объединенный анализ исследований «Гепард» и «Ягуар» дал основание для вывода, что соблюдение режима абстиненции (при АБП) и низкоуглеводной диеты (при НАЖБП) может быть результативным без медикаментозного сопровождения преимущественно у лиц с минимальными метаболическими изменениями. Вероятно, это является важным исходным условием достижения значимого противовоспалительного эффекта на фоне немедикаментозного лечения.

В свою очередь, эффективность ГК/ЭФ в отношении биохимической активности воспаления не зависела от наличия или отсутствия метаболических нарушений. Возможно, неалкогольный и/или алкогольный стеатогепатит

в сочетании с гиперлипидемией и/или гипергликемией могут быть показаниями для назначения ГК/ЭФ.

С учетом полиморбидности пациентов с НАЖБП и АБП и наличия у них метаболических нарушений важно отметить профиль безопасности ГК/ЭФ, который был оценен как благоприятный в обоих исследованиях.

Заключение

Таким образом, на основании обобщенного анализа результатов исследований «Гепард» и «Ягуар» можно сделать следующие выводы:

- ГК/ЭФ оказывает достоверное влияние на биохимическую активность воспаления как при НАЖБП, так и при АБП, а также может замедлять прогрессирование фиброза;
- ГК/ЭФ может быть эффективна у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела;
- ГК/ЭФ может быть эффективна при высокой активности алкогольного стеатогепатита (в качестве адъювантного средства);
- неалкогольный и/или алкогольный стеатогепатит в сочетании с гипергликемией и/или гиперлипидемией может быть рассмотрен в качестве показания для назначения ГК/ЭФ;
- ГК/ЭФ характеризуется благоприятным профилем безопасности при назначении пациентам с НАЖБП и АБП.

Исходя из полученных данных целесообразно планирование новых контролируемых исследований, в частности по применению ГК/ЭФ при НАЖБП без ожирения; у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом в качестве адъювантного агента; при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите, сочетанных с нарушениями липидного и углеводного обмена.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. И.В. Маев — разработка концепции исследования, редакция текста статьи; А.О. Буеверов — написание основного текста статьи; А.В. Волнухин — поисково-аналитическая работа, статистический анализ данных, участие в написании текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Toshikuni N, Tsuchishima M, Fukumura A, et al. Associations of Fatty Liver Disease with Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia: Comparison between Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:9127847. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/9127847>
2. Röss C., Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1664–1673. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1664>
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence and Outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
4. Ofosu A, Ramaia D, Reddy M. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(3):288–295. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0240>

5. Ивашкин В.Т., Дряпкина 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*. — 2015. — № 6. — С. 31–41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatient patients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(6):31–41. (In Russ.)]
6. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(3):209–219.
7. Сернов С.П., Лифшиц В.Б., Субботина В.Г., и др. Эпидемиология алкогольной болезни печени // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2009. — Т. 5 — № 4. — С. 564–568. [Sernov SP, Lifshits VB, Subbotina VG, et al. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(4):564–568. (In Russ.)]
8. Комова А.Г., Масляев М.В., Ивашкин В.Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2014. — № 5. — С. 3–8. [Komova AG, Mayevskaya MV, Ivashkin VT. The prevalence of diffuse liver diseases in Moscow. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2014;5:3–8. (In Russ.)]
9. Prado V, Caballeria J, Vargas V, et al. Alcoholic hepatitis: How far are and where are we going? *Ann Hepatol*. 2016;15(4):463–473.
10. Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res*. 2017;38(2):147–161.
11. Yu J, Marsh S, Hu J, et al. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2862173. doi: <http://doi.org/10.1155/2016/2862173>
12. Katsarou A, Moustakas H, Pyrina I, et al. Metabolic inflammation as an instigator of fibrosis during nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(17):1993–2011. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i17.1993>
13. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6549–6570. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6549>
14. Abenavoli L, Di Renzo L, Guzzi PH, et al. Non-alcoholic fatty liver disease severity, central fat mass and adiponectin: a close relationship. *Chujul Med*. 2015;88(4):489–493. doi: <https://doi.org/10.15386/cjmed-595>
15. Kartik J, Kohli A, Manch R, et al. Alcoholic Liver Disease High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma? *Clin Liver Dis*. 2016;20:563–580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.012>
16. Liangpunakul S, Puri P, Shah V, et al. Effects of Age, Sex, Body Weight, and Quantity of Alcohol. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(12):1831–1838.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.041>
17. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016;11(36):1563–1579. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.13185>
18. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Curr Hepatol Rep*. 2017;16(2):152–157. doi: <https://doi.org/10.1007/s11901-017-0343-0>
19. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Враг, способный стать другом // *Медицинский совет. Гастроэнтерология*. — 2018. — № 6. — С. 104–112. [Bueverov AO, Bogomolov PO. An enemy who can become a friend. *Medical advice. Gastroenterology*. 2018;6:104–112. (In Russ.)]
20. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2017. — Т. 27. — № 2. — С. 34–43. [Ivashkin VT, Bakulin IG, Bogomolov PO, et al. Results of a multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled post-registration (phase IV) clinical study “Gepard” (PHG-M2/P02-12), conducted to assess the efficacy and safety of a combined preparation of glycyrrhizic acid and essential phospholipids (Phosphogliv) in non-alcoholic fatty disease liver. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):34–43. (In Russ.)]
21. Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О., и др. Результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового пострегистрационного клинического исследования (IV фаза) по изучению эффективности и безопасности препарата Фосфоглив в терапии пациентов с алкогольной болезнью печени «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2017. — Т. 28. — № 3. — С. 57–68. [Bakulin IG, Bokhan NA, Bogomolov PO, et al. Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter post-marketing clinical study (phase IV) to study the efficacy and safety of Phosphogliv in the treatment of patients with alcoholic liver disease “Jaguar” (PHG-M2/P03-12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;3(28):57–68. (In Russ.)]
22. Двойрин В.В., Клименков А.А. *Методика контролируемых клинических испытаний*. — М.: Медицина, 1985. — 144 с. [Dvoirin VV, Klimenkov AA. *Methodology for controlled clinical trials*. Moscow: Medicine; 1985. 144 p. (In Russ.)]
23. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
24. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. Т. 185. — № 1. — С. 4–52. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021;185(1):4–52. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
25. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;49(1):97–105. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.22576>
26. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004;3(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-5926-3-8>
27. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремينا Е.Ю., и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Т. 174. — № 2. — С. 4–28. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Eremina EYu, et al. Alcoholic liver disease (ABD) in adults. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020; 174(2):4–28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28>
28. Hughes E, Hopkins LJ, Parker R. Survival from alcoholic hepatitis has not improved over time. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192393. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192393>
29. Takei H, Baba Y, Hisatsune A, et al. Glycyrrhizin inhibits interleukin-8 production and nuclear factor-kappaB activity in lung epithelial cells, but not through glucocorticoid receptors. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):460–468. doi: <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0072378>

30. Yoh T, Nakashima T, Sumida Y, et al. Effects of glycyrrhizin on glucocorticoid signaling pathway in hepatocytes. *Dig Dis Sci*. 2002;47(8):1775–1781. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1016492527927>
31. Sun X-P, Shi R-R, Yuan X-Q. Effect of glycyrrhizin on expression of TNF- α , IL-1 and IL-6 in adjuvant arthritis rat. *Heilongjiang Medicine and Pharmacy*. 2011 [Electronic resource]. Available from: https://cn.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-KXJY201101015.htm
32. Matsui S, Matsumoto H, Sonoda Y, et al. Glycyrrhizin and related compounds down-regulate production of inflammatory chemokines IL-8 and cotaxin 1 in a human lung fibroblast cell line. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(13):1633–1644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.07.023>
33. Yuan H, Ji W-S, Wu K-X, et al. Anti-inflammatory effect of Diammonium Glycyrrhizinate in a rat model of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(28):4578–4581. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i28.4578>
34. Raphael TJ, Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids ursolic acid and glycyrrhizic acid on the cell-mediated immune responses of metastatic tumor-bearing animals. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2008;30(2):243–255. doi: <https://doi.org/10.1080/08923970701675044>
35. Moro T, Shimoyama Y, Kushida M, et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type I collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis. *Life Sci*. 2008;83(15–16):531–539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.07.023>
36. Gao H-X, Shao S-H, Wang G-Q. Research progress of Radix Glycyrrhizae. *J Jingsangshan Med Coll*. 2004;5(11):8–11.
37. Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Samimi R. The efficacy of licorice root extract in decreasing transaminase activities in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2012;26(9):1381–1384. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.3728>
38. Chigurupati H, Auddy B, Biyani M, et al. Hepatoprotective Effects of a Proprietary Glycyrrhizin Product during Alcohol Consumption: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Phytother Res*. 2016;30(12):1943–1953. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.5699>
39. Wei M, Liang-Zhu Y, Li W, et al. Effects of Compound Glycyrrhizin on Liver Function in Patients with Alcoholic Liver Disease: a Meta-analysis. *China Pharmacy*. 2013;24(12). doi: <https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.22>
40. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2010. — № 3. — С. 3–11. [Vyuchnova ES, Maev IV, Babina SM. The effectiveness of essential phospholipids in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2010;3:3–11. (In Russ.)]
41. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Волюкшина В.М., и др. Опыт использования глицирризиновой кислоты в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2009. — Т. 19. — № 1. — С. 53–58. [Nikitin IG, Baykova IE, Volynkina VM, et al. Experience of using glycyrrhizic acid in the treatment of patients with alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;1:53–58. (In Russ.)]
42. Мехтиев С.Н. Перспективы комплексной терапии больных алкогольной болезнью печени с выраженными стадиями фиброза // *ЭФ. Гастроэнтерология*. — 2011. — № 2. — С. 15–22. [Mekhtiev SN. Prospects for complex therapy of patients with alcoholic liver disease with severe stages of fibrosis. *EF. Gastroenterologiya*. 2011;(2):15–22. (In Russ.)]
43. Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, et al. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *J Viral Hepat*. 2012;19(8):537–546. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x>
44. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — № 12. — С. 226–232. [Bueverov AO, Bogomolov PO. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: the problem to be solved. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(12):226–232. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912226-232>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Волюхин Артем Витальевич, д.м.н., [Artem V. Volnukhin, MD, PhD]; адрес: 119991, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4 [address: bld. 4, 11, Rossolimo str., 119991, Moscow, Russia]; e-mail: volnukhin81@gmail.com, SPIN-код: 2700-1986, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5113-2108>

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor V. Maev, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: igormaev@rambler.ru, SPIN-код: 1994-0933, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Буеверов Алексей Олегович, д.м.н., доцент [Alexey O. Bueverov, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: kafedra.mse@gmail.com, SPIN-код: 1299-0293

И.Н. Кондрахина¹, А.М. Затевалов², Е.Р. Гатиатулина³,
А.А. Никоноров¹, Д.Г. Дерябин¹, А.А. Кубанов¹

¹Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского, Москва, Российская Федерация

³Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Российская Федерация

Оценка эффективности персонализированной коррекции микроэлементного и витаминного статуса при консервативной терапии начальных стадий андрогенной алопеции у мужчин

Обоснование. Андрогенная алопеция (АА) у мужчин является наиболее распространенным вариантом патологической утраты волос, в возникновении и развитии которого принимают участие множественные микронутриентные нарушения. **Цель исследования** — с позиций доказательной медицины оценить эффективность персонализированной коррекции микронутриентной недостаточности у пациентов с начальными стадиями АА при проведении базовой консервативной терапии сосудорасширяющим лекарственным средством — миноксидилом. **Методы.** В экспериментальное проспективное клиническое исследование эффективности использования фармакологических форм микроэлементов и витаминов включены 48 мужчин с I–IV стадиями АА (по Norwood–Hamilton). Первичная диагностика относительной недостаточности микронутриентов выполнена методом «случай–контроль» путем сравнения лабораторных показателей пациентов с клинической картиной АА и группы сравнения из 25 здоровых добровольцев, на основании чего их базовая терапия 5%-м миноксидилом (местно) дополнялась 2-месячным персонализированным использованием фармакологических форм микроэлементов и витаминов (системно). В завершение исследования оценено соответствие между изменениями содержания отдельных микронутриентов в плазме крови и показателей трихограммы до и после проведения консервативной терапии. **Результаты.** Большинство (96%) обследованных пациентов с АА характеризовались относительной моно- или полинутриентной недостаточностью, персонализированная фармакологическая коррекция которой позволила восстановить содержание Se, Mg, Fe и витамина E до уровня группы сравнения, а также достичь статистически значимого повышения Zn, витамина D и фолиевой кислоты. На этом фоне взаимосвязи между изменением уровня микронутриентов и параметров трихограммы зафиксированы только для Se (уменьшение доли волос в фазе анагена: $r = -0,43$; $p = 0,037$; снижение плотности волос: $r = -0,45$; $p = 0,028$), а также фолиевой кислоты (увеличение доли волос в фазе анагена: $r = 0,41$; $p = 0,024$), дополняемых положительным эффектом витамина E на достигаемую плотность волосяного покрова. **Заключение.** Результаты исследования позволяют рекомендовать проведение персонализированной фармакологической коррекции относительной недостаточности фолиевой кислоты и витамина E, а также возможный отказ от аналогичного использования препаратов Se в схемах консервативной терапии начальных стадий АА у мужчин.

Ключевые слова: андрогенная алопеция, микроэлементы, витамины, персонализированная терапия

Для цитирования: Кондрахина И.Н., Затевалов А.М., Гатиатулина Е.Р., Никоноров А.А., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Оценка эффективности персонализированной коррекции микроэлементного и витаминного статуса при консервативной терапии начальных стадий андрогенной алопеции у мужчин. Вестник РАМН. 2021;76(6):604–611. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1617>

Обоснование

Андрогенная алопеция (АА) у мужчин (МКБ-10: L64) является наиболее распространенным типом прогрессирующего выпадения волос [1]. В возникновении и развитии данного заболевания принимают участие множественные генетические, гормональные, сосудистые и метаболические факторы [2], среди которых в последнее время значительное внимание привлекают нарушения микроэлементного и витаминного статуса. При этом, с одной стороны, доказана важная роль Fe, Zn, Se, витаминов A, D, E и фолиевой кислоты в обеспечении нормального роста волос и поддержании их структуры [3]. С другой стороны, накапливается все больше данных о том, что АА развивается на фоне снижения сывороточных концентраций Zn, Cu, Se, Mn и Mg [4]. При этом, по данным M. Bayer et al., регулярное употребление биологически активных добавок, а также местное при-

менение цинка, L-карнитина, биотина и др. снижало выпадение волос и увеличивало соотношение анаген/телоген [5]. Это также подтверждается положительным эффектом средиземноморской диеты, богатой свежими овощами и травами, а также морепродуктами с высоким содержанием эссенциальных микроэлементов на течение алопеции [6]. В литературном обзоре H.M. Almoallap et al. [7] делается вывод о том, что дефицит ряда микронутриентов должен рассматриваться как важный модифицирующий фактор, который оказывает существенное влияние на клиническую картину и прогрессирование АА. Роль данного фактора подтверждена и в нашем недавнем исследовании [8], демонстрирующем наибольшую значимость множественных относительных микронутриентных нарушений у лиц с низким уровнем генетического риска развития АА. Указанные обстоятельства определяют перспективу применения микронутриентов в схемах консервативного лечения АА, особенно на начальных

стадиях данного заболевания, при которых восстановление трофики волосяного фолликула может остановить процесс патологической утраты волос или даже повернуть его вспять.

Примером подобного подхода является использование биологически активной добавки, содержащей Zn, витамины и аминокислоты, регулярное употребление которой приводило к снижению скорости выпадения волос, а также к увеличению соотношения анаген/телоген [5]. В то же время ретроспективный перекрестный анализ, проведенный E.J. Cheung et al. [9], свидетельствует о достаточно противоречивых взаимосвязях между проводимой коррекцией микроэлементных и витаминных нарушений с динамикой потери волос. Авторы выявили снижение витамина D, цинка и ферритина, хотя уровни витамина B₁₂ и фолиевой кислоты были нормальными, при этом они рекомендуют, помимо употребления богатой дефицитными витаминами пищи, применение таких препаратов, как глюконат железа и цинка, с дополнительной проверкой через 3 мес. Положительный эффект топического применения миноксидила (2,4-пиримидинодиамин-6-(1-пиперидинил)-3-оксид) известен довольно давно [10], однако дополнение стандартной терапии определением и коррекцией уровней микроэлементов и витаминов конкретного пациента происходит не всегда. Чаше используют стандартные схемы применения фармакологических форм витаминов и микроэлементов независимо от текущего микронутриентного статуса [11].

Цель исследования — с позиций доказательной медицины оценить эффективность персонализированной фармакологической коррекции относительной микронутриентной недостаточности у пациентов с начальными

стадиями АА при проведении базовой консервативной терапии сосудорасширяющим лекарственным средством миноксидилом.

Методы

Дизайн исследования

Осуществлено проспективное клиническое исследование эффективности использования фармакологических форм микроэлементов и витаминов при проведении консервативной терапии пациентов с начальными стадиями АА (рис. 1). Первичная диагностика относительного дефицита микронутриентов выполнена методом «случай–контроль» путем сравнения лабораторных показателей пациентов с клинической картиной АА и группы здоровых добровольцев (группы сравнения). На основе полученных данных из пациентов с АА формировались подгруппы с нормальным содержанием определенного микронутриента и с его относительной недостаточностью, при выявлении которой проводилась персонализированная фармакологическая коррекция. В связи с тем что для большинства микронутриентов не установлены строгие границы нормы, а их относительная недостаточность оценивается путем сопоставления с группой сравнения, представленной здоровыми людьми того же пола и возраста, проживающими на той же территории, установление недостаточности микронутриентов и доли пациентов с недостаточностью проводилось с путем сравнения с внутрилабораторной нормой. При этом пороговое значение относительной недостаточности не превышало значения 25 перцентиля для этого показателя в группе сравнения. В качестве косвенного результата терапии

I.N. Kondrakhina¹, A.M. Zatevalov², E.R. Gatiatulina³, A.A. Nikonorov¹,
D.G. Deryabin¹, A.A. Kubanov¹

¹State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

²G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

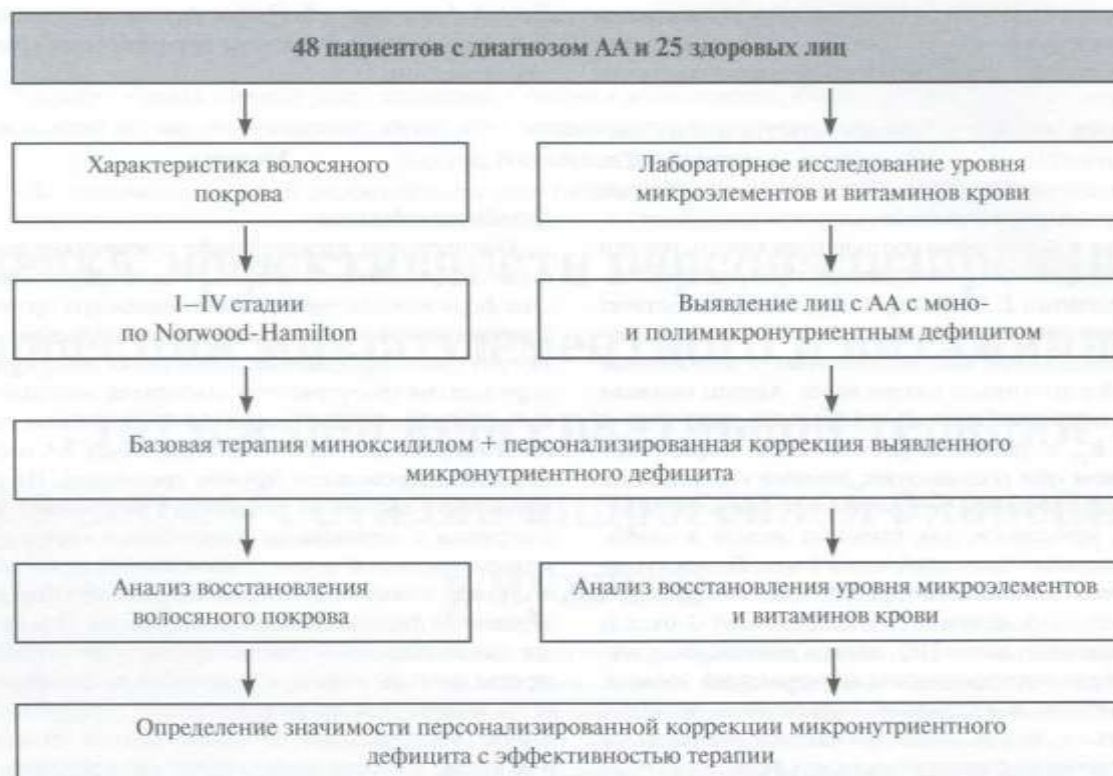
³All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russian Federation

Evaluation of the Effectiveness of Personalized Treatment of Trace Element and Vitamin Status in Men with Initial Stages of Androgenic Alopecia Treated with Conservative Therapy

Background. Androgenic alopecia (AGA) is the most common form of pathological hair loss with multiple micronutrient disorders involved in its occurrence and development. **Aim**—to evaluate the effectiveness of personalized treatment of micronutrient deficiencies in patients with early stages of AGA and conservative therapy using a vasodilator drug minoxidil based on evidence-based medicine. **Methods.** A total 48 patients with stages I–IV of AGA (according to the Norwood–Hamilton scale) were recruited to experimental prospective clinical study evaluating the effectiveness of pharmaceutical forms of trace elements and vitamins. The primary diagnosis of micronutrient deficiency was carried out by comparing laboratory parameters of patients with AGA and 25 healthy volunteers. After that, conservative treatment with 5% topical minoxidil in AGA patients was enriched with 2-month personalized systemic supplementation of pharmaceutical forms of trace elements and vitamins. At the end of the study, the correspondence between changes in trace elements and vitamins content in the plasma and the trichogram parameters before and after conservative therapy was assessed. **Results.** The majority (96%) of the examined patients with AGA were characterized by mono- or polynutrient deficiencies. Personalized correction made it possible to restore the content of Se, Mg, Fe and vitamin E to the baseline levels and to achieve a significant increase in Zn, vitamin D and folic acid plasma content. The relationship between changes in the level of micronutrients and trichogram parameters was recorded only for Se (decrease in anagen hairs: $r = -0.43$; $p = 0.037$; decrease in hair density: $r = -0.45$; $p = 0.028$) and folic acid (an increase in anagen hairs: $r = 0.41$; $p = 0.024$); the positive effect of vitamin E on hair density was also detected. **Conclusion.** The results of the study allow to recommend a personalized treatment of folic acid and vitamin E deficiencies, with possible refusal to use the Se-containing drugs in conservative therapy of patients with the early stages of AGA.

Keywords: androgenic alopecia, trace elements, vitamins, personalized therapy

For citation: Kondrakhina IN, Zatevalov AM, Gatiatulina ER, Nikonorov AA, Deryabin DG, Kubanov AA. Evaluation of the Effectiveness of Personalized Treatment of Trace Element and Vitamin Status in Men with Initial Stages of Androgenic Alopecia Treated with Conservative Therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):604–611. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1617>



606

Рис. 1. Дизайн исследования эффективности персонализированной коррекции микронутриентного статуса у пациентов с ранними стадиями андрогенной алопеции. АА — андрогенная алопеция

использовалась нормализация содержания микроэлементов или витамина в плазме крови. Прямым критерием эффективности являлось изменение (улучшение) инструментально регистрируемых параметров волосяного покрова. В завершение исследования оценивали соответствие между изменениями лабораторных показателей и показателей трихограммы до и после проведения консервативной терапии.

Критерии соответствия

Формирование основной группы проведено из состава пациентов, самостоятельно обратившихся за медицинской помощью в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (ГНЦДК) Минздрава России с жалобами на потерю волос, а основным критерием их включения в настоящее исследование являлось соответствие диагнозу «андрогенная алопеция» (МКБ-10: L64). Критериями не включения являлись иные формы алопеции, а также случаи утраты волос как осложнения другого (основного) заболевания.

Критериями включения в состав группы сравнения являлись нормальные показатели трихограммы волосистой части головы, а также отсутствие (на момент исследования) иных дерматологических заболеваний.

Все лица, включенные в состав групп, предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Условия проведения

Клиническое и инструментальное обследование пациентов с АА до и после окончания терапии выполнено в консультативно-диагностическом центре ГНЦДК. Содержание микроэлементов и витаминов в плазме крови — в лабораторном центре того же медицинского учреждения.

Описание медицинского вмешательства

У каждого участника основной группы (двукратно — до и после завершения терапии) и группы сравнения (однократно) в вакуумные пробирки Vacuette K3 с ЭДТА (GreinerBio-One, Австрия) были отобраны пробы венозной крови в объеме 5–10 мл, разделенные на клеточную и плазменную фракции при 3000 g в течение 10 мин в центрифуге Allegra X-14 (Beckman Coulter, США). Образцы плазмы крови передавались для лабораторного исследования, клеточная фракция утилизировалась.

Все пациенты с АА получали базовую терапию в виде 5%-го миноксидила наружно 2 раза в день. Персонализированная фармакологическая коррекция выявленной при первичном обследовании микроэлементной и/или витаминной относительной недостаточности осуществлялась в течение 2 мес доступными фармакологическими формами, содержащими: цинка сульфат 124 мг (1 табл. 2 раза в день, после еды); хелат меди 400 мг (1 табл. в день, после еды); селен 50 мкг (1 табл. 2 раза в день, после еды); железо III гидроксид полимальтозат 357 мг (1 табл. в день, после еды); магния оротатадигидрат 500 мг (1 табл. 2 раза в день, после еды); холекальциферол (витамин D₃) (по 5000 МЕ 1 раз в день); фолиевая кислота 5 мг (1 табл. в день, после еды); витамин E 400 мг (1 раз в день, после еды); витамин B₁₂ (1 мг в/м через день).

Исход исследования

Исход консервативной терапии АА оценивался косвенным (по изменению содержания микроэлементов и/или витаминов в плазме крови) и прямым (по изменению количественных характеристик волосяного покрова) критериям. Исходя из данных, полученных до и после терапии, рассчитаны изменения (Δ) анализируемых параметров, на основании чего проанализированы статисти-

ческие соответствия между Δ корректируемых микроэлементов и витаминов с Δ количественных характеристик трихограмм.

Методы регистрации исходов

Оценка количественных характеристик волосяного покрова проводилась на основе анализа трихограмм, полученных с использованием микрокамеры Aramo SG (Aram HUVIS Co. Ltd., Республика Корея) и обработанных профессиональной компьютерной диагностической программой Trichoscience PRO v. 1.4 [8].

Определение концентраций Mg, Ca, Zn, Cu, Se, Fe в плазме крови проводили с использованием прямых колориметрических тестов при помощи биохимического анализатора KONELAB 20XTi (Thermo Scientific, США) или атомно-абсорбционной спектроскопии, реализованной на платформе AA-7000 (Shimadzu, Япония). Для определения концентраций витаминов B₁₂, D (в форме 25(OH)-D₃), E и фолиевой кислоты использованы методы иммуноферментного и иммунолюминесцентного анализа, а также высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией [12].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол № 7 от 31 октября 2017 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины.

Статистический анализ

Анализ и визуализация полученных данных выполнены с использованием RStudiofor MacOS(версия 1.3.1056) и языка программирования R. Оценка распределения данных проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилкса и представлялась в виде медианы и значений 25 и 75 перцентилей (25–75). Для оценки достоверности различий между группами использовался критерий Краскела–Уоллиса с последующим апостериорным тестом Данна на множественность сравнений. Для оценки достоверности различий показателей трихограммы до и после лечения использовался критерий Уилкоксона для парных сравнений. Для расчета корреляционных связей применялся корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Постановка диагноза «андрогенная алопеция» (L64) осуществлялась в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), введенной в действие на территории Российской Федерации с 1 января 1999 г. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 170.

На момент первичного обследования возраст пациентов составлял от 18 до 55 лет (в среднем — $26,2 \pm 5,3$ года). Длительность заболевания варьировала от нескольких месяцев до 6 лет со средней продолжительностью $3,2 \pm 1,1$ года.

Анализ трихограмм пациентов с АА позволил выявить множественные изменения количественных характеристик волосяного покрова по сравнению с группой сравнения, что, в частности, проявлялось в снижении среднего диаметра волос на 30% ($p < 0,001$) в лобной и на 10% ($p < 0,001$) в затылочной областях. Констатировано уменьшение плотности волос в лобной области на 37% ($p < 0,001$), а в затылочной — на 21% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Доля волос в фазе анагена снижалась на 27% в лобной ($p < 0,001$) и на 10% в затылочной ($p < 0,001$) областях по сравнению с контролем, а в фазе телогена возрастала соответственно в 7,5 ($p < 0,001$) и 11 раз ($p < 0,001$) (табл. 1).

В целом по результатам проведенного клинического обследования I и II стадии АА (по классификации Norwood–Hamilton) диагностированы у 22 (46%) пациентов, III стадия — у 16 (33%), IV — у 10 (21%) пациентов.

Результаты лабораторного исследования свидетельствовали о наличии относительной моно- или полимикронутриентной недостаточности у 46 из 48 пациентов с АА (95,8%). Недостаточность Cu выявлена у 33 (68,8%) пациентов, Zn — у 28 (58,3%), Se — у 25 (52,1%), Mg — у 10 (20,8%), Fe — у 5 (10,4%) пациентов. Недостаточность Са не обнаруживалась. Наиболее выраженные нарушения витаминного статуса выявлены в отношении витамина D ($n = 32$; 66,7%) и фолиевой кислоты ($n = 30$; 62,5%), недостаточность витамина Е констатирована у 25 (52,1%) пациентов, а витамина B₁₂ — у 15 (31,3%).

Полученные данные использовались в качестве показаний для включения в схему консервативной терапии АА фармакологических форм микроэлементов и витаминов,

Таблица 1. Характеристика волосяного покрова до и после консервативной терапии пациентов с андрогенной алопецией

Зона	Параметр	Группа сравнения (n = 25)	Алопеция (n = 48)	
			До	После
Андроген-зависимая (лобная) область	Плотность волос, число волос на 1 см ²	298 (285–310)	188 (150–201)*	205 (170–220)*
	Число волос в фазе анагена, %	96 (93–99)	70 (60–80)*	80 (70–85)*
	Число волос в фазе телогена, %	4 (1–7)	30 (21–40)*	20 (15–30) #
	Диаметр волос, мкм	60 (58–61)	42 (39,5–44,5)*	48 (42,5–50)*
Андроген-независимая (затылочная) область	Плотность волос, число волос на 1 см ²	320 (315–350)	252 (207–264)*	260 (228–290)*
	Число волос в фазе анагена, %	99 (96–100)	89 (81–95)*	90,5(85,8–95)*
	Число волос в фазе телогена, %	1 (0–4)	11 (5–18,6)*	9,5 (5–14,2)*
	Диаметр волос, мкм	62 (61–63)	56 (54–58)*	57 (55–60)

* Различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Различия достоверны по сравнению с АА до лечения ($p < 0,05$).

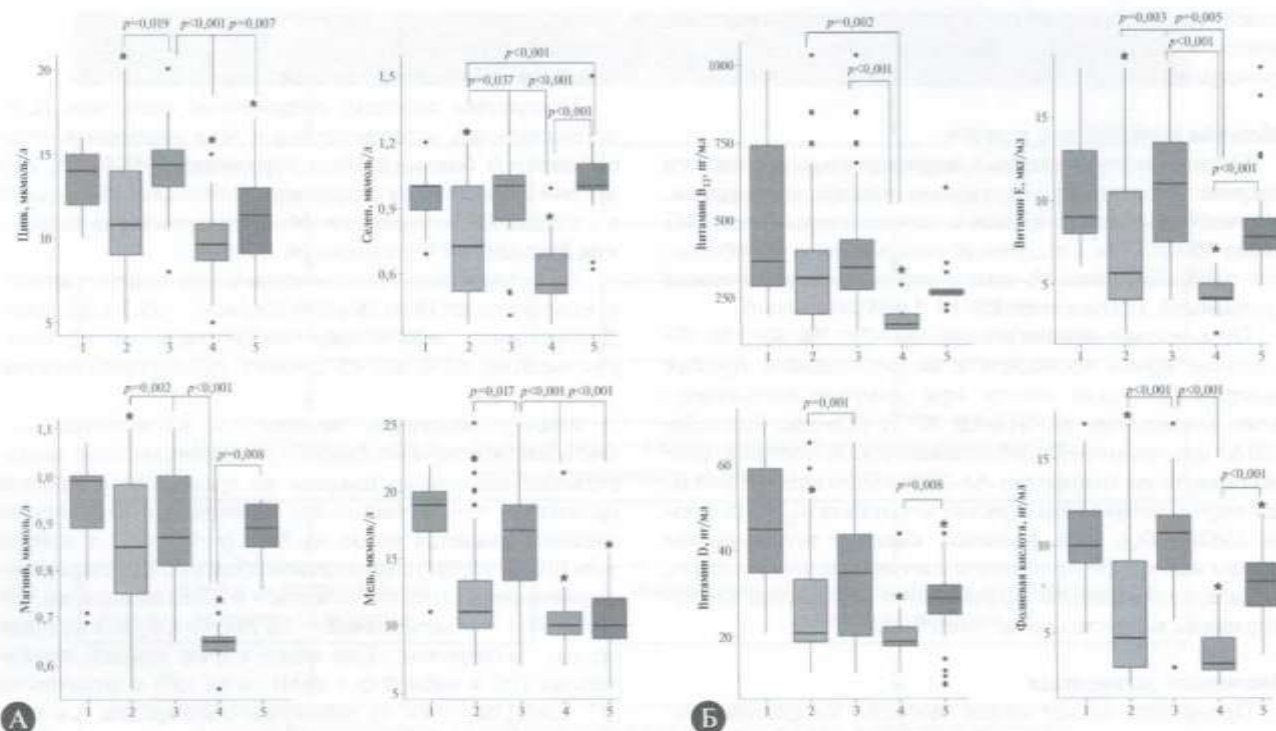


Рис. 2. Количественное содержание микроэлементов (А) и витаминов (Б) в плазме крови пациентов с АА и группы сравнения до и после проведения персонализированной коррекции выявленных микронутриентных изменений: 1 — группа сравнения; 2 — пациенты с АА (общая группа); 3 — пациенты с АА без признака дефицита определенного микронутриента; 4 — группа пациентов с АА с дефицитом определенного микронутриента до начала персонализированной терапии; 5 — группа пациентов с АА с дефицитом определенного микронутриента после завершения персонализированной терапии. Указаны статистически значимые различия (p) между подгруппами пациентов с АА; * — достоверность отличия от группы сравнения ($p < 0,05$).

направленных на персонализированную коррекцию выявленных относительных моно- и полимикронутриентных дефицитов.

Основные результаты исследования

Косвенным результатом 2-месячного применения фармакологических форм микроэлементов при проведении консервативной терапии АА стало статистически значимое повышение содержания в плазме крови Se (на 82% от исходного уровня; $p = 0,001$), Fe (на 78%; $p = 0,001$), Mg (на 31%; $p = 0,008$) и Zn (на 18,3%; $p = 0,001$). При этом уровень группы сравнения был достигнут в отношении Se, Fe и Mg (рис. 2, А). В то же время проведенная коррекция недостаточности Си не сопровождалась значимым изменением уровня названного микроэлемента в плазме крови.

Коррекция витаминного статуса также сопровождалась статистически значимым повышением содержания в плазме крови витаминов D, E и фолиевой кислоты (на 53; 89, 3 и 147% соответственно). При этом достичь уровня группы сравнения у пациентов с АА удалось только в отношении витамина E и B_{12} (рис. 2, Б). При этом, несмотря на 62%-е повышение уровня витаминов B_{12} после коррекции, оно было статистически незначимым.

Прямым результатом консервативной терапии пациентов с начальными (I–IV) стадиями АА явилось улучшение объективных характеристик волосяного покрова, наиболее выраженное в андроген-зависимой (лобной) области (см. табл. 1). Анализ трихограмм показал умеренное увеличение плотности волос на 8,3% в лобной и на 3% в затылочной областях, а также увеличение среднего диаметра волос на 12,5% в лобной области без существенного изменения данного параметра в затылочной.

Наиболее значимым являлось изменение доли волос, находящихся на разных стадиях развития волосяного фолликула. В лобной области количество волос в фазе анагена оказалось на 12,5% ($p = 0,017$) выше, а доля волос в фазе телогена понизилось на 34% ($p = 0,017$), что, однако, не позволило достичь уровня группы сравнения и продолжало достоверно отличаться от нее. В затылочной области достоверной разницы в количестве волос на стадиях анаген/телоген до и после лечения не зафиксировано.

Сопоставление различий (Δ) содержания анализируемых микронутриентов в плазме крови пациентов с АА до и после завершения персонализированной консервативной терапии и достигнутых у них количественных изменений трихограмм позволило установить существование единичных существенных, статистически значимых взаимосвязей (рис. 3). Наиболее выраженный вклад в восстановление волосяного покрова вносило повышение уровня фолиевой кислоты: (Δ) данного витамина в плазме крови положительно коррелировала с увеличением доли волос в фазе анагена ($r = 0,41$; $p = 0,024$). Другой положительный коэффициент корреляции связывал (Δ) витамина E с достигаемым увеличением плотности волос ($r = 0,37$), достоверность которого находилась возле порога статистической значимости ($p = 0,073$). На этом фоне обращала на себя внимание статистически значимая отрицательная корреляция между (Δ) Se и изменением доли волос в фазе анагена ($r = -0,43$; $p = 0,037$), сопровождаемая существованием отрицательной корреляции ($r = -0,45$; $p = 0,028$) между (Δ) Se и изменением плотности волос, что в совокупности характеризовало терапевтический эффект от применения названного микроэлемента как негативный.

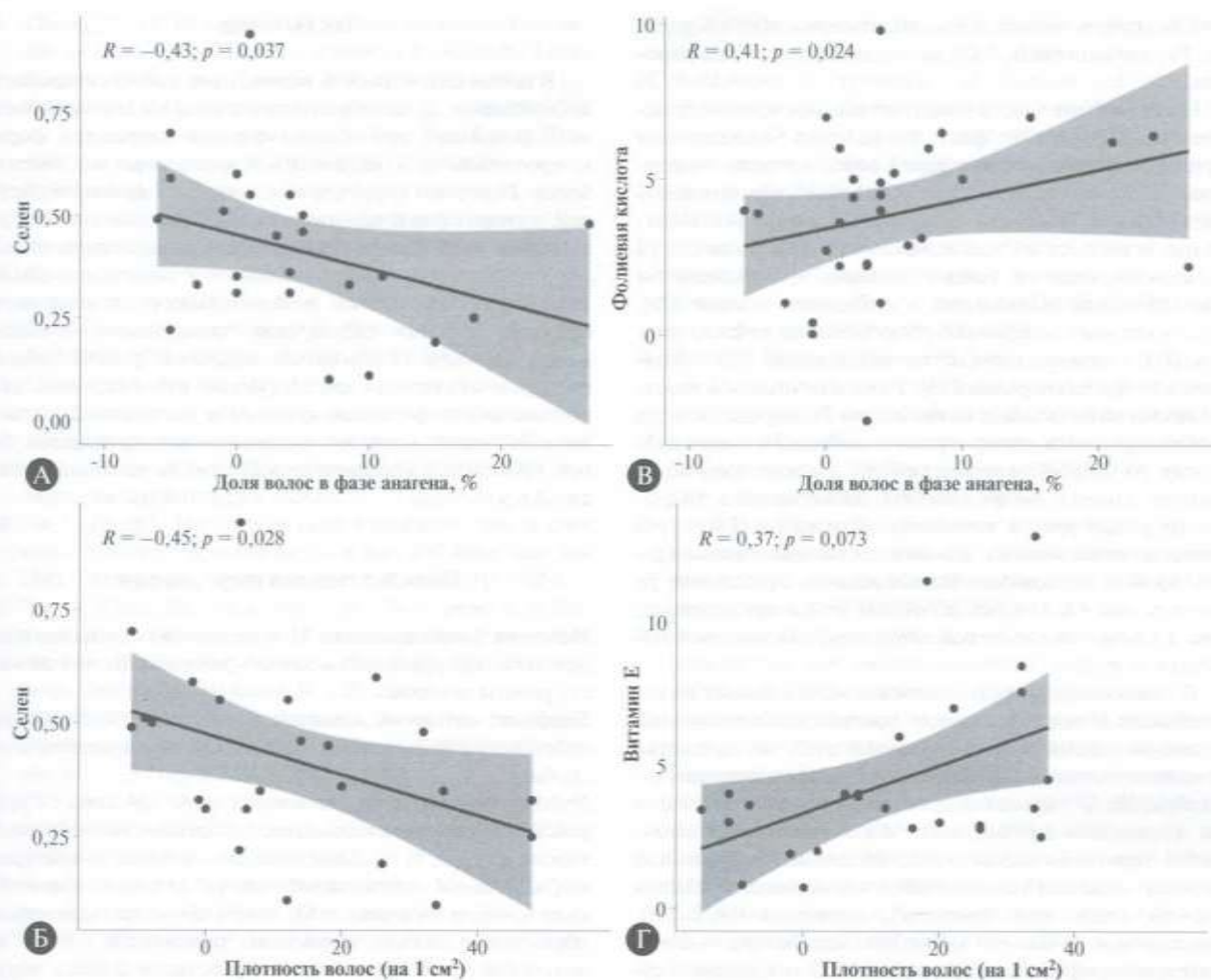


Рис. 3. Корреляционные зависимости, связывающие изменения доли волос в фазе анагена (А, В) и плотности волос (Б, Г) после проведения персонализированной консервативной терапии АА с достигнутым повышением содержания в плазме крови фолиевой кислоты (В), витамина Е (Г) и Se (А, Б)

Обсуждение

Абсолютная или относительная недостаточность микронутриентов (микроэлементов и витаминов), играющих важную роль в обмене веществ и энергии, в настоящее время рассматривается в качестве важного элемента патогенеза широкого круга заболеваний. Нарушения микронутриентного статуса выявляются при метаболическом синдроме [13], психологическом стрессе [14], а также следующей за ним депрессии [15]. Накапливается информация и о роли данного фактора в патогенезе АА [4, 7, 16, 17], что подтверждается нашими данными о наличии множественной моно- и полимикронутриентной относительной недостаточности у пациентов с начальными стадиями данного заболевания.

В настоящем исследовании с позиций доказательной медицины изучена возможность персонализированной фармакологической коррекции выявляемой относительной недостаточности микроэлементов (Mg, Zn, Cu, Se, Fe) и витаминов (B₁₂, D, E, фолиевой кислоты) у пациентов с АА, а также значимость восстановления содержания отдельных микронутриентов в успешности консервативной терапии данного заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о том, что системное применение фармакологических форм микроэлементов в большинстве случаев позволяет ликвидиро-

вать соответствующую относительную недостаточность (Se, Mg и Fe), однако в отношении некоторых из них процесс восстановления идет недостаточно активно (Zn) или оказывается неэффективным (Cu). При этом, учитывая важную роль Zn в прогнозе эффективности консервативной терапии АА [18], а также важную роль Cu в возникновении и развитии данного заболевания [19], относительный неуспех проведенной коррекции требует модификации используемого подхода, в том числе путем увеличения дозировок и сроков использования соответствующих фармакологических форм микроэлементов. Проведенная коррекция также в значительной степени позволила восстановить витаминный статус пациентов с АА с достижением уровня группы сравнения по содержанию витамина Е и существенным прогрессом по содержанию витамина D и фолиевой кислоты. В свою очередь, наименее выраженные изменения зафиксированы в отношении витамина B₁₂, содержание которого оставалось в коридоре исходных значений.

Несмотря на общий положительный косвенный результат персонализированной терапии, заключающийся в существенном повышении или нормализации содержания большинства микроэлементов и витаминов в плазме крови пациентов с АА, их связь с изменением инструментально регистрируемых параметров волоса-

ного покрова в значительном числе случаев (для Mg, Zn, Cu, Fe, витаминов B₁₂, D) не удалось продемонстрировать.

На этом фоне важным результатом проведенного исследования явился тот факт, что прирост Se оказывался отрицательно связанным с долей волос в стадии анагена и достигаемой в процессе консервативной терапии плотностью волос. Тем самым полученные данные возвращают нас к вопросу об эссенциальности или токсичности Se, являющегося не только сильным антиоксидантом и модулятором углеводного и липидного обмена [20], но в некоторых дозировках утяжеляющего течение диабета [21], сердечно-сосудистых заболеваний [22] и процессов нейродегенерации [23]. Если же учитывать узость диапазона оптимального потребления Se, определяющего U-образную связь его присутствия в биологических субстратах со здоровьем человека [24], а также возможное влияние данного микроэлемента на активность андрогенных рецепторов и выработку андрогенов [25], совокупность накопленных данных заставляет рекомендовать крайне осторожное использование препаратов Se при терапии АА (вплоть до отказа от их применения), даже в случае диагностированной микроэлементной недостаточности.

В свою очередь, существование объективных положительных корреляций между восстановлением уровня фолиевой кислоты (и в меньшей степени витамина E) с позитивными изменениями трихологических характеристик у пациентов с АА является обоснованием для коррекции прежде всего названной недостаточности. При этом достаточное потребление фолиевой кислоты — важное условие общей нормализации обмена веществ, клеточного гомеостаза и синтеза ДНК [22], дополняемое ролью его активного метаболита — 5-метилтетрагидрофолата в продукции NO и удалении супероксидных радикалов, что в совокупности улучшает кровоснабжение и кислородное обеспечение интенсивно функционирующих тканей [26], в том числе волосяного фолликула. Позитивный клинический эффект от коррекции относительной недостаточности витамина E может быть объяснен его участием в защите клеток от свободно-радикального повреждения [27, 28], а его важная роль в патогенезе АА — хорошо документированный факт [29].

Заключение

В целом совокупность полученных данных открывает дискуссию о целесообразности сложившейся практики массированного применения фармакологических форм микроэлементов и витаминов в трихологии и косметологии. При этом корректный подход к назначению соответствующих фармакологических форм должен не исчерпываться выявлением определенной микронутриентной недостаточности, а базироваться на объективных доказательствах достижения положительного клинического эффекта. Частным результатом проведенного исследования является обоснование подобных рекомендаций по персонализированной коррекции относительной недостаточности фолиевой кислоты и витамина E, а также возможный отказ от использования препаратов Se при проведении консервативной терапии начальных стадий АА у мужчин.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. Участие авторов: А.А. Кубанов — разработка дизайна исследования, одобрение окончательной версии статьи; И.Н. Кондрахина — анализ литературы, формирование групп пациентов, регистрация клинических исходов терапии; А.М. Затевалов — статистическая обработка и анализ полученных результатов; Е.Р. Гатиатулина — статистическая обработка и анализ полученных результатов, внесение корректив в текст статьи; А.А. Никоноров — анализ литературы, интерпретация полученных данных, корректорская правка текста статьи; Д.Г. Дерябин — интерпретация полученных данных, подготовка текста статьи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

Выражение признательности. Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам и здоровым добровольцам, принявшим участие в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yap CX, Sidorenko J, Wu Y, et al. Dissection of genetic variation and evidence for pleiotropy in male pattern baldness. *Nat Commun*. 2018;9(1):5407. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07862-y>
2. Heilmann-Heimbach S, Hochfeld LM, Henne SK, Nöthen MM. Hormonal regulation in male androgenetic alopecia—Sex hormones and beyond: Evidence from recent genetic studies. *Exp Dermatol*. 2020;29(9):818–827. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14130>
3. Guo EL, Katta R. Diet and hair loss: Effects of nutrient deficiency and supplement use. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.5826/dpc.0701a01>
4. Iyanda AA. Serum elements status of androgenetic alopecia subjects exposed to cigarette smoke or alcohol. *Journal of Emerging Trends in Engineering and Applied Sciences*. 2012;3(4):702–707.
5. Bayer M, Gahrtz M, Voss W, et al. The Effect of a Food Supplement and a Hair Lotion on the Progression of Androgenetic Alopecia. *J Cosmet Dermatol Sci Appl*. 2019;9(4):292–304. doi: <https://doi.org/10.4236/jcdsa.2019.94026>
6. Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil T, et al. Mediterranean diet: Fresh herbs and fresh vegetables decrease the risk of androgenetic alopecia in males. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(1):71–76. doi: <https://doi.org/10.1007/s00403-017-1799-z>
7. Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, et al. The role of vitamins and minerals in hair loss: A review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(1):51–70. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0278-6>
8. Кондрахина И.Н., Вербенко Д.А., Затевалов А.М., и др. Значение генетических и негенетических факторов в возникновении и развитии андрогенной алопеции у мужчин: многопараметрический анализ // *Вестник РАМН*. — 2019. — Т. 74. — № 3. — С. 167–175. [Kondrakhina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, et al. The value of genetic and non-genetic factors in the occurrence and development of androgenetic alopecia in men: multifactor analysis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(3):167–175. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1141>

9. Cheung EJ, Sink JR, English JJ. Vitamin and Mineral Deficiencies in Patients with Telogen Effluvium: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(10):1235–1237.
10. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: A review. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2777–2786. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S2149072019>
11. Rajendrasingh RR. Nutritional correction for hair loss, thinning of hair, and achieving new hair regrowth. In: *Practical Aspects of Hair Transplantation in Asians*. Tokyo: Springer; 2018. P. 667–685.
12. Kondrakhina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, et al. A Cross-sectional Study of Plasma Trace Elements and Vitamins Content in Androgenetic Alopecia in Men. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(9):3232–3241. doi: [10.1007/s12011-020-02468-2](https://doi.org/10.1007/s12011-020-02468-2)
13. Nimrouzi M, Ruyvaran M, Zamani A, et al. Oil and extract of safflower seed improve fructose induced metabolic syndrome through modulating the homeostasis of trace elements, TNF- α and fatty acids metabolism. *J Ethnopharmacol*. 2020;254:112721. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112721>
14. Tao L, Zheng Y, Shen Z, et al. Psychological stress-induced lower serum zinc and zinc redistribution in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2013;155:65–71. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9762-0>
15. Xu L, Zhang Sh, Chen Wei et al. Trace elements differences in the depression sensitive and resilient rat models. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;529(2):204–209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.228>
16. Kil MS, Kim CW, Kim SS. Analysis of Serum Zinc and Copper Concentrations in Hair Loss. *Ann Dermatol*. 2013;25(4):405–409. doi: <https://doi.org/10.5021/ad.2013.25.4.405>
17. El-Esawy FM, Hussein MS, Mansour AL. Serum Biotin and Zinc in Male Androgenetic Alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18:1546–1549. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.12865>
18. Kondrakhina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, et al. Plasma Zinc Levels in Males with Androgenetic Alopecia as Possible Predictors of the Subsequent Conservative Therapy's Effectiveness. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):336. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050336>
19. Skalnaya MG. Copper deficiency a new reason of androgenetic alopecia? In: Atroschi F. (ed.). *Pharmacology and nutritional intervention in the treatment of disease*. Ch. 17. Bookson Demand; 2014. P. 337–348. doi: <https://doi.org/10.5772/58416>
20. Steinbrenner H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1538–1547. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.016>
21. Zhou JC, Zhou J, Su L, et al. Selenium and diabetes. In: *Selenium*. Michalke B. (ed.). Springer: Cham, Switzerland; 2018. P. 317–344.
22. Vinceti M, Mandrioli J, Borella P, et al. Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicol Lett*. 2014;230(2):295–303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.11.016>
23. Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):789–810. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0422-8>
24. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: A complex relationship. *Hormones (Athens)*. 2020;19(1):9–14. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00125-5>
25. Minutoli L, Bitto A, Squadrito F, et al. Serenoa Repens, lycopene and selenium: a triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia. *Curr Med Chem*. 2013;20(10):1306–1312. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867311320100007>
26. Staniewicz AE, Kenney WL. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev*. 2017;75(1):61–70. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw053>
27. Nesari A, Taghi Mansouri M, Javad Khodayer M, et al. Preadministration of high-dose alpha-tocopherol improved memory impairment and mitochondrial dysfunction induced by proteasome inhibition in rat hippocampus. *Nutr Neurosci*. 2021;24(2):119–129. doi: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1601888>
28. Sadiq M, Akram NA, Ashraf M, et al. Alpha-Tocopherol-Induced Regulation of Growth and Metabolism in Plants under Non-Stress and Stress Conditions. *J Plant Growth Regul*. 2019;38:1325–1340. doi: <https://doi.org/10.1007/s00344-019-09936-7>
29. Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, et al. Oxidative Stress-Associated Senescence in Dermal Papilla Cells of Men with Androgenetic Alopecia. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1244–1252. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.28>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кондрахина Ирина Никифоровна, к.м.н. [Irina N. Kondrakhina, MD, PhD]; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3с6, Korolenko str., 107076, Moscow, Russia]; e-mail: kondrakhina77@gmail.com, SPIN-код: 8721-9424, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>

Затевалов Александр Михайлович, д.б.н. [Alexander M. Zatevalov, PhD in Biology]; e-mail: zatevalov@mail.ru, SPIN-код: 3718-6127, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1460-4361>

Гатиатулина Евгения Рамильевна, к.м.н. [Eugenia R. Gatiatulina, MD, PhD]; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com, SPIN-код: 5392-5170, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>

Никоноров Александр Александрович, д.м.н., профессор [Alexandr A. Nikonorov, MD, PhD, Professor]; e-mail: nikonorov_all@mail.ru, SPIN-код: 3859-7081, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>

Дерябин Дмитрий Геннадьевич, д.м.н., профессор [Dmitry G. Deryabin, MD, PhD, Professor]; e-mail: dgderyabin@yandex.ru, SPIN-код: 8243-2537, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Alexey A. Kubanov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: kubanov@list.ru, SPIN-код: 8771-4990, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

В.И. Стародубов, В.С. Ступак,
Е.М. Манюшкина, И.М. Сон

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

Тенденции заболеваемости и больничной летальности от новообразований до и во время новой коронавирусной инфекции COVID-19

Обоснование. С учетом особой медико-социальной значимости онкологических заболеваний, а также принимая во внимание, что пациенты, страдающие новообразованиями, относятся к группе риска развития осложнений коронавирусной инфекции, представляется актуальным изучение влияния пандемии COVID-19 на уровень показателей заболеваемости и больничной летальности пациентов с новообразованиями. **Цель исследования** — изучить тенденции заболеваемости и больничной летальности вследствие новообразований в Российской Федерации (РФ) до и во время пандемии COVID-19. **Методы.** Показатели первичной и общей заболеваемости, больничной летальности от новообразований взрослого населения рассчитывались на основании данных федерального статистического наблюдения, содержащихся в отчетных формах № 12 и № 14 всех субъектов РФ за 2015–2020 гг. **Результаты.** В течение периода с 2015 по 2019 г. в РФ был отмечен рост общей (на 14,8%) и первичной (на 4,8%) заболеваемости новообразованиями. В 2020 г. по сравнению с 2019-м, наоборот, показатели общей (на 5,0%) и первичной (на 17,4%) заболеваемости новообразованиями снизились. Больничная летальность вследствие новообразований в течение 2015–2019 гг. также росла, всего она увеличилась на 19,2%, за один год (2020 г.) больничная летальность возросла на 6,6%. Аналогичная ситуация сложилась во всех федеральных округах и большинстве субъектов РФ. **Заключение.** Убыль показателей заболеваемости новообразованиями в 2020 г. при предыдущем непрерывном росте их отражает сложную ситуацию, сложившуюся во время пандемии новой коронавирусной инфекции в российском здравоохранении. Рост больничной летальности от новообразований свидетельствует о более тяжелом течении коронавирусной инфекции у взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями и более частым развитием у них фатальных осложнений.

Ключевые слова: общая заболеваемость, впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость, больничная летальность, новая коронавирусная инфекция, новообразования

Для цитирования: Стародубов В.И., Ступак В.С., Манюшкина Е.М., Сон И.М. Тенденции заболеваемости и больничной летальности от новообразований до и во время новой коронавирусной инфекции COVID-19. Вестник РАМН. 2021;76(6):612–621. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1648>

V.I. Starodubov, V.S. Stupak, E.M. Manoshkina, I.M. Son

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

Trends in Morbidity and Hospital Lethality from Neoplasms before and during the New Coronavirus Infection COVID-19

Background. Taking into account the special medical and social significance of oncological diseases, as well as taking into account that patients suffering from neoplasms are a special risk group for developing complications of coronavirus infection, it seems relevant to study the impact of the COVID-19 pandemic on the level of morbidity and hospital lethality of patients with neoplasms. **Aims** — to study the trends of morbidity and hospital lethality due to neoplasms in the Russian Federation before and during the pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. **Methods.** The indicators of primary and general morbidity, hospital lethality from neoplasms of the adult population were calculated on the basis of federal statistical observation data contained in reporting forms No. 12 and No. 14 of all subjects of the Russian Federation for 2015–2020. **Results.** During the period from 2015 to 2019, an increase in the general (by 14.8%) and primary (by 4.8%) incidence of neoplasms was noted in the Russian Federation. In 2020, compared with 2019, on the contrary, the indicators of general (by 5.0%) and primary (by 17.4%) incidence of neoplasms decreased. Hospital lethality due to neoplasms also increased during 2015–2019, in total it increased by 19.2%, in one year (2020) hospital lethality increased by 6.6%. A similar situation has developed in all federal districts and most regions of the country. **Conclusions.** The decline in the incidence of neoplasms in 2020, with their previous continuous growth, reflects the difficult situation that has developed during the pandemic of a new coronavirus infection in the healthcare of the Russian Federation. The increase in hospital lethality from neoplasms indicates a more severe course of coronavirus infection in adult patients with malignant neoplasms and a more frequent development of fatal complications in them.

Keywords: general morbidity, registered morbidity for the first time in life, hospital lethality, new coronavirus infection, neoplasms

For citation: Starodubov VI, Stupak VS, Manoshkina EM, Son IM. Trends in Morbidity and Hospital Lethality from Neoplasms before and during the New Coronavirus Infection COVID-19. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(6):612–621. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1648>

Обоснование

В Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, наблюдается устойчивая тенденция роста онкологической заболеваемости [1]. Онкологические заболевания представляют одну из сложнейших медико-социальных проблем вследствие высокого уровня распространенности, инвалидизации, летальности и значительных экономических потерь [2]. Ежегодный темп прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями во всем мире составляет около 2%, что выше темпов роста численности мирового населения на 0,3–0,5% [3, 4]. В РФ растет число пациентов с новообразованиями (преимущественно злокачественными), как впервые выявленных, так и состоящих на диспансерном учете [2, 5]. Злокачественные новообразования в структуре смертности населения РФ занимают второе место после болезней системы кровообращения [5]. Устойчивые тенденции роста заболеваемости новообразованиями в РФ в последние десятилетия требуют принятия мер, направленных на раннее выявление факторов риска их развития и ранних форм заболеваний, первичную и вторичную профилактику и своевременную реабилитацию для предотвращения инвалидизации и преждевременной смертности населения. Сложившаяся ситуация стала причиной того, что одним из приоритетных направлений государственной политики России в последнее десятилетие становится борьба с онкологическими заболеваниями [6].

Достижение прогностических показателей заболеваемости и смертности от новообразований требует комплексного подхода к решению проблем, а также целенаправленных и скоординированных действий по профилактике, раннему выявлению и эффективному лечению новообразований с использованием новых технологий [7]. В соответствии с Указом Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204, к 2024 г. планируется достичь снижения уровня смертности от новообразований до 185,0 на 100 тыс. населения [8]. Цель достижения целевых показателей определена также в федеральном проекте «Борьба с онкологическими заболеваниями» [9].

Пациенты, страдающие злокачественными новообразованиями, более восприимчивы к инфекциям вследствие системного иммуносупрессивного состояния, вызванного воздействием опухоли на организм и непосредственного влияния противоопухолевой терапии. Так, при метаболизме опухоли в организме образуются цитокины, хемокины и другие вещества, оказывающие иммуносупрессивное воздействие, а под действием химиотерапии иммуносупрессивному влиянию подвергаются и лейкоциты, что приводит к нейтро- и лимфопении, а в результате — к повышению риска инфекционных осложнений [10].

С момента возникновения пандемии коронавирусной инфекции проводится анализ данных по выявлению группы риска пациентов, подверженных высокой степени инфицированности и развитию осложнений. По данным исследования OpenSAFELY, злокачественные новообразования относятся к группе риска с повышенной смертностью от осложнений COVID-19 наряду с другими хроническими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые, сахарный диабет, ожирение и заболевания легких [11].

С учетом особой медико-социальной значимости онкологических заболеваний, а также принимая во внимание, что пациенты, страдающие новообразованиями, составляют особую группу риска для осложненного те-

чения коронавирусной инфекции, представляет большой научный и практический интерес изучение основных тенденций и особенностей новообразований до и во время пандемии COVID-19.

Цель исследования — изучить тенденции заболеваемости и больничной летальности вследствие новообразований в Российской Федерации до и во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Методы

Дизайн исследования

В качестве материалов использовались статистические сборники «Заболеваемость взрослого населения Российской Федерации» Минздрава России, Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России за 2015–2019 гг. [12–17]. Основой для расчета показателей первичной и общей заболеваемости (на 100 тыс. взрослого населения) являются годовые формы федерального статистического наблюдения (ФСН) № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», предоставляемые субъектами РФ. Соответствующие показатели за 2020 г. рассчитывались непосредственно авторами на основании формы ФСН № 12. Показатель больничной летальности от новообразований рассчитывался на основании годовых статистических отчетов субъектов РФ по форме ФСН № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» за 2015–2020 гг.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Проведенное исследование является сплошным статистическим наблюдением, т.е. использовались данные по всем 85 субъектам РФ, 8 федеральным округам (ФО) и Российской Федерации в целом.

Методы статистического анализа данных. Проведен анализ прироста (убыли) показателей по двум временным периодам — 2015–2019 и 2019–2020 гг. Для обработки полученных результатов использовалась лицензионная программа Microsoft Office Excel 2016.

Результаты

Основные результаты исследования

В первую очередь была изучена зарегистрированная в 2019 г. общая заболеваемость новообразованиями взрослого населения в целом в России, а также в ФО и субъектах РФ.

Зарегистрированная общая заболеваемость новообразованиями взрослого населения России в 2019 г. составила 6179,7 случая на 100 тыс. (табл. 1). В 5 ФО (Южном, Центральном, Уральском, Дальневосточном и Северо-Кавказском) данный показатель был ниже, а в 3 (Сибирском, Приволжском и Северо-Западном) — выше среднероссийского уровня. Максимальные значения показателя были отмечены в Северо-Западном (7001,2), минимальные — в Северо-Кавказском (3666,1) округе. Разница между максимальным и минимальным

Таблица 1. Зарегистрированная общая заболеваемость новообразованиями в Российской Федерации и федеральных округах в 2015–2019 гг. и темпы ее прироста (убыли), на 100 тыс. взрослого населения

Территориальная единица	Год					Темпы прироста/убыли, % 2019 к 2015 г.
	2015	2016	2017	2018	2019	
Российская Федерация	5385,5	5656,5	5883,0	6035,4	6179,7	14,75
В том числе федеральные округа:						
Центральный	5015,8	5347,6	5568,0	5742,4	6039,6	20,41
Северо-Западный	5936,8	6283,5	6426,0	6912,1	7001,2	17,93
Южный	5114,7	5671,9	6138,9	6237,4	6143,4	20,11
Северо-Кавказский	3259,6	3732,0	3827,4	3735,8	3666,1	12,47
Приволжский	6051,8	6131,0	6306,9	6436,5	6681,3	10,40
Уральский	5356,2	5471,2	5764,8	6010,6	6023,4	12,46
Сибирский	5820,2	5975,1	6210,2	6338,3	6388,4	9,76
Дальневосточный	4509,0	4938,3	4958,4	5130,0	5383,3	19,39

значениями показателя общей заболеваемости в ФО составила 1,9 раза.

Показатель общей заболеваемости новообразованиями в 2019 г. был ниже среднероссийского уровня в 43 (50,6%) субъектах РФ, а выше — в 42 (49,4%). В 6 субъектах РФ — республиках Ингушетия (1783,8), Чечня (2439,3), Дагестан (3089,1), Тыва (3150,5), Карачаево-Черкесия (3180,7), Кабардино-Балкария (3562,8) — отмечены минимальные значения показателя, а в Алтайском крае (9212,0), республиках Карелия (8869,4) и Коми (8422,6), Самарской области (7930,7), г. Санкт-Петербурге (7813,4) и Мурманской области (7643,4) — максимальные. Разница между максимальным и минимальным значениями показателя общей заболеваемости в субъектах РФ составила 5,2 раза.

Анализ динамики показателя общей зарегистрированной заболеваемости новообразованиями в РФ в целом в течение периода с 2015 по 2019 г. показал его рост на 14,8% — с 5385,5 в 2015 г. до 6179,7 в 2019-м (см. табл. 1).

В течение периода исследования во всех ФО отмечен рост общей заболеваемости новообразованиями: максимальные темпы роста, превышающие среднероссийское значение, были зарегистрированы в Северо-Западном (на 17,9%), Дальневосточном (на 19,4%), Южном (на 20,1%) и Центральном (на 20,4%) округах. В 4 ФО темпы роста показателя были ниже, чем в целом по РФ: минимальный

рост общей заболеваемости выявлен в Сибирском округе (на 9,8%), в оставшихся 3 ФО рост показателя составил 10,4–12,5%.

Детальный анализ динамики показателя общей зарегистрированной заболеваемости в субъектах РФ свидетельствует, что за период исследования лишь в 9 субъектах РФ (10,6%) отмечена убыль показателя. Максимальная убыль заболеваемости выявлена в Карачаево-Черкесской Республике (–29,5%), г. Севастополе (–14,5%) и Мурманской области (–13,5%). В подавляющем большинстве (в 76, что составляет 89,41%) субъектов РФ отмечен рост показателя разной степени выраженности — от 0,1% в Самарской области до 58,9% в Республике Тыва. Максимальный рост показателя выявлен в Республике Тыва (+58,9%), г. Москве (+44,1%), Ивановской (+43,2%), Калужской (+34,0%), Курганской (+32,4%) и Рязанской (+31,5%) областях.

Зарегистрированная общая заболеваемость взрослого населения новообразованиями в 2020 г. в РФ в целом составила 5868,4 случая на 100 тыс. соответствующего населения (табл. 2). В 4 ФО (Северо-Кавказском, Дальневосточном, Южном и Уральском) данный показатель был ниже среднероссийского, а в других 4 округах (Центральном, Сибирском, Приволжском и Северо-Западном) — выше. Как и в предыдущем году, в 2020-м максимальное значение отмечено в Северо-Западном (6408,2), минимальное — в Северо-Кавказском (3648,0)

Таблица 2. Зарегистрированная общая заболеваемость новообразованиями в Российской Федерации и федеральных округах в 2019–2020 гг. и темпы ее прироста (убыли), на 100 тыс. взрослого населения

Территориальная единица	Год		Темп прироста/убыли, % 2020 к 2019 г.
	2019	2020	
Российская Федерация	6179,7	5868,4	–5,0
В том числе федеральные округа:			
Центральный	6039,6	5880,1	–2,6
Северо-Западный	7001,2	6408,2	–8,5
Южный	6143,4	5787,5	–5,8
Северо-Кавказский	3666,1	3648,0	–0,5
Приволжский	6681,3	6223,4	–6,9
Уральский	6023,4	5844,2	–3,0
Сибирский	6388,4	5995,2	–6,2
Дальневосточный	5383,3	5143,9	–4,4

округах. Максимальное и минимальное значения различались в 1,75 раза.

Показатель общей заболеваемости по классу новообразований в 2020 г. в 39 (45,88%) субъектах РФ был ниже среднего показателя по России, в других 46 (54,12%) субъектах РФ — выше. Регионами с минимальными значениями показателя были республики Ингушетия (2008,5), Чечня (2209,8), Дагестан (2823,9), Тыва (3046,7), Кабардино-Балкария (3572,4), а с максимальными — Алтайский край (8367,1), республики Коми (8145,8) и Карелия (8096,5), Ненецкий автономный округ (АО) (7984,2), Брянская (7141,6) и Самарская (7112,9) области. Максимальное и минимальное значения данного показателя в 2020 г. различались в 4,2 раза.

Важным в данном исследовании представляется анализ динамики показателя общей зарегистрированной заболеваемости взрослого населения новообразованиями за 2019–2020 гг., который демонстрирует его снижение на 5,0% — с 6179,7 в 2019 г. до 5868,4 в 2020-м (см. табл. 2).

В течение периода наблюдения во всех ФО отмечено снижение общей заболеваемости новообразованиями: максимальная убыль показателя, превышающая среднюю убыль по России, зарегистрирована в Северо-Западном (–8,5%), Приволжском (–6,9%), Сибирском (–6,2%) и Южном (–8,5%) округах. В Северо-Кавказском ФО снижение показателя было минимальным, он уменьшился всего на 0,5%, в остальных округах темпы снижения показателя также были ниже, чем в среднем по РФ, составив от 2,6 до 4,4%.

В подавляющем большинстве субъектов РФ (в 72, т.е. 84,7%) за период исследования отмечено снижение показателя. При этом максимальными темпами он снижался в Чувашской Республике (–18,5%), Мурманской (–17,1%) и Ульяновской (–16,6%) областях, Республике Саха (Якутия) (–14,1%), Ярославской области (–13,6%). В остальных 67 субъектах РФ показатель уменьшился от 0,2 до 13,0%.

Лишь в 13 (15,3%) субъектах РФ отмечен рост показателя общей заболеваемости новообразованиями. Максимально показатель увеличился в Карачаево-Черкесской Республике (+67,9%), Ненецком АО (+12,6%) и Республике Ингушетия (+12,6%), в остальных 10 субъектах РФ рост составил от 0,3 до 9,4%.

Для повышения достоверности выводов исследования в дополнение к показателю общей заболеваемости населения новообразованиями была изучена динамика показателя впервые в жизни зарегистрированной забо-

леваемости. Этот показатель более чувствителен, темпы его изменения в большей степени зависят от воздействия внешних факторов, каким в данном случае явилась пандемия новой коронавирусной инфекции.

Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость взрослого населения новообразованиями в 2019 г. в РФ в целом составила 1365,9 случая на 100 тыс. соответствующего населения (табл. 3). В 4 ФО (Центральном, Южном, Дальневосточном и Северо-Кавказском) данный показатель был ниже среднероссийского уровня, в других 4 (Уральском, Приволжском, Северо-Западном и Сибирском) — выше. Максимальное значение отмечено в Сибирском (1671,0), минимальное — в Северо-Кавказском (752,0) округе. Максимальное и минимальное значения показателя в ФО различались в 2,2 раза.

Показатель первичной заболеваемости новообразованиями в 2019 г. в 41 (48,3%) субъекте РФ был ниже среднего показателя по России, в других 44 субъектах РФ (51,76%) — выше. Минимальные значения этого показателя регистрировались в республиках Чечня (382,0), Ингушетия (413,6), Кабардино-Балкария (595,9), Северная Осетия — Алания (661,9), Дагестан (725,5). В 7 субъектах РФ — Алтайском крае (2742,5), Ямало-Ненецком (2269,7) и Ненецком (2122,6) АО, г. Санкт-Петербурге (1960,8), Самарской области (1954,4), республиках Карелия (1944,0) и Коми (1854,1) — уровень показателя существенно превышал среднероссийское значение. Максимальное и минимальное значения в 2019 г. различались в 7,2 раза.

В течение 2015–2019 гг. показатель первичной заболеваемости новообразованиями в Российской Федерации в целом вырос на 4,8% — с 1302,8 в 2015 г. до 1365,9 в 2019-м (см. табл. 3).

В течение периода наблюдения во всех ФО, кроме Приволжского, отмечен рост первичной заболеваемости новообразованиями. Выше среднероссийского уровня темпы роста показателя в Сибирском, Уральском, Центральном и Северо-Западном ФО. В 3 ФО темпы роста показателя первичной заболеваемости новообразованиями были меньше средних по России и колебались от 0,02% в Дальневосточном до 4,3% в Южном. В Приволжском ФО выявлена незначительная убыль данного показателя (–0,8%).

Анализ динамики показателя впервые зарегистрированной заболеваемости в субъектах РФ показал, что за период исследования в большинстве из них (в 51, т.е. 60,0%) отмечен рост показателя разной степени выраженности —

Таблица 3. Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость новообразованиями в Российской Федерации и федеральных округах в 2015–2019 гг. и темпы ее прироста (убыли), на 100 тыс. взрослого населения

Территориальная единица	Год					Темп прироста/убыли, % 2019 г. к 2015 г.
	2015	2016	2017	2018	2019	
Российская Федерация	1302,8	1303,8	1309,1	1337,3	1365,9	4,84
В том числе федеральные округа:						
Центральный	1120,7	1151,5	1110,5	1174,8	1237,8	10,45
Северо-Западный	1499,5	1509,0	1606,1	1727,1	1657,4	10,53
Южный	1162,3	1253,7	1278,1	1233,5	1212,1	4,28
Северо-Кавказский	740,7	764,8	735,6	731,2	752,0	1,53
Приволжский	1512,5	1373,2	1380,5	1413,5	1500,8	–0,77
Уральский	1289,7	1326,4	1318,5	1395,6	1398,7	8,45
Сибирский	1586,2	1583,7	1617,2	1653,1	1671,0	5,35
Дальневосточный	1180,6	1235,6	1273,1	1167,3	1180,8	0,02

от 1,4% в Чувашской Республике до 137,5% в Республике Тыва. Максимальный рост показателя выявлен в Республике Тыва (в 2,4 раза), г. Севастополе (+62,9%), Республике Марий Эл (+53,4%), Калининградской (+47,9%) и Рязанской (+42,5%) областях.

В 34 (40,0%) субъектах РФ отмечено снижение показателя, наиболее значительное в республиках Карачаево-Черкесия (–56,6%), Хакасия (–27,7%), Мурманской (–25,6%) и Ленинградской (–21,1%) областях, Республике Калмыкия (–19,2%).

Первичная заболеваемость взрослого населения по классу новообразований в 2020 г. в РФ в целом составила 1127,9 случая на 100 тыс. соответствующего населения. В 5 ФО (Южном, Уральском, Центральном, Дальневосточном и Северо-Кавказском) данный показатель был ниже среднероссийского, а в других 3 округах (Приволжском, Сибирском и Северо-Западном) — выше (табл. 4). В 50 (58,8%) субъектах РФ показатель первичной заболеваемости новообразованиями в 2020 г. был ниже среднего показателя по России, в других 35 (41,2%) субъектах РФ — выше. Минимальные значения показателя имели республики Чечня (288,1), Ингушетия (430,8), Калмыкия (487,1), Кабардино-Балкария (543,9), Северная Осетия — Алания (564,7), а максимальные — Ненецкий АО (2250,8), Алтайский край (2022,4), Чукотский АО (1641,1), г. Санкт-Петербург (1628,1), Республика Карелия (1626,4). Различия между максимальным и минимальным значениями были значительными и составили 5,6 раза.

Анализ динамики показателя впервые в жизни зарегистрированной заболеваемости по классу новообразований в РФ в целом в течение периода с 2019 по 2020 г. показал его снижение на 17,4% — с 1365,9 в 2019 г. до 1127,9 в 2020-м (см. табл. 4).

В 2020 г. по сравнению с 2019 г. во всех ФО отмечено снижение впервые зарегистрированной заболеваемости по классу новообразований: максимальная убыль показателя, превышающая среднее значение по России, зарегистрирована в Центральном (–17,5%), Сибирском (–19,7%), Приволжском (–20,0%), Уральском (–20,5%) и Дальневосточном (–21,0%) ФО. В 3 ФО — Северо-Западном (–16,1%), Северо-Кавказском (–13,0%) и Южном (–7,4%) — показатель снижался медленнее, чем в целом по РФ.

В 79 (92,9%) субъектах РФ в 2020 г. по сравнению с 2019-м отмечено снижение показателя впервые зарегистрированной заболеваемости. Максимальная убыль по-

казателя — в Республике Калмыкия (–44,3%), Рязанской (–36,9%), Ярославской (–35,5%) и Магаданской (–34,9%) областях, Республике Саха (Якутия) (–34,7%). В остальных регионах показатель снизился от 1,0 до 34,4%.

В 6 (7,1%) субъектах РФ отмечен рост данного показателя: максимальный — в Ростовской области (+17,9%), менее выраженный — в Калининградской области (+8,4%), Ненецком АО (+6,0%), Волгоградской области (+5,8%) и Республике Ингушетия (+4,2%).

В течение исследуемого периода дополнительно были изучены динамика и уровень показателя больничной летальности пациентов с новообразованиями.

В РФ летальность в стационарах пациентов от новообразований в 2019 г. составила 4,2% (табл. 5). В 3 из 8 ФО показатель летальности от новообразований в 2019 г. был меньше, чем по стране в целом. В Северо-Кавказском ФО он составил 2,1%; Приволжском — 3,5%; Южном — 3,9%. В других 5 ФО данный показатель превышал среднероссийское значение: в Центральном он составил 4,3%; Уральском — 4,5%; Сибирском — 4,5%; Дальневосточном — 4,9%; Северо-Западном — 6,0%. Таким образом, минимальный уровень показателя летальности взрослого населения от новообразований в 2019 г. был зарегистрирован в Северо-Кавказском ФО, максимальный — в Северо-Западном.

При анализе уровня показателя летальности в субъектах РФ в 2019 г. было выявлено, что в 45 (52,9%) из них данный показатель был ниже, чем в целом по РФ, в остальных 40 (47,1%) — наоборот, выше среднего уровня. В 5 субъектах РФ — республиках Кабардино-Балкария (1,17%), Чечня (1,28%), Дагестан (1,75%), Калужской области (1,78%), Карачаево-Черкесской Республике (1,97%) — в 2019 г. показатель летальности от новообразований был минимальным. В то же время в г. Севастополе (9,5%), Республике Карелия (8,6%) и Ленинградской области (7,3%) регистрировался его максимальный уровень. Максимальный и минимальный показатели летальности различались в 6,3 раза.

В течение 2015–2019 гг. в стационарах России в целом наблюдался рост показателя больничной летальности от новообразований у взрослых пациентов на 19,2% — с 3,6% в 2015 г. до 4,2% в 2019-м (см. табл. 5).

Соответственно, во всех ФО тоже отмечен рост данного показателя: максимальный — в Южном (на 43,7% — с 2,68 до 3,86%), Дальневосточном (на 40,3% — с 3,45 до 4,85%) и Уральском (на 37,9% — с 3,23 до 4,45%). В 3 ФО темпы роста показателя составляли от 8,5 до 28,5%.

Таблица 4. Впервые в жизни зарегистрированная заболеваемость новообразованиями в Российской Федерации и федеральных округах в 2019–2020 гг. и темпы ее прироста (убыли), на 100 тыс. взрослого населения

Территориальная единица	Год		Темп прироста/убыли, % 2020 г. к 2019 г.
	2019	2020	
Российская Федерация	1365,9	1127,9	–17,4
В том числе федеральные округа:			
Центральный	1237,8	1021,0	–17,5
Северо-Западный	1657,4	1390,6	–16,1
Южный	1212,1	1122,8	–7,4
Северо-Кавказский	752,0	654,4	–13,0
Приволжский	1500,8	1201,4	–19,9
Уральский	1398,7	1112,6	–20,5
Сибирский	1671,0	1341,6	–19,7
Дальневосточный	1180,8	932,7	–21,0

Таблица 5. Больничная летальность пациентов вследствие новообразований в Российской Федерации, федеральных округах (ФО) и некоторых субъектах РФ в 2015–2019 гг.

Территориальная единица	Год					Темпы прироста/убыли, % 2019 г. к 2015 г.
	2015	2016	2017	2018	2019	
Российская Федерация	3,55	3,73	3,92	4,13	4,23	19,2
Центральный ФО	3,98	4,13	4,16	4,37	4,32	8,5
Брянская область	2,32	2,50	2,64	3,16	3,64	57,0
Калужская область	2,00	1,75	1,67	1,68	1,78	–10,8
Орловская область	2,75	2,96	4,04	4,83	5,25	91,4
Северо-Западный ФО	5,37	5,58	5,92	6,11	6,00	11,8
Ленинградская область	5,26	6,07	6,91	7,82	7,34	39,4
Республика Карелия	6,49	6,69	7,08	7,81	8,80	32,6
Южный ФО	2,68	3,27	3,59	3,71	3,86	43,7
Республика Калмыкия	2,65	2,76	3,35	3,75	4,41	66,6
Ростовская область	1,71	2,09	2,22	2,33	2,58	51,1
г. Севастополь	8,13	9,21	10,49	10,43	9,48	16,7
Северо-Кавказский ФО	1,62	1,68	1,76	2,06	2,09	28,5
Республика Дагестан	1,21	1,07	1,32	1,27	1,75	45,0
Кабардино-Балкарская Республика	0,73	0,74	0,85	0,87	1,17	60,9
Карачаево-Черкесская Республика	1,45	1,52	1,66	1,98	1,97	35,6
Республика Северная Осетия — Алания	2,02	2,36	2,52	3,57	3,65	80,7
Чеченская Республика	2,01	1,71	1,69	1,62	1,28	–36,5
Приволжский ФО	2,80	2,93	3,11	3,28	3,46	23,6
Республика Марий Эл	1,62	1,63	1,89	1,92	2,49	54,2
Республика Мордовия	1,81	2,26	2,41	2,03	3,21	77,2
Уральский ФО	3,23	3,41	3,72	4,01	4,45	37,9
Курганская область	2,44	2,73	2,87	2,71	3,94	61,4
Сибирский ФО	3,50	3,69	4,00	4,23	4,49	28,1
Новосибирская область	2,84	3,34	3,36	3,87	4,41	55,1
Омская область	2,64	2,81	3,74	4,15	4,21	59,0
Дальневосточный ФО	3,45	3,83	3,93	4,40	4,85	40,3
Республика Саха (Якутия)	3,07	3,40	4,17	5,07	5,51	79,6
Еврейская автономная область	2,71	5,78	3,38	4,95	5,00	84,4

Анализ показателя больничной летальности от новообразований в субъектах РФ показал, что убыль данного показателя в течение 2015–2019 гг. отмечена только в 8 (9,4%) субъектах РФ. Из них в республиках Ингушетия (–57,8%) и Чечне (–36,5%) темпы убыли были максимальными, в 6 субъектах РФ показатель снижался медленнее — от 1,8 до 13,4%. В большинстве субъектов РФ (77, т.е. 90,6%) выявлен рост указанного показателя. Максимальным (более 50%) он был в 13 регионах: Орловской области, Еврейской автономной области, республиках Северная Осетия — Алания, Саха (Якутия), Мордовия, Калмыкия, Кабардино-Балкария, Марий Эл, Курганской, Ростовской, Новосибирской, Брянской и Омской областях. В остальных субъектах РФ показатель возрос менее чем на 50% — от 0,4 до 49,1%.

Далее был проведен анализ больничной летальности пациентов от новообразований в стационарах РФ во время пандемии COVID-19, который показал, что в 2020 г.

этот показатель составил 4,5% (табл. 6). В 2020 г. в 4 ФО — Северо-Кавказском (2,07%), Приволжском (3,78%), Южном (4,33%) и Центральном (4,49%) — показатель больничной летальности от новообразований был меньше, чем в целом по РФ. В других 4 округах — Уральском (4,72%), Сибирском (5,06%), Дальневосточном (5,07%) и Северо-Западном (6,25%) — он превышал среднероссийское значение. Таким образом, минимальный уровень показателя летальности взрослого населения от новообразований в 2020 г., как и в 2019 г., отмечен в Северо-Кавказском ФО, а максимальный — по-прежнему в Северо-Западном.

Уровень показателя летальности в 2020 г. в 44 субъектах РФ (51,8%) ниже, а в 41 (48,2%) — выше среднего уровня по России. В ряде субъектов РФ — республиках Дагестан (1,0%), Кабардино-Балкария (1,2%), Карачаево-Черкесия (1,4%), Калужская область (1,7%) — в 2020 г. уровень летальности от новообразований был минималь-

Таблица 6. Больничная летальность взрослых пациентов от новообразований в Российской Федерации, федеральных округах (ФО) и ряде субъектов страны во время пандемии COVID-19, 2019–2020 гг.

Территориальная единица	Год		Темпы прироста/убыли, % 2020 г. к 2019 г.
	2019	2020	
Российская Федерация	4,23	4,51	6,6
Центральный ФО	4,32	4,49	3,9
Калужская область	1,78	1,66	–6,7
Северо-Западный ФО	6,00	6,25	4,2
Республика Карелия	8,60	8,64	0,4
Мурманская область	6,13	7,31	19,2
Южный ФО	3,86	4,33	12,3
г. Севастополь	9,48	10,80	13,9
Северо-Кавказский ФО	2,09	2,07	–0,8
Республика Дагестан	1,75	1,04	–40,8
Кабардино-Балкарская Республика	1,17	1,22	4,8
Карачаево-Черкесская Республика	1,97	1,39	–29,5
Чеченская Республика	1,28	2,01	57,5
Приволжский ФО	3,46	3,78	9,5
Пензенская область	3,66	5,19	42,0
Уральский ФО	4,45	4,72	6,1
Сибирский ФО	4,49	5,06	12,7
Республика Тыва	6,92	8,15	17,8
Дальневосточный ФО	4,85	5,07	4,5
Камчатский край	4,10	3,26	–20,5
Чукотский автономный округ	2,52	4,06	61,4

ным. В других субъектах РФ — г. Севастополе (10,80%), республиках Карелия (8,64%) и Тыва (8,15%), Мурманской области (7,31%) — наоборот, он имел максимальный уровень. Максимальный и минимальный показатели летальности в субъектах РФ различались в 2020 г. в 10,4 раза.

В течение 2019–2020 гг. в стационарах России в целом наблюдался рост показателя летальности от новообразований у взрослых пациентов на 6,6% — с 4,23% в 2019 г. до 4,51% в 2020-м (см. табл. 6).

Во всех ФО, кроме Северо-Кавказского, за год отмечен рост показателя летальности от новообразований. Максимально показатель увеличился в Сибирском (на 12,7% — с 4,5 до 5,1%) и Южном (на 12,3% — с 3,9 до 4,3%) ФО, минимально — в Центральном (на 3,9% — с 4,3 до 4,5%). В Северо-Кавказском ФО данный показатель практически не изменился.

Соответственно, в большинстве субъектов РФ (в 63, т.е. 74,1%) в 2020 г. по сравнению с 2019-м отмечен рост показателя летальности от новообразований. Максимальный рост выявлен в Чукотском АО (на 61,4% — с 2,52 до 4,06%), Чеченской Республике (на 57,5% — с 1,3 до 2,01%) и Пензенской области (на 42,0% — с 3,7 до 5,2%). В других регионах он составил от 0,4 до 37,3%. В 22 (25,9%) субъектах РФ отмечена убыль данного показателя. Значительное снижение показателя зарегистрировано в республиках Дагестан (–40,8%), Карачаево-Черкесия (–29,5%) и Камчатском крае (–20,5%); в 19 регионах убыль показателя была не столь значительной и составила от 0,4 до 14,7%.

Для установления взаимосвязи между показателями заболеваемости и летальности от новообразований и новой коронавирусной инфекцией проведен корреляционный анализ, который не выявил достоверных корреляционных связей между показателями.

Обсуждение

Как показали результаты нашего исследования, с 2015 по 2019 г., т.е. до пандемии COVID-19, в целом в РФ, а также во всех ФО и большинстве субъектов РФ (в 76 из 85) отмечался рост зарегистрированной общей заболеваемости взрослого населения новообразованиями. Впервые зарегистрированная заболеваемость новообразованиями также увеличивалась — как в целом по РФ, так и во всех ФО, кроме Приволжского (выявлено снижение на 0,8%). Рост заболеваемости новообразованиями, как общей, так и первичной, подтверждается данными других авторов [4, 5, 18].

Ряд исследователей объясняют рост онкологической заболеваемости в последнее время рядом причин, в частности: особенностями демографической ситуации; обусловленными старением населения; неблагоприятным образом жизни населения (курение, алкоголь, неправильное питание, гиподинамия и другие вредные привычки); инфекционными заболеваниями; генетической предрасположенностью; ультрафиолетовым облучением; влиянием окружающей среды; повышенным уровнем стресса, приводящим к снижению иммунитета [19, 20]. Кроме того, в РФ на рост зарегистрированной заболеваемости новообразованиями повлияли реализация федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», а также осуществление с 2013 г. диспансеризации взрослого населения, вследствие чего повысилась выявляемость онкологических заболеваний на ранних стадиях [21].

В 2020 г. во время пандемии новой коронавирусной инфекции в динамике показателей заболеваемости новообразованиями регистрируется смена тенденции:

как в целом в РФ, так и во всех ФО и в подавляющем большинстве субъектов РФ наблюдается убыль зарегистрированной общей и впервые зарегистрированной заболеваемости новообразованиями. Снижение данных показателей в 2020 г. с большой долей вероятности не означает истинного улучшения в динамике показателей заболеваемости, а связано с ухудшением активного выявления заболевших, которое произошло из-за снижения обращаемости пациентов за медицинской помощью, приостановки оказания плановой медицинской помощи, перепрофилирования ряда медицинских организаций для оказания помощи больным COVID-19, а также введения режима самоизоляции для населения, особенно для лиц 65 лет и старше.

В течение периода с 2015 по 2019 г. выявлен рост больничной летальности у взрослых пациентов от новообразований в РФ в целом (+19,2%), во всех ФО и в 90,6% субъектов РФ. Это может быть обусловлено не только ростом онкологической заболеваемости, но и реализацией борьбы с онкологическими заболеваниями, в результате которой большее количество пациентов (в том числе с поздними стадиями заболеваний) смогли получить необходимое лечение в стационарных условиях. Во время пандемии новой коронавирусной инфекции больничная летальность продолжала расти, но в меньшей степени (+6,6% в РФ в целом). Рост больничной летальности от новообразований может быть обусловлен более тяжелым течением коронавирусной инфекции у пациентов со злокачественными новообразованиями и более частым развитием у них фатальных осложнений. Также следует помнить, что возможны неточности при выборе первоначальной причины смерти, что, в свою очередь, приводит к неверному кодированию и в дальнейшем влияет на структуру причин смертности. В данной ситуации необходимо внимательнее относиться к выбору кода и понимать, что новообразования могут быть как первоначальной причиной смерти, так и являться фоновым заболеванием, осложнившим течение новой коронавирусной инфекции.

Заключение

В течение 2015–2019 гг. в целом по РФ отмечался рост зарегистрированной общей заболеваемости взрослого населения новообразованиями на 14,8%. Динамика показателя впервые зарегистрированной заболеваемости

взрослого населения новообразованиями соответствовала динамике показателя общей заболеваемости новообразованиями.

В течение периода с 2015 по 2019 г. в стационарах России наблюдался рост на 19,2% показателя больничной летальности от новообразований у взрослых пациентов.

Убыль показателей заболеваемости новообразованиями в 2020 г. при предыдущем непрерывном росте их отражает сложную ситуацию, сложившуюся во время пандемии новой коронавирусной инфекции в российском здравоохранении в целом, приведшую к проблемам в организации ранней диагностики онкологических заболеваний и оказании плановой специализированной медицинской помощи.

В течение 2020 г. во время пандемии в стационарах России в целом продолжался рост показателя больничной летальности от новообразований у взрослых пациентов, всего он возрос на 6,6% — с 4,23% в 2019 г. до 4,51% в 2020-м.

Рост больничной летальности от новообразований может быть обусловлен более тяжелым течением коронавирусной инфекции у пациентов со злокачественными новообразованиями и более частым развитием у них фатальных осложнений. В любом случае ситуация, сложившаяся с диагностикой и лечением онкологических заболеваний, требует дальнейшего наблюдения и анализа.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. В.И. Стародубов — координация процесса исследования, предоставление экспертной оценки по изучаемому вопросу, редактирование рукописи; В.С. Ступак — участие в первичном скрининге публикаций, анализ полученных данных, написание текста и редактирование рукописи; Е.М. Манюшкина — обзор научных публикаций по данной тематике и их анализ, анализ полученных данных, написание текста; И.М. Сон — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование рукописи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И. Актуальные вопросы совершенствования онкологической помощи населению Российской Федерации // *Здравоохранение России: Федеральный справочник*. — 2014. — № 15. — С. 115–118. [Davydov M.I. Aktual'nye voprosy sovershenstvovaniya onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossijskoj Federacii. *Zdravooxranenie Rossii: Federal'nyj spravochnik*. 2014;15:115–118. (In Russ.)]. Available from: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderzhanie/Tom%2015/III/Davydov.pdf> (accessed: 09.07.2021).
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г.: Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия, Таджикистан // *Евразийский онкологический журнал*. — 2017. — Т. 5. — № 2. — С. 261–325. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in 2015: Armenia, Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Russia, Tajikistan. *Eurasian Journal of Oncology*. 2017;5(2):261–325. (In Russ.)].
3. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // *Научный результат. Сер. Медицина и фармация*. — 2015. — Т. 1. — № 4. — С. 79–86. [Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of world and Russian trends in cancer incidence in the Twenty First Century. *Research Result. Series: Medicine and Pharmacy*. 2015;1(4):79–86. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86>.
4. Евлаков В.А., Бантыева М.Н., Манюшкина Е.М., и др. Состояние и динамика показателей использования космического фонда онкологического профиля в Российской Федерации // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. — 2020. — Т. 28. — № 4. — С. 462–478.

- [Evdakov VA, Bantyeva MN, Manoshkina EM, et al. Status and dynamics of parameters of use of bed capacity of oncological profile in Russian Federation. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):462–478. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284462-478>
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России, 2019. — 250 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, (eds). *Zlokachestvennyye novooobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevayemost' i smertnost')*. Moscow: MNI OI imeni P.A. Gertsena — filial FGBU NMITSR Minzdrava Rossii; 2019. (In Russ.)]
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М., и др. Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ // *Российский медицинский журнал*. — 2015. — Т. 21. — № 2. — С. 4–9. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Aleksandrova LM, et al. The development of oncological care in the Russian Federation in view of implementation of public programs. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 2015;21(2):4–9. (In Russ.)]
7. Нечаева О.Б., Шикина И.Б., Чухриенко И.Ю., и др. Ресурсное обеспечение медицинских организаций, оказывающих помощь по профилю «онкология» // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. — 2019. — № 2. — С. 269–279. [Nechayeva OB, Shikina IB, Chukhrienko IYu, et al. Resource providing the medical organizations giving help on the oncology profile. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2019;(2):269–279. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10042>
8. Указ Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Decree of the President of the Russian Federation of 7 May 2018 No. 204 “O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiyskoy Federatsii na period do 2024 goda”. (In Russ.)] Available at: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (accessed: 09.07.2021).
9. Паспорт Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». [Pasport Federal'nogo proyekta “Bor'ba s onkologicheskimi zabolevaniyami”. (In Russ.)] Available at: https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachs/000/046/709/original/FP_Bor'ba_s_onkologicheskimi_zabolevaniyami.pdf?1565344164 (accessed: 09.07.2021).
10. Сарибекян Э.К., Мамедов М.Н. Взаимодействие онкологических заболеваний и коронавирусной инфекции // *Ведение пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях пандемии и карантина: междисциплинарный подход*. — М., 2020. — 82 с. [Saribekyan EK, Mamedov MN. Vzaïmodejstvie onkologicheskikh zabolevanij i koronavirusnoj infekcii. V kn.: *Vedenie pacientov s hronicheskimi neinfekcionnymi zabolevaniyami v usloviyah pandemii i karantina: mezhdisciplinarnyj podhod*. Moscow; 2020. 82 s. (In Russ.)]
11. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>
12. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., и др. *Заболеваемость взрослого населения России в 2015 году: статистические материалы*. — Ч. III. — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2016. — 159 с. [Aleksandrova GA, Polikarpov AV, Golubev NA, et al. *Morbidity of the adult population of Russia in 2015*. Statistical materials. Ch. III. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, FGBU “Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohraneniya” Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2016. 159 p. (In Russ.)] Available from: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2015-god> (accessed: 10.07.2021).
13. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А., и др. *Общая заболеваемость взрослого населения России в 2015 году: статистические материалы*. — Ч. IV. — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2016. — 159 с. [Aleksandrova GA, Polikarpov AV, Golubev NA, et al. *General morbidity of the adult population of Russia in 2015*. Statisticheskie materialy. Ch. IV. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, FGBU “Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohraneniya” Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2016. 159 p. (In Russ.)] Available from: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2015-god> (accessed: 10.07.2021).
14. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., и др. *Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году: статистические материалы*. — Ч. III. — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2018. — 160 с. [Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. *Morbidity of the adult population of Russia in 2017*. Statistical materials. Ch. III. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, FGBU “Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohraneniya” Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2018. 160 p. (In Russ.)] Available from: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god> (accessed: 10.07.2021).
15. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., и др. *Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году: статистические материалы*. — Ч. IV. — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2018. — 160 с. [Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. *General morbidity of the adult population of Russia in 2017*. Statisticheskie materialy. Ch. IV. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, FGBU “Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohraneniya” Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2018. 160 p. (In Russ.)] Available from: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god> (accessed: 10.07.2021).
16. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., и др. *Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы*. — Ч. III. — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2020. — 160 с. [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM, et al. *Zabolevayemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2019 godu s diagnozom, ustanovlennym vpervye v zhizni*: statisticheskie materialy. — Ч. III. — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2020. — 160 с. (In Russ.)]

- Tyurina EM, et al. *Morbidity of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life*. Statistical materials. Ch. III. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, FGBU "Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohraneniya" Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2020. 160 p. (In Russ.)]
17. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., и др. *Общая заболеваемость взрослого населения России в 2019 году*: статистические материалы. — Ч. IV. — М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, 2020. — 160 с. [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM, et al. *General morbidity of the adult population of Russia in 2019*. Statisticheskie materialy. Ch. IV. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavoohraneniya Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, FGBU "Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdavoohraneniya" Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2020. 160 p. (In Russ.)]
 18. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., и др. *Социально-значимые заболевания населения России в 2018 году*: статистические материалы. — М., 2019. [Aleksandrova GA, Golubev NA, Tyurina EM, et al. *Sotsial'no-znachimyye zabolevaniya naseleniya Rossii v 2018 godu*: statisticheskiye materialy. Moscow; 2019. (In Russ.)]
 19. Алексеев С.Н., Дробот Е.В. *Профилактика заболеваний*: учеб. пособие. — М.: Академия естествознания, 2015. [Aleksseev SN, Drobot EV. *Profilaktika zabolevanij*. Uchebnoe posobie. Moscow: Akademiya estestvoznaniya; 2015. (In Russ.)] Available from: <https://doi.org/monographies.ru/cn/book/view?id=524> (accessed: 15.07.2021).
 20. Макимбетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М., и др. Эпидемиология рака в мире // *Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования»*. — 2020 — № 2. [Makimbetov EK, Salihar RI, Tumanbaev AM, et al. *Epidemiologiya raka v mire*. *Elektronnyj nauchnyj zhurnal "Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya"*. 2020;2. (In Russ.)] Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29718> (accessed: 15.07.2021).
 21. Александрова Л.М., Старинский В.В., Калинина А.М., и др. Результаты выявления злокачественных новообразований при диспансеризации населения в 2013–2014 гг. // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 1. — С. 60–66. [Aleksandrova LM, Starinsky VV, Kalinina AM, et al. Results of malignancy detection during prophylactic medical examinations in 2013–2014. *Terapevticheskij Arhiv*. 2016;88(1):60–66 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688160-66>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Стародубов Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Vladimir I. Starodubov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11 [address: 11, Dobrolyubova str., 127254, Moscow, Russia]; e-mail: starodubov@mednet.ru, SPIN-код: 7223-9834, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

Ступак Валерий Семенович, д.м.н., доцент [Valerij S. Stupak, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: stupak@mednet.ru, SPIN-код: 3720-1479, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8722-1142>

Маношкина Елена Михайловна, к.м.н. [Elena M. Manoshkina, MD, PhD]; e-mail: Emanoshkina2@ya.ru, SPIN-код: 5949-9970, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6161-440X>

Сон Ирина Михайловна, д.м.н., профессор [Irina M. Son, MD, PhD, Professor]; e-mail: son@mednet.ru, SPIN-код: 8288-6706, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9309-2853>

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Баранов^{2, 4},
Е.А. Вишнева^{1, 2}, А.А. Алексеева², В.Ю. Альбицкий²,
И.А. Беляева^{1, 2}, В.А. Булгакова^{1, 2}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, О.Б. Гордеева^{1, 2},
И.В. Зеленкова², Е.В. Кайтукова^{1, 2}, Г.А. Каркашадзе², Е.В. Комарова²,
Ю.Г. Левина^{1, 2}, А.В. Пашков^{2, 5}, Т.Е. Привалова^{1, 2}, Г.В. Ревуненков², Л.Р. Селимзянова^{1, 2, 4},
Н.В. Устинова², М.В. Федосеев^{1, 2}, К.Е. Эфендиев^{1, 2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁵ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ,
Москва, Российская Федерация

7П-педиатрия — медицина развития и программирования здоровья

Переход к персонализированной, прогностической, профилактической и партисипативной медицине, обусловленный в том числе достижениями фундаментальной науки, цифровизацией и развитием информационно-коммуникационных технологий, закономерно потребовал изменений и в детском здравоохранении. Новые организационные, методологические и технологические изменения, произошедшие для обеспечения высокостатистического, адаптированного и одновременно перманентного обеспечения медицинского процесса — в любом месте и в любое время — обусловили потребность в специалистах новой формации — педиатрической команде, готовой к работе в новых условиях: как к участию в исследованиях фундаментальной науки, так и к внедрению инновационных методов в клиническую практику, медико-социальное сопровождение и образовательный процесс. В этих условиях поставленная перед педиатрией стратегическая цель — проанализировать абсолютно все аспекты здоровья (соматического, нервно-психического, эмоционального и психосоциального) в процессе роста и развития ребенка от зачатия/рождения до юношеского возраста / взрослого состояния — реализовалась в новое направление клинической и фундаментальной медицины — педиатрию развития и программирования здоровья ребенка. 7П-педиатрия — программирующая развитие и здоровье ребенка, профилактическая, предиктивная, персонализированная, партисипативная, полипрофессиональная (педиатрическая), прогрессивная — это медицина для детей, в которой результаты научной работы, основанные на фундаментальных данных и представлениях нейронаук о прогрессивном развитии и современной методологии образовательного сопровождения всего медицинского процесса, в полной мере транслированы в клиническую практику.

Ключевые слова: дети, 7П-педиатрия, программирующая развитие и здоровье ребенка педиатрия, профилактическая педиатрия, предиктивная педиатрия, персонализированная педиатрия, партисипативная педиатрия, полипрофессиональная (педиатрическая) педиатрия, детское здравоохранение, цифровизация здравоохранения

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Альбицкий В.Ю., Беляева И.А., Булгакова В.А., Вашакмадзе Н.Д., Гордеева О.Б., Зеленкова И.В., Кайтукова Е.В., Каркашадзе Г.А., Комарова Е.В., Левина Ю.Г., Пашков А.В., Привалова Т.Е., Ревуненков Г.В., Селимзянова Л.Р., Устинова Н.В., Федосеев М.В., Эфендиев К.Е. 7П-педиатрия — медицина развития и программирования здоровья. Вестник РАМН. 2021;76(6):622–634. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1756>

Введение

Значимые изменения, произошедшие за последнее время в медицине, ознаменовались четко наметившимся переходом к персонализированной, прогностической, профилактической и партисипативной медицине (4П-медицина, P4-Medicine). Формирование нового подхода обусловлено достижениями фундаментальной науки (полным секвенированием генома человека), развитием информационно-коммуникационных технологий (широким использованием сети Интернет) и инструментов визуализации (компьютерной томографии, магнитной резонансной и позитронно-эмиссионной томографии), а также разработкой и интеграцией концептуально новых инженерно-физических решений (сложных систем и нейросетей) [1].

4П-медицина

Термин «4П-медицина» принадлежит Дэвиду Галасу и Лерою Худу из Института системной биологии Сизтла

(США) [2, 3]. Системная биология как междисциплинарное научное направление, образовавшееся на стыке биологии и теории сложных систем и ориентированное на изучение сложных взаимодействий в живых системах, предоставило возможность более верного осмысления структуры, динамики и функций как отдельной клетки, так и организма в целом [4, 5]. В то же время совершенствование компьютерных технологий обусловило появление и внедрение таких методик, как транскриптомика, метаболомика, протеомика, необходимых для реализации принципов холистичности, интеграционализма и эмерджентности¹ в построении механистической модели сложной биологической системы.

В эволюционном аспекте, сформированном в том числе на основании появления системной биологии, 4П-медицина является:

- Персонализированной, поскольку основывается на генетической информации конкретного человека;

¹ Эмерджентность — появление у системы новых свойств, не присущих ранее ее отдельным компонентам.

- Прогностической — потому что именно персонализированная информация позволяет определить индивидуальный прогноз по риску развития той или иной болезни;
- Профилактической — так как на основании выявленного риска могут быть сформированы профилактические меры (рекомендации как по изменению образа жизни, так и терапевтические) для его снижения;
- Партисипативной — поскольку большинство профилактических вмешательств неизбежно требует непосредственного участия (партисипации) пациента и его родителей / законных представителей, нивелируя один из традиционных аспектов клинической практики — медицинский патернализм [1].

Таким образом, сформировавшиеся принципы 4П-медицины изначально предполагали целый ряд несомненных преимуществ как для пациента, так и для системы здравоохранения в целом, среди которых основоположники данного термина Д. Галас и Л. Худ особенно выделяли следующие [3]:

- 1) возможность получения и обработки миллиардов данных от каждого индивидуума;
- 2) получение и анализ лонгитудных параметров информации для своевременного выявления заболевания и осуществления динамичного мониторинга эффективности конкретных методов лечения;
- 3) стратификацию пациентов по нозологическим группам, для каждой из которых конкретный патологический процесс может быть определен наиболее точно (идентификация клинических фенотипов болезни) в целях разработки новых, узко направленных и фенотипи-

чески обусловленных методов лечения для достижения наилучшего успеха терапии;

- 4) оптимизацию процесса разработки новых лекарственных средств за счет выявления новых терапевтических мишеней, снижения риска нежелательных явлений (фармакогенетические исследования), сокращения времени, стоимости и количества неудачных клинических испытаний [1].

Эволюция 4П-медицины

Следующий шаг — трансформация 4П-здравоохранения в направлении прецизионной медицины (5P Medicine) — потребовал организационных, методологических и технологических изменений, в том числе для обеспечения высокореактивного, адаптированного и одновременно персонализированного подхода — в любом месте и в любое время [6]. Реализация этой глобальной трансформации получила шанс благодаря значимому расширению возможностей информационно-коммуникационных технологий (ИКТ): появлению мобильных, нано-, био- и молекулярных технологий, внедрению методов искусственного интеллекта, в том числе интеллектуальной обработки клинических данных и облачных вычислений big data, развитию робототехники и биоинформатики, прогнозной аналитики, разработке нейросетей, когнитивных и психосоциальных моделей, киберфизических систем и интернета вещей [6, 7]. В современных условиях концепция интернета вещей заключается в объединении в единую коммуникацион-

6:

L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, A.A. Baranov^{2,4}, E.A. Vishneva^{1,2}, A.A. Alekseeva², V.Yu. Albitskiy², I.A. Beliaeva^{1,2}, V.A. Bulgakova^{1,2}, N.D. Vashakmadze^{1,2}, O.B. Gordeeva^{1,2}, I.V. Zelenkova², E.V. Kaitukova^{1,2}, G.A. Karkashadze², E.V. Komarova², Yu.G. Levina^{1,2}, A.V. Pashkov^{2,5}, T.E. Privalova^{1,2}, G.V. Revunenko², L.R. Selimzianova^{1,2,4}, N.V. Ustinova², M.V. Fedoseenko^{1,2}, K.E. Efendieva^{1,2}

¹ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Child Health of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University, Moscow, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁵ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

7P pediatrics — Medicine of Development and Health Programming

The transition to personalized, predictive, preventive and participatory medicine, due, among other things, to the achievements of fundamental science, digitalization and the development of information and communication technologies, naturally demanded changes in children's health care. New organizational, methodological and technological changes that have taken place to ensure a highly dynamic, adapted, and, at the same time, permanent provision of the medical process — anywhere and at any time, have led to the need for specialists of a new formation — a pluriexpert team ready to work in new conditions: how to participate in research in fundamental science, and to the introduction of innovative methods in clinical practice, medical and social support and the educational process. In these conditions, the strategic goal set for pediatrics — to analyze absolutely all aspects of health: somatic, neuropsychic, emotional and psycho-social, in the process of growth and development of a child from conception/birth to adolescence/adulthood — was implemented in a new direction of clinical and fundamental medicine — developmental pediatrics and child health programming. 7P-pediatrics: Programming the development and health of the child. Preventive, Predictive, Personalized, Participatory, Polyprofessional (Pluriexpert), Progressive — medicine for children, in which the results of scientific work based on fundamental data and ideas of neurosciences about progressive development and modern methodology of educational support of the entire medical process are fully translated into a clinical practice.

Keywords: children, 7P-pediatrics, programming the development and health of the child, preventive pediatrics, predictive pediatrics, personalized pediatrics, participatory pediatrics, polyprofessional (pluriexpert) pediatrics, progressive medicine, children's health care, digitalization of healthcare

For citation: Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Alekseeva A.A., Albitskiy V.Yu., Beliaeva I.A., Bulgakova V.A., Vashakmadze N.D., Gordeeva O.B., Zelenkova I.V., Kaitukova E.V., Karkashadze G.A., Komarova E.V., Levina Yu.G., Pashkov A.V., Privalova T.E., Revunenko G.V., Selimzianova L.R., Ustinova N.V., Fedoseenko M.V., Efendieva K.E. 7P pediatrics — Medicine of Development and Health Programming. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):622–634. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1756>

ную/вычислительную сеть физических объектов (так называемых вещей, в том числе лекарственных препаратов, с устройством доставки с идентификационной меткой), оснащенных встроенными средствами и технологиями для взаимодействия друг с другом или с внешней средой, бытовых приборов (например, кондиционера), домашних систем (охранной, освещения), датчиков (тепловых, освещенности и движения), что обеспечивает полностью автоматическое выполнение процессов (не только изменяет уровень освещенности, но и напоминает о приеме лекарств и т.п.). Сегодня это система беспроводных, взаимосвязанных и подключенных цифровых устройств, в том числе медицинских, которые могут собирать, отправлять и хранить данные по сети, не требуя взаимодействия человека с человеком или человека с компьютером [8–11].

Ни одно экономически благополучное государство даже с самой эффективной системой здравоохранения не в силах обеспечить абсолютно для каждого своего гражданина весь индивидуальный комплекс медицинских и социальных услуг, разместив весь спектр специалистов в шаговой доступности в полном объеме. Доступность 5П-медицины должна быть основана на повсеместном развертывании возможностей робототехники и широком использовании технологий искусственного интеллекта, в том числе дистанционно, что в комплексе действительно сможет [12–14]:

- независимо от местоположения обеспечить каждого пациента персонализированной медицинской помощью, мероприятиями ухода и социальным сопровождением, образовательными услугами;
- достичь необходимый уровень взаимодействия пациента и медицинского специалиста / сотрудника социальной сферы / работника системы образования;
- повысить уровень и качество медицинской помощи / социально-адаптационных услуг / образовательных мероприятий;
- сформировать индивидуальный оптимальный комплекс наиболее эффективных мероприятий для конкретного пациента;
- оптимизировать процесс принятия решений, в том числе в случае неблагоприятного прогноза, для улучшения взаимодействия как с пациентом, так и с его родителем / законным представителем.

Развитие технологий искусственного интеллекта и интернета вещей и их широкое внедрение потенциально смогут на глобальном уровне изменить здравоохранение, скоординировав и обеспечив непрерывность медицинского сопровождения в формировании и поддержании здоровья населения [11].

Изменения в системе здравоохранения потребовали закономерных действий и инициатив в отношении совершенствования правовых регулирующих актов, необходимых для соблюдения в новых условиях правовых, моральных и этических принципов просвещенного демократического государства [15]. Междисциплинарная формализация и гармонизация пространства знаний в целях соблюдения этих принципов осознанно поддерживаются международными сообществами, о чем свидетельствуют объединенные проекты, направленные на обеспечение единой спецификации при разработке ИКТ-решений. Стандартизация в области искусственного интеллекта и данных реализуется крупной международной организацией — Институтом инженеров в области электротехники и электроники (Institute of Electrical and Electronics Engineers, IEEE); технический комитет Международной организации по стандартизации (ICO, ISO) разрабаты-

ет стандарты в области информатизации здравоохранения (health informatics). Соблюдение правовых и этических норм в условиях внедрения новых подходов, а именно обеспечение безопасности и сохранения конфиденциальности, закономерно сопровождают обновленные правовые документы и соответствующие усовершенствованные технические решения. Образцом зарубежного подхода стал недавно введенный европейский Общий регламент защиты данных (GDPR) [15]. В Российской Федерации совершенствование регулирующей правовой базы определено целым рядом поправок к федеральным законам (в том числе в Федеральный закон от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных») и разработкой соответствующих подзаконных актов. Кроме того, несомненно роль сформированной к настоящему моменту многоуровневой системы оценки технологий здравоохранения и подходов к стандартизации, разработанных на основании единых методологических требований Минздрава России.

Еще одной важной составляющей, необходимой для осуществления трансформации здравоохранения, стала потребность в появлении целого пула специалистов новой формации, готовых к работе в новых условиях — как к участию в исследованиях фундаментальной науки, так и к внедрению инновационных методов в клиническую практику, медико-социальное сопровождение и образовательный процесс [16]. Именно мультипрофессиональная команда (плюриэкспертная, по мнению некоторых авторов [16]) представляет собой абсолютно необходимое звено в цепи последовательных изменений — совершенствования модели охраны здоровья.

Трансформация 5П-медицины в NP медицину

Варианты определений «П» в новых трактовках современной медицины различных авторов немного отличаются, однако в используемых терминах четко прослеживается единство мнения о стремительном совершенствовании отрасли:

- «Pertinent» — пертинентная, т.е. наиболее подходящая, или релевантная, и при этом основанная на доказательствах [17, 18];
- «Persistent» — характеризует непрерывность/постоянство процесса медицинского наблюдения [19];
- «Patient-centered» — пациент-центрированная или пациент-ориентированная [20];
- «Purpose-Driven» — целенаправленная [21];
- «Psychological support» — включающая психологическое сопровождение пациента [22];
- «Platform» — подразумевает согласно интерпретациям различных ученых как формирование глобальной сети обмена знаниями и данными, так и интеграцию телемедицинских данных в цифровую платформу — приложение [18, 23].

В связи с этим появилось новое определение «NP Medicine», само название которого подразумевает бесконечность включения новых компонентов, его образующих.

Интересной и, несомненно, перспективной стала инициатива внедрения концепции NP Medicine в область медицинского образования. Принципиальные 4П (Персонализированная, Прогностическая, Профилактическая, Партисипативная) были дополнены следующими составляющими:

- «Providing» (обеспечивающая), т.е. подготавливающая соответствующие кадры для смены парадигмы медицинского образования;
- «Preemptive» (упреждающая) — развивающаяся на основе новых фундаментальных и прикладных исследований в области трансляционной медицины и социогуманитарных областей;
- «Point of care» (точка ухода за пациентом) — медицинская помощь не только «у постели больного», дистанционная диагностика и телемониторинг позволяют специалисту управлять процессом вне зависимости от местонахождения врача.

Трансляционная 7П-медицина — имплементация новых образовательных, в том числе междисциплинарных, программ и трансферт научных, высокотехнологичных разработок в сектор медицинского образования — трансдисциплинарное научно-образовательное пространство по подготовке специалистов для отрасли здравоохранения, сформированное на базе Казанского федерального университета [24].

Трансформация детского здравоохранения

Особое место в новой формирующейся модели здравоохранения занимает педиатрия, важнейшая область клинической медицины, традиционно включающая изучение здоровья ребенка в процессе его развития, физиологии и патологии детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней. В современных условиях именно перед педиатрией поставлена стратегическая цель — проанализировать абсолютно все аспекты здоровья (соматического, нервно-психического, эмоционального и психосоциального) в процессе роста и развития ребенка — от зачатия/рождения до юношеского возраста / взрослого состояния. Причем акцент делается не только и столько на обсуждении парадигмы программирования здоровья с детских лет и до глубокой старости («здоровое долголетие»), сколько на определении «окна программирования» для направленного воздействия в этот период.

Достижение поставленной цели состоит из решения целого ряда основополагающих и смежных задач, таких как:

- разработка и совершенствование методов диагностики, профилактики, лечения, реабилитации и абилитации детских болезней;
- междисциплинарные исследования и анализ в области физиологии и патологии нервной, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-мышечной, эндокринной систем и половых органов, мочевыводящей системы, желудочно-кишечного тракта, органов пищеварения и микробиоты, патологии соединительной ткани и крови, кожных покровов и подкожной клетчатки, органов чувств, когнитивного развития и поведенческих особенностей младенцев, детей и подростков;
- разработка методологических подходов к изучению клинических, функциональных и лабораторно-инструментальных параметров онтогенеза и формирования дисгенетических отклонений, роста и задержки развития, особенностей состояния до/после трансплантации органов и тканей;
- принципы жизнеобеспечения новорожденных, в том числе рожденных раньше срока гестации, до подросткового возраста;

- организация и обеспечение неотложной помощи и ухода;
- комплексное изучение влияния врожденных пороков развития и наследственно обусловленных нарушений обмена веществ, хронических болезней и острых состояний, инфекций, приобретенных состояний и травм, внешнего воздействия, в том числе социального и экологического, на развивающийся организм и формирование соматического, интеллектуального и психосоциального статуса будущего взрослого.

Педиатрия развития и программирования здоровья ребенка

В ответ на современные вызовы здравоохранению в 2020 г. инициировано новое направление клинической и фундаментальной медицины — **педиатрия развития и программирования здоровья ребенка**. Новая концепция, представляя одновременно значимый прорыв в развитии педиатрической науки и детского здравоохранения и современное логичное развитие традиционного российского холистического подхода к пациенту, получила название «7П-педиатрия» (Программирующая развитие и здоровье ребенка, Профилактическая, Предиктивная, Персонализированная, Партисипативная, Полипрофессиональная (Плюриэкспертная), Прогрессивная медицина для детей).

Педиатрия развития и программирования здоровья является реализованной на практике концепцией мультидисциплинарного ведения детей с различными нозологиями и продвижения 7П детского здравоохранения: программирующего развитие и здоровье ребенка, прогрессивного, профилактического, предиктивного, персонализированного, прецизионного, партисипативного (с активным участием в достижении контроля над болезнью пациента и его семьи). В новом направлении клинической медицины мультидисциплинарное воздействие включает не только диагностические, терапевтические, профилактические и реабилитационные мероприятия, но и программирование траектории формирования когнитивно-поведенческого фенотипа, основанное на фундаментальных представлениях нейронаук о прогрессивном развитии и современной методологии образовательного сопровождения всего медицинского процесса. Органичный биопсихосоциальный подход к сохранению здоровья заключается в интеграции в комплексную медицинскую помощь психосоциальных и правовых мероприятий.

Принципы 7П-педиатрии легли в основу научных исследований, получивших развитие в реальной клинической практике в головном учреждении педиатрического профиля Министерства науки и высшего образования РФ. Так, особенно четко новая концепция нашла свое отражение в изучении патологических состояний перинатального периода, сопряженных с риском отсроченной реализации нейросоматических заболеваний, которые приводят к инвалидности, у детей, рожденных раньше срока, что позволило определить персонализированные «окна абилитации». Доказана необходимость и кратность повторных (этапных) курсов восстановительного лечения: дети с неблагоприятным прогнозом нуждаются в наиболее интенсивной и целенаправленной этапной абилитации, значимость повторных циклов которой возрастает, начиная со 2-го полугодия жизни ребенка. Предложенная модель персонифицированного выбора мето-

дов коррекции полисистемных нарушений, включающая динамический анализ состояния пациента на всех этапах наблюдения, дает возможность прогрессивно реализовать индивидуальный потенциал компенсации у каждого новорожденного и у значительной доли пациентов — почти у 75,6% детей, родившихся с гестационным возрастом более 32 нед, и у 38,2% детей, родившихся с гестационным возрастом 28–32 нед, — предотвратить развитие инвалидности. У тех детей, которые все же сформировали тяжелые неврологические нарушения, реабилитационные мероприятия способствовали существенному смягчению выраженности инвалидизирующего дефекта и улучшению качества жизни [25]. В условиях высокой частоты последствий перинатальной патологии у крайне незрелых недоношенных детей научное обоснование программ направленной абилитации обладает крайне высокой медико-социальной значимостью. Достижение значительного улучшения прогноза развития младенцев с негрубыми (функциональными) нарушениями будет возможно благодаря широкому внедрению принципов семейно-ориентированного выхаживания и медико-педагогического сопровождения семьи [25].

Комплементарным результатом разработки и научно-го обоснования методов максимально естественной, неинвазивной коррекции уже возникших у новорожденных детей патологических кожных процессов и их профилактики выступила инновационная мультидисциплинарная разработка, содержащая активное вещество лактоферрин [26]. Техническим решением стала специальная формула детской присыпки, включившая биоаналог данного естественного протеин-трансферрина, который обладает способностью связывания и транспорта ионов железа (а также других металлов) в виде как моно-, так и полимерных форм и присутствует в плазме и многих других жидкостях организма, но в наибольшей концентрации — в грудном молоке. Научным обоснованием разработки послужили доказательства каталитической, иммуномодулирующей, противовирусной, бактерицидной, а также противогрибковой активности лактоферрина, зафиксированной *in vitro* и *in vivo* ранее (работа выполнялась с использованием Уникальной научной установки «Трансгенбанк»).

Для персонализированного конструирования траектории оптимального интеллектуального развития ребенка с применением искусственного интеллекта изучены возможности современных методов нейровизуализации для определения изменений нейронных сетей (коннектома) как морфологического субстрата когнитивных нарушений ребенка, а также сформирован комплекс параметров (факторов пренатальных событий, сопровождающих натальный и постнатальный периоды), позволяющих рассчитать вероятный прогноз интеллектуального развития человека [27]. Дополнительно с применением методов интеллектуального анализа доказаны корреляции когнитивных и соматических показателей, а также социокультурных, когнитивных и соматических характеристик здоровья и жизнедеятельности семьи. Полученные данные позволяют впервые провести расчет комплексных соматических, неврологических и социокультурных маркеров когнитивной успешности детей и осуществить прогнозирование формирования психического здоровья и психологического благополучия нации [28]. В условиях воздействия технологий цифровой среды определены ключевые когнитивные и эмоционально-личностные параметры детей и разработаны инструменты максимально ранней идентификации изменений в целях дальнейшего своевременного осуществления профилактических ме-

роприятий [29, 30]. Выявлена связь между когнитивными функциями и жизненными стилями: так, сочетание учебы в музыкальной школе и занятий определенными видами спорта, а также отдых со сверстниками в различных классических лагерях для младших подростков коррелируют с высокой когнитивной успешностью; для старших подростков музыкальная школа и плавание, горные лыжи вместе с репетиторами и компьютерным программированием показали более высокие результаты по уровню когнитивной успешности, чем другие сочетания [29, 30].

Вектор программирования здорового развития четко прослеживается в результатах проведенного анализа взаимосвязи когнитивных функций с соматическим статусом: выявлена прямая связь между концентрацией внимания и зрительно-пространственной памятью с успеваемостью по трем основным предметам — математике, русскому языку и литературе и параметрами соматического статуса. Для целого ряда показателей, таких как количество и средний объем эритроцитов, концентрация глюкозы и общего белка в сыворотке крови, содержание железа и гемоглобина, обнаружена прямая связь сильной и умеренной силы как с уровнем произвольного внимания, так и с академической успеваемостью (высокие уровни данных соматических показателей сочетались с наилучшими результатами указанных когнитивных функций) [грант РФФИ 17-29-02501].

Для пациентов с нарушениями речи разработан дифференцированный подход к лечению с применением метода транскраниальной магнитной стимуляции в зависимости от нейропсихологических характеристик речевого расстройства и сопутствующих когнитивных нарушений, с максимальным использованием резерва нейропластичности мозга. Первые результаты эффективности и безопасности лечения зафиксировали существенное клиническое улучшение у 95% пациентов детского возраста, что открывает широкие перспективы реализации на практике принципов программирующей развитие персонализированной педиатрии [31].

В целях совершенствования ведения детей с сенсоневральной тугоухостью разработана оригинальная методика верификации корректности настройки системы кохлеарной имплантации с первых месяцев жизни, что повышает потенциал пациента в достижении оптимального когнитивного развития и наилучшей социальной адаптации [32, 33]. Разработана персонализированная технология предиктивной верификации уровней звуковосприятия у пациентов — пользователей систем кохлеарной имплантации методом регистрации стационарных слуховых потенциалов на акустическую стимуляцию. Перспективный подход позволяет осуществлять объективную оценку слухопротезирования (настройки процессора кохлеарного импланта) и формировать индивидуальные профилактические программы. Профилактическая концепция сохранения здоровья и программирования наилучшего интеллектуального развития реализована в разработанной методике скринингового исследования слуховой функции в группах подростков в условиях общеобразовательных учреждений для максимального раннего выявления лиц с возможным нарушением слуха без необходимости посещения специализированного медицинского учреждения [34]. Результаты исследования автоматической аудиометрии свидетельствуют о высокой точности метода у пациентов с патологией слуха, в том числе при отсутствии активных жалоб, что подтверждено для значений на частотах 1000, 2000, 4000 Гц в сравнении с показателями тональной пороговой аудиометрии. Проведенное

исследование демонстрирует широкие перспективы применения автоматизированной аудиометрии как скринингового метода исследования слуха, который позволяет выявлять лиц с возможным отклонением от нормы [35].

Интеграция в практику апробированных методов анализа данных и текстов в разработанной системе интеллектуальной обработки клинических данных обеспечивает своевременность, качество и в то же время позволяет осуществлять аудит и контроль оказания медицинской помощи пациентам детской возрастной категории [36, 37]. Разработанная модель системы удаленного мониторинга здоровья пациентов детской возрастной категории и алгоритмы прогнозирования состояния пациента — ключевые шаги на пути реализации программирующего развития и здоровья ребенка, прогрессивного, профилактического, предиктивного, персонифицированного, прецизионного, партисипативного (7П) подхода, что особенно значимо для отечественного здравоохранения как в медицинском, так и в экономическом плане.

В целях реализации в клинической практике мультидисциплинарного принципа ведения детей разработан алгоритм оптимального взаимодействия врача и пациента с помощью системы удаленного наблюдения, в которую включены блоки анализа состояния больного, динамики качества жизни, приверженности терапии и контроля над заболеванием [36, 37]. Научно обоснована роль пациентского регистра в системе оценки технологий в современном здравоохранении как инструмента длительного динамического мониторинга эффективности и безопасности медицинских вмешательств [36, 38–40]. Клинико-экономический анализ данных реальной клинической практики — регистра детей с тяжелой бронхиальной астмой, неконтролируемой стандартной терапией, получавших генно-инженерный биологический препарат анти-IgE, показал улучшение контроля над заболеванием, уменьшение объема ежедневной базисной терапии, сокращение количества тяжелых обострений (через 16 нед от начала терапии ГИБП — на 86%, $p < 0,001$, через 6 мес — на 95%, $p < 0,001$) и потребности в применении короткодействующих β_2 -агонистов (через 16 нед — на 72%, $p < 0,001$; через 6 мес — на 80,3%, $p < 0,001$), повышение качества жизни пациентов (через 16 нед от начала терапии по результатам вопросника PAQLQ(S) зафиксировано повышение на 18%, $p = 0,000$, через 6 мес — на 23,82%, $p = 0,000$), хороший профиль безопасности (в 0,1–0,01% от общего числа инъекций отмечались местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожного введения препарата) и экономическую целесообразность данной стратегии при 5-летнем горизонте моделирования; проведенный анализ влияния на бюджет не выявил значимой нагрузки на него [41, 42].

Внедрены технологии и методы удаленного наблюдения и длительного мониторинга показателей состояния пациента, что позволило значимо повысить приверженность назначенному лечению, уменьшить количество незапланированных госпитализаций (предотвращено благодаря своевременной коррекции базисной терапии за контрольный период наблюдения 6 мес — 18 эпизодов), незапланированных визитов к врачу (на 38%) и обращений за неотложной медицинской помощью (на 25%) у детей с мультиморбидным atopическим фенотипом, зафиксировано снижение количества клинически значимых обострений на 87%, улучшение контроля над болезнью у 100% пациентов, повышение качества жизни (опросник PAQLQ(S)) на 20,4% [36]. В условиях высокой распространенности хронических болезней у де-

тей и неуклонного утяжеления патологии дистанционная ранняя диагностика, телемониторирование состояния, анализ приверженности терапии абсолютно необходимы для улучшения прогноза больным с любой нозологией, а для 7П-педиатрии — это незаменимые необходимые компоненты, обеспечивающие принципы профилактики, предикции, партисипативности [44].

Создание алгоритма ведения детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой, минимизирующего риск дефектов оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией в клинической практике вследствие несвоевременного контроля приверженности и отсутствия пересмотра стратегии лечения — незначения персонифицированной биологической терапии по имеющимся показаниям, явилось закономерным шагом трансляции прецизионности в детскую аллергологию-иммунологию [36].

В условиях повсеместного роста заболеваемости аллергическими заболеваниями специально для пациентов детского возраста разработаны и транслированы в практику алгоритмы определения профиля сенсibilизации на основании клинко-анамнестических характеристик и проявлений мультиморбидного фенотипа как на донозологическом этапе для персонификации профилактических мероприятий, так и для детей с аллергией [36, 45–47]. Результаты донозологической диагностики и исследования распространенных фенотипов атопии у детей подтвердили значимую роль в реализации аллергии таких факторов, как наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям (у большинства — 74,5% пациентов), ранний дебют atopического марша с проявлением atopического дерматита (у каждого второго пациента); именно в данной группе пациентов было выявлено наличие эпидермальной сенсibilизации (чаще к аллергенам кошки), бытовой сенсibilизации к домашней пыли, пылевой сенсibilизации — при сезонных проявлениях аллергии [45]. Определена предиктивная роль идентификации индивидуального профиля аллергии на донозологическом этапе с целью выбора профилактических мероприятий, а для больных с реализованным фенотипом атопии научно обоснован оптимальный диагностический алгоритм для выбора стратегии ведения, улучшения контроля над болезнью, программирования прогноза дальнейшего состояния здоровья пациента [45].

Научно обоснован экономически оптимизированный подход к использованию ограниченного набора аллерготестов в лабораторной диагностике сенсibilизации у детей, что позволяет уменьшить объем исследования и его стоимость. Так, научно обосновано использование показателя «концентрация специфических IgE к аллергенам ежи сборной» в сыворотке крови детей для прогнозирования содержания sIgE к аллергенам родственных еже луговой злаковых трав (овсянице луговой, тимфеенке луговой, мятлику луговому, костру полевому, лисохвосту луговому, райграсу французскому) [36, 44, 47].

Профилактическое партисипативное направление 7П-педиатрии реализовано в усовершенствовании методов иммунопрофилактики для детей, страдающих хроническими заболеваниями и имеющих отклонения в состоянии здоровья. Научно обоснованы и внедрены в практику рекомендации по усовершенствованию иммунизации детей, страдающих различными хроническими заболеваниями, что позволило как оптимизировать подходы к профилактике различных контролируемых инфекций у детей, так и персонифицировать алгоритмы превентивных вмешательств у пациентов детского возраста с различными

хроническими заболеваниями. Кроме того, представлены конкретные обоснованные предложения по совершенствованию Национального календаря профилактических прививок Российской Федерации [48, 49].

В условиях сегодняшней действительности, когда весь мир столкнулся с коронавирусной инфекцией нового типа SARS-CoV-2, именно вакцинация выступает кардинальным решением этой глобальной проблемы — рычагом воздействия на пандемию COVID-19.

Комплексный анализ возможности внедрения дополнительной вакцины для защиты детей подросткового возраста в Национальный календарь профилактических прививок включил масштабную оценку текущей ситуации и локальные особенности нашего региона, а также определил барьеры для внедрения вакцинации для всех групп респондентов: экспертов, врачей первичного звена, родителей, пациентов, основным из которых явилась недостаточная информированность (лишь с некоторым отрывом в отношении целесообразности, значимости, безопасности, доступности) [50, 51]. Были разработаны индивидуальные пути и механизмы взаимодействия с целевой аудиторией (пациентами, родителями, врачами первичного звена и экспертами), и выделен ряд ключевых особенностей, характерных для Российской Федерации, которые мешают быстрому повышению охвата вакцинацией при расширении Национального календаря [51]. Научно обоснован алгоритм мероприятий по достижению оптимального уровня приверженности вакцинации среди всех групп респондентов для включения новых прививок в Национальную программу иммунизации [51–55].

Впервые в отечественной педиатрической практике реализован комплексный подход к проблеме анализа качества оказания медицинской помощи детям — разработан метод, который включает изучение объективных и субъективных критериев, характеризующих качество оказания медицинской помощи, и оценку их в баллах [36].

Этапы комплексного анализа включают:

- оценку проведенных мероприятий медицинской помощи по профилю нозологии (в том числе объем вмешательства и степень достижения запланированного результата);
- анализ организационно-технических возможностей медицинской организации в соответствии с клиническими рекомендациями и порядком оказания медицинской помощи по профилю (определяют соответствие условий);
- оценку дополнительных параметров и дополнительных этапов оказания медицинской помощи (маршрутизацию, наличие рекомендаций и осуществление информирования пациента);
- определение эффективности взаимодействия врача-специалиста и пациента / его родителей или законных представителей (достижение приверженности), что позволяет определить уровень качества оказания медицинской помощи детям, выявить ее дефекты, предупредить развитие возможных осложнений и проанализировать причины их возникновения, точно принять конкретные меры по улучшению ситуации [56].

Для пациентов детского возраста с хронической кардиоваскулярной патологией разработана персонализированная технология ведения, позволяющая на основе индивидуального диагностического алгоритма минимизировать риск жизнеугрожающих тромботических осложнений и выбрать оптимальную, эффективную схему фармакотерапевтической поддержки [57]. Разра-

ботанная методика определения функции тромбоцитов дает возможность подобрать наиболее эффективную дозу β-адреноблокаторов, оптимизировать объем фармакотерапевтической поддержки у детей с кардиомиопатиями [57]. Научно обоснованная оптимизированная стратегия контроля позволяет повысить эффективность и безопасность проводимого лечения, предотвратить развитие тромбозов, улучшить качество жизни и прогноз для детей с данной патологией (что особенно актуально в эру COVID-19).

Относительно важнейших для современной педиатрической науки и детского здравоохранения пациентов с болезнями накопления разработаны принципы мультидисциплинарного ведения, включающие диагностику нарушений гемостаза для повышения эффективности и безопасности проводимой ферментной заместительной терапии и своевременного лечения сопутствующей патологии [57–61]. Внедрена усовершенствованная технология диагностики на основе результатов массового параллельного секвенирования нового поколения, позволяющая идентифицировать не только истинную частоту орфанных нозологий, но и характерные особенности российской популяции детей. Изучены эффективность ферментной заместительной терапии (ФЭТ) идурезульфазой и ее влияние на сердечно-сосудистую систему у 55 пациентов с мукополисахаридозом II типа (МПС II, синдром Хантера) — наследственным заболеванием из группы лизосомных болезней накопления вследствие дефицита фермента идуронат-2-сульфатазы и нарушения катаболизма гликозаминогликанов. Несмотря на то что основными клиническими проявлениями заболевания являются поражение центральной нервной системы, костно-суставного аппарата, патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гепатоспленомегалия, нарушение слуха, именно кардиоваскулярные осложнения выступают основной причиной детального исхода у пациентов с МПС. ФЭТ, проводимая с раннего возраста, существенно улучшает состояние детей, предотвращает/уменьшает прогрессирование поражения сердца, а также препятствует прогрессированию обструкции дыхательных путей (по результатам динамики индекса апноэ сна и по индексам апноэ-гипопноэ и десатурации (SpO_2), средней/минимальной SpO_2 , продолжительности эпизодов $SpO_2 < 90\%$ и степени гипертрофии небных миндалин и аденоидов) [62, 63]. Оптимизирована тактика ведения пациентов с мукополисахаридозами, выявлены факторы, приводящие к прогрессирующему ухудшению состояния, внедрены методы профилактики развития тяжелых осложнений.

Закономерный этап трансляции принципов педиатрии, программирующей развитие и здоровье, в отношении распространенных, в том числе острых, состояний — комплексный алгоритм диагностики патологии полости носа и носоглотки у детей [64]. Идентификация корреляции нарушений обоняния и иных, объективных, изменений при различных патологических состояниях полости носа и носоглотки дает возможность дополнительного контроля уровня терапевтической коррекции выявленных изменений. Перспективный подход к диагностике сенсорных нарушений на примере гипосмии, сопровождающих различные заболевания, разработан и используется для оптимизации комплекса мероприятий ведения пациентов. Технология, особенно актуальная в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, применяется как для дополнительного

мониторинга уровня достигнутого контроля над болезнью, так и для уточнения выраженности изменений когнитивной сферы, последовавших на фоне длительной ольфакторной недостаточности [65]. Так, анализ функции обоняния у детей ($n = 81$) после перенесенной COVID-19 показал, что у детей и подростков еще не менее чем через 3–4 нед после выздоровления сохраняются изменения обоняния: порог обоняния у переболевших оказался выше, чем у детей, не перенесших инфекцию, и не зависел от субъективного восприятия, тяжести инфекции или преморбидного неврологического повреждения [65].

Партисипативность — важнейший знаковый элемент инновационного 7П детского здравоохранения и наиболее закономерный показатель холистической медицины для детей — свое масштабное отражение обрела в разработанной концепции социальной педиатрии (целостном подходе к сохранению здоровья и улучшению качества жизни детей, подвергающихся неблагоприятным социальным факторам или имеющих потенциальный риск такого воздействия), которая реализует комплексные профилактические мероприятия мультипрофессиональной направленности (медицинские, социальные, психологические и правовые) на индивидуальном, групповом, региональном, национальном и глобальном уровнях [66, 67]. Социальная педиатрия в соответствии с ее понятийно-категориальным аппаратом, сферами научных исследований и областями практического применения выступает концептуальной основой развития медико-психолого-социальной помощи детскому населению. В современном обществе, особенно в условиях пандемии COVID-19, обострились многие социальные проблемы, и именно специалисты детского здравоохранения должны обладать необходимыми знаниями для выявления жестокого и ненадлежащего обращения с детьми. Результаты одномерного опроса педиатров с использованием международного стандартизированного инструмента выявили недостаточную компетентность педиатров, прежде всего участковой службы, в вопросах выявления и сопровождения случаев насилия (физического и психологического) над детьми (с физическим и психологическим видами насилия над детьми встречались 40 и 53% опрошенных соответственно; инициировали разбирательство по каждому случаю физического насилия 28% специалистов) [68].

Колоссальная работа по агрегации и тщательному научному анализу всех доступных мировых данных по новой коронавирусной инфекции у детей (SARS-CoV-2) были положены в основу методических рекомендаций по ведению детей с COVID-19 Минздрава России. Это позволило уже в апреле 2020 г. подготовить образовательный цикл (постоянно обновляющийся) для специалистов и врачей первичного звена, доступ к которому осуществляется как на сайте профессионального сообщества — Союза педиатров России, так и на других образовательных площадках, а также сформировать обоснованный проект диспансерного наблюдения детей, перенесших коронавирусную инфекцию нового типа, независимо от степени тяжести болезни [69–72].

Все научные результаты, полученные благодаря революционным разработкам, выполненным на надежном фундаменте педиатрической науки отечественного детского здравоохранения, являются основой нового направления — **педиатрии развития и программирования здоровья** и внедрены коллективом специалистов НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (руково-

дитель — академик РАН Л.С. Намазова-Баранова) в ежедневную практику, что позволило обеспечить пациентов детской возрастной категории медицинской помощью наивысшего качества.

Заключение

Несомненно, в настоящее время решение проблемы охраны здоровья детей является стратегическим фактором в достижении оптимальных показателей младенческой и детской заболеваемости, инвалидности и смертности, в борьбе с инфекционными и онкологическими заболеваниями, решении социокультурных и образовательных потребностей детей и подростков с острыми и хроническими, в том числе жизнеугрожающими, состояниями, остро необходимым для формирования общественной политики, научно-технического прогресса и достижений в области профилактических и здоровьесберегающих технологий, спортивной медицины.

В новом направлении медицины — 7П-педиатрии — результаты научной работы, основанные на фундаментальных данных и представлениях нейронаук о прогрессивном развитии и современной методологии образовательного сопровождения всего медицинского процесса, транслированы в клиническую практику и не только охватывают диагностические, терапевтические, профилактические и реабилитационные воздействия, но и сосредоточены на программировании здорового развития и формировании оптимальной траектории когнитивно-поведенческого фенотипа растущего поколения России — основы сохранения здоровья и достижения здорового долголетия российского народа.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. Л.С. Намазова-Баранова — формирование концепции, структуры публикации и научное редактирование статьи; А.А. Баранов — формулирование актуальности статьи и научное редактирование; Е.А. Вишнёва — подготовка аналитических материалов, формулирование структуры, написание статьи; В.Ю. Альбицкий — формулирование актуальности и научное редактирование статьи; А.А. Алексеева — анализ источников литературы по направлениям, подготовка публикации; И.А. Белиева — анализ источников литературы по направлениям, подготовка публикации; В.А. Булгакова — анализ источников литературы по направлениям, подготовка публикации; Н.Д. Вашакмадзе — анализ источников литературы по направлениям, подготовка публикации; О.Б. Гордеева — поисково-аналитическая работа; И.В. Зеленкова — поисково-аналитическая работа; Е.В. Кайтукова — поисково-аналитическая работа; Г.А. Каркашадзе — поисково-аналитическая работа; Е.В. Комарова — поисково-аналитическая работа; Ю.Г. Левина — анализ источников литературы по направлениям; А.В. Пашков — анализ источников литературы по направлениям; Т.Е. Привалова — анализ источников литературы по направлениям; Г.В. Ревуненков — анализ источников литературы по направлениям; Л.Р. Селимзя-

нова — анализ источников литературы по направлениям; Н.В. Устинова — анализ источников литературы по направлениям и подготовка рукописи; М.В. Федосеев — подготовка рукописи к публикации; К.Е. Эфендиева —

подготовка рукописи к публикации. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sobradillo P, Pozo F, Agustí A. P4 medicine: The future around the corner. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(1):35–40. English, Spanish. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2010.09.009>
2. Hood L, Rowen L, Galas DJ, Aitchison JD. Systems biology at the Institute for Systems Biology. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2008;7(4):239–248. doi: <https://doi.org/10.1093/bfpg/cln027>
3. Galas DJ, Hood L. Systems Biology and Emerging Technologies will Catalyze the Transition from Reactive Medicine to Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (P4) Medicine. *Interdisciplinary Bio Central*. 2009;1(6):1–4. doi: <https://doi.org/10.4051/ibc.2009.2.0006>
4. Zieglerberger W, Tölle TR. The pharmacology of pain signalling. *Curr Opin Neurobiol*. 1993;3(4):611–618. doi: [10.1016/0959-4388\(93\)90063-5](https://doi.org/10.1016/0959-4388(93)90063-5)
5. Kitano H. Systems Biology: A Brief Overview. *Science*. 2002;295(5560):1662–1664. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1069492>
6. Blobel B. Challenges and Solutions for Designing and Managing pHealth Ecosystems. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:83. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00083>
7. Blobel B, Ruotsalainen P, Brochhausen M, et al. Autonomous Systems and Artificial Intelligence in Healthcare Transformation to 5P Medicine — Ethical Challenges. *Stud Health Technol Inform*. 2020;270:1089–1093. doi: <https://doi.org/10.3233/SHTI200330>
8. Ashton K. That “internet of things” thing. *RFID Journal*. 2009;22(7):97–114. Available from: <https://www.rfidjournal.com/that-internet-of-things-thing>
9. Saarikko T, Westergren UH, Blomquist T. The internet of things: Are you ready for what's coming? *Business Horizons*. 2017;60(5):667–676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bushor.2017.05.010>
10. Nazir S, Ali Y, Ullah N, García-Magariño I. Internet of things for healthcare using effects of mobile computing: a systematic literature review. *Wireless Communications and Mobile Computing*. 2019;(2):1–20. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5931315>
11. Kelly JT, Campbell KL, Gong E, et al. The Internet of Things: Impact and Implications for Health Care Delivery. *J Med Internet Res*. 2020;22(11):e20135. doi: <https://doi.org/10.2196/20135>
12. Siwicki B. IBM Watson Health's chief health officer talks healthcare challenges and AI. *Healthcare IT News*. February 13, 2019. Available from: <https://www.healthcareitnews.com/news/ibm-watson-health-s-chief-health-officer-talks-healthcare-challenges-and-ai>
13. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1347–1358. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr1814259>
14. Davenport TH, Glover WJ. Artificial Intelligence and the Augmentation of Health Care Decision-Making. *NEJM Catalyst*. 2018;4(3).
15. Blobel B, Ruotsalainen P. How Does GDPR Support Healthcare Transformation to 5P Medicine? *Stud Health Technol Inform*. 2019;264:1135–1139. doi: <https://doi.org/10.3233/SHTI190403>
16. Gardes J, Maldivi C, Boisset D, et al. Maxwell@: An Unsupervised Learning Approach for 5P Medicine. *Stud Health Technol Inform*. 2019;264:1464–1465. doi: <https://doi.org/10.3233/SHTI190486>
17. Damon J. The digital revolution and the 5 Ps of medicine. March 17, 2017. Available from: <http://parisinnovationreview.com/articles-en/the-digital-revolution-and-the-5-ps-of-medicine>
18. Elliott J. The Six P's Of Medicine: How Healthcare Technology will Transform Access to Care and Enable better Patient Outcomes. *Forbes*. March 30, 2021. Available from: <https://www.forbes.com/sites/forbestechcouncil/2021/03/30/the-six-ps-of-medicine-how-healthcare-technology-will-transform-access-to-care-and-enable-better-patient-outcomes/>
19. Kim YJ. The Future Medical Science and Colorectal Surgeons. *Ann Coloproctol*. 2017;33(6):207–209. doi: <https://doi.org/10.3393/ac.2017.33.6.207>
20. Augé Ph, Mercieret J, Pierrot F, et al. Biohealth White Paper. Biomarkers and 6P Medicine. VUSE; 2017. Available from: https://muse.edu.umontpellier.fr/files/2019/11/LivreBlancBS2019_VFF.pdf
21. Pronovost PJ, Mathews SC, Chute CG, et al. Creating a purpose-driven learning and improving health system: The Johns Hopkins Medicine quality and safety experience. *Learn Health Syst*. 2016;1(1):e10018. doi: <https://doi.org/10.1002/lrh2.10018>
22. Li S-Y, Ding Y-Q, Si Y-L, et al. 5P Strategies for Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Paradigm of Precision Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:543246. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.543246>
23. Hu C-S, Tkebuchava T. New “P” in Medical Model. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(4):492–493. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.176074>
24. Трансляционная 7П медицина. Стратегическая академическая клиника // Казанский федеральный университет. Available from: <https://7p-medicine.kpfu.ru/struktura/organizatsionnyj-sostav-i-struktura-sae/>
25. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., и др. Новая парадигма реабилитации недоношенных детей с перинатальной патологией — персонализация терапевтических этапов: когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 256–267. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. New Paradigm in Abilitation of Premature Children with Perinatal Pathology — Therapeutic Stages Personalization: Cohort Study. *Current Pediatrics*. 2020;19(4):256–267. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i4.2111>
26. Садчиков П.Е., Гольдман И.Л., Намазова-Баранова Л.С., и др. Детская присыпка на основе лактоферрина. Патент на изобретение 2743558 C1, 19.02.2021. Заявка № 2020121649 от 30.06.2020. [Sadchikov PE, Gol'dman IL, Namazova-Baranova LS, i dr. Detskaya prisypka na osnove laktoferrina. Patent na izobretenie 2743558 C1, 19.02.2021. Zayavka № 2020121649 ot 30.06.2020. (In Russ.)]
27. Беляева И.А., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Предикторы когнитивных нарушений и возможности их профилактики у недоношенных детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 4. — С. 318–327. [Belyaeva IA, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Predictors of Cognitive Defects and Its Prevention Capabilities in Premature Infants. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2020;17(4):318–327. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i4.2164>
28. Zhang-James Y, Helminen EC, Liu J, et al. Evidence for similar structural brain anomalies in youth and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a machine learning analysis. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):82. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01201-4>
29. Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Вишнёва Е.А., и др. Связь когнитивного и социального функционирования школьников: изучение популяционных данных с помощью методов интеллектуального анализа разнородных

- данных // *Педиатрическая фармакология*. — 2019. — Т. 16. — № 6. — С. 353–365. [Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, Vishnyova EA, et al. Correlations between Cognitive and Social Functioning of Schoolchildren: Study of Population Data Using Methods of Intellectual Analysis of Heterogeneous Data. *Pediatriceskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2019;16(6):353–365. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i6.2073>
30. Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. Методы интеллектуального анализа разнородных данных и проведение популяционных исследований в целях выявления когнитивных характеристик, охраны психического здоровья и психологического благополучия современных российских школьников // *Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества: материалы научно-практической конференции*. — М., 2019. — С. 186–191. [Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA. Metody intellektual'nogo analiza raznorodnykh dannykh i provedeniye populyatsionnykh issledovaniy v tselyakh vyyavleniya kognitivnykh harakteristik, ohrany psicheskogo zdorov'ya i psichologicheskogo blagopoluchiya sovremennykh rossijskikh shkol'nikov. *Mezhdisciplinarnye podhody k izucheniyu psicheskogo zdorov'ya cheloveka i obshchestva: materialy nauchno-prakticheskoy konferencii*. Moscow: 2019. S. 186–191. (In Russ.)]
 31. Промежуточный отчет 2020 г. размещен к ЕГИСУ НИОКТР — АААА-А20-120060990038-4. Available from: www.rosid.ru
 32. Папков А.В., Наумова И.В., Зеленкова И.В. *Методы исследования слуха у детей: учеб. пособие*. — М.: Педиатр, 2020. — 40 с. [Pashkov AV, Naumova IV, Zelenkova IV. *Metody issledovaniya slukha u detey: ucheb. posobie*. Moscow: Peditr; 2020. 40 s. (In Russ.)]
 33. Папков А.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Влияние тугоухости на образовательный процесс у детей и подростков // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 272–278. [Pashkov AV, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Naumova IV, et al. Hearing Loss Effect on the Educational Process in Children and Adolescents. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2020;19(4):272–278. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i4.2134>
 34. Папков А.В., Наумова И.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. Тональная аудиометрия с применением скринингового переносного комплекса в группах учащихся // *Российская оториноларингология*. — 2020. — Т. 19. — № 6 (109). — С. 50–56. [Pashkov AV, Naumova IV, Namazova-Baranova LS, et al. Puretone audiometry using portable screening system in groups of students. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(6):50–56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-6-50-56>
 35. Папков А.В., Наумова И.В., Зеленкова И.В., и др. Автоматическая аудиометрия как скрининговое исследование слуховой функции у школьников: обзор литературы и собственный опыт // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 3. — С. 245–250. [Pashkov AV, Naumova IV, Zelenkova IV, et al. Automated Audiometry as the Screening of Hearing in Schoolchildren: Literature Review and Own Experience. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2021;20(3):245–250. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3.2277>
 36. Вишнева Е.А. *Новые технологии диагностики и лечения аллергических болезней у детей: дис. д-ра мед. наук*. — М., 2018. — 192 с. [Vishneva EA. *Novye tekhnologii diagnostiki i lecheniya allergicheskikh boleznei u detey: dis. d-ra med. nauk*. M.; 2018. 192 s. (In Russ.)]
 37. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов И.В., и др. Технологии комплексного интеллектуального анализа клинических данных // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2016. — Т. 71. — № 2. — С. 160–171. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Smirnov IV, et al. Technologies for Complex Intelligent Clinical Data Analysis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(2):160–171. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn663>
 38. Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Arimova P, et al. Follow-Up of Patients with Bronchial Asthma After Discontinuation Of Omalizumab. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement*. 2019;74(S106):TP1266.
 39. Namazova-Baranova L, Vishneva E, Arimova P, et al. The Assessment of Therapy with Omalizumab in Children and Adults with Severe Asthma According to the Patient Registry. *Allergy*. 2020;75(S109):379.
 40. Namazova-Baranova L, Vishneva E, Kalugina V, et al. The Results Of Long-Term Observation Of Adolescents With Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy*. 2020;75(S109):560.
 41. Колбин А.С., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 4. — С. 345–353. [Kolbin AS, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. A Pharmacoeconomic Analysis of Treating Severe Uncontrolled Child Asthma with Omalizumab — Actual Russian Clinical Practice Data. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(4):345–353. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1606>
 42. Добрынина Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Динамика качества жизни пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2017. — Т. 96. — № 2. — С. 33–40. [Dobryнина EA, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Dynamics of the quality of life of patients with severe bronchial asthma during Omalizumab treatment. *Pediatrics*. 2017;96(2):33–40. (In Russ.)]
 43. Аримова П.С., Намазова-Баранова Л.С., Левина Ю.Г., и др. Мобильные технологии в достижении и поддержании контроля астмы у детей: первые результаты работы чат-бота MedQuizBot // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 214–220. [Arimova PS, Namazova-Baranova LS, Levina JuG, et al. Mobile Technologies in Achieving and Maintaining Asthma Control in Children: First Results of MedQuizBot Chat Bot. *Pediatriceskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2021;18(3):214–220. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2279>
 44. Сновская М.А., Батырова А.С., Намазова-Баранова Л.С., и др. О минимизации затрат на высокоэффективную диагностику аллергии у детей: анализ согласованности результатов аллергологического *in vitro*- и *in vivo*-обследования // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2015. — Т. 70. — № 6. — С. 748–755. [Snovskaya MA, Batyrova AS, Namazova-Baranova LS, et al. About Minimization of Expenses on Allergy Diagnosis in Children: Analysis of Consistency of *in Vitro*- and *in Vivo*-Allergic Examinations Results. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(6):748–755. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn583>
 45. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Интегративный анализ эпидемиологического профиля клинико-лабораторных маркеров сенсибилизации у детей: результаты поперечного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 118–133. [Levina JuG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Integrative Analysis of Epidemiological Profile of Sensitization Clinical Laboratory Markers in Children: Cross-Sectional Study Results. *Pediatriceskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2021;18(2):118–133. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i2.2251>
 46. Белевский А.С., Ильяна Н.И., Княжеская Н.П., и др. Оценка эффективности иммунобиологической терапии по данным анализа текущей клинической практики ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Данные пилотного проекта «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной

- ной астмой» // *Прикладная пульмонология*. — 2018. — № 4. — С. 12–19. [Belevskiy AS, Ilina NI, Knyazheskaya NP, et al. The Assessment of Efficacy of Immunobiological Therapy According to Analysis of Current Clinical Practice for the Management of Patients with Severe Asthma. The Data of Pilot Project "All-Russian Register of Patients with Severe Asthma". *Practical Pulmonology*. 2018;4:12–19. (In Russ.)]
47. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В., и др. Прогностические параметры оценки степени сенсибилизации детей с аллергическими заболеваниями, обусловленными пыльной злаковой трав. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2017620122, 01.02.2017. Заявка № 2016621440 от 31.10.2016. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kozhevnikova OV, et al. Prognosticheskie parametry ocenki stepeni sensibilizatsii detey s allergicheskimi boleznyami, obuslovlennymi pyl'coj zlakovykh trav. Svidetel'stvo o registratsii bazy dannykh RU 2017620122, 01.02.2017. Zayavka № 2016621440 ot 31.10.2016. (In Russ.)]
48. Намазова-Баранова Л.С., Приказова Т.Е., Булгакова В.А., и др. Место дисциплины «Вакцинопрофилактика здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями» в учебном плане подготовки специалиста по направлению «Педиатрия» // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 1. — С. 48–51. [Namazova-Baranova LS, Privalova TE, Bulgakova VA, et al. The Role of "Preventive Vaccination in Healthy Children and Children with Chronic Diseases" Discipline in the Specialist Training Curriculum in the Field of "Pediatrics". *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2021;18(1):48–51. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i1.2232>
49. Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Гринчик П.Р., и др. Привитость и охват иммунизацией в соответствии с национальным календарем профилактических прививок детского населения: одномоментное многоцентровое исследование // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 110–117. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Grinchik PR, et al. Immunization and Immunization Coverage According to National Immunization Schedule for Children Population: Cross-Sectional Multi-Centre Study. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2021;18(2):110–117. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i2.2218>
50. Namazova-Baranova L, Vishneva E, Chemakina D, et al. Human Papillomavirus Vaccination Uptake Barriers Among Adolescents and Their Parents In The Russian Federation. *Value in Health*. 2018;21:S238–S239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.1426>
51. Чемакина Д.С. Усовершенствованный подход к введению вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции у детей и подростков в Российской Федерации: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2018. — 164 с. [Chemakina DS. *Usovershenstvovannyj podhod k vnedreniyu vakcinoprofilaktiki papillomavirusnoj infekcii u detej i podrostkov v Rossijskoj Federacii*: dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2018. 164 s. (In Russ.)]
52. Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Вишнёва Е.А., и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 58–74. [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishneva EA, et al. Theoretical Background and Real Results: A Data Review on Vaccine Prevention of Pneumococcal Infection in the World. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2018;15(1):58–74. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1844>
53. Намазова-Баранова Л.С., Чемакина Д.С., Вишнёва Е.А., и др. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 1. — С. 80–85. [Namazova-Baranova LS, Chemakina DS, Vishneva EA, et al. Overview of the Global Vaccination against Human Papillomavirus. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2018;15(1):80–85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i1.1846>
54. Калюжная Т.А., Федосеев М.В., Намазова-Баранова Л.С., и др. Преодоление «антипрививочного скепсиса»: поиски решения выхода из сложившейся ситуации // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 141–148. [Kaliuzhnaia TA, Fedoseenko MV, Namazova-Baranova LS, et al. Overcoming "Anti-Vaccination Scepticism": Seeking a Solution to the Situation. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2018;15(2):141–148. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1871>
55. Вишнёва Е.А., Костин М.П., Мазанкова Л.Н., и др. Резолюция Форума экспертов Российской Федерации «Ветряная оспа: серьезная инфекционная угроза для РФ, которая может быть предотвращена вакцинацией» 7 декабря 2019 г. // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 491–494. [Vishnyova E.A., Kostinov M.P., Mazankova L.N., et al. Rezolyuciya Forum ekspertov Rossijskoj Federacii "Vetryanaya ospa: ser'eznaya infekcionnaya ugroza dlya RF, kotoraya mozhet byt' predotvrashchena vaktsinaciej" 7 dekabrya 2019 g. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2019;18(6):491–494. (In Russ.)]
56. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А. Комплексный подход к оценке качества медицинской помощи в педиатрии // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 5. — С. 517–523. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Vishnyova EA. Complex Approach to Evaluating Quality of Medical Care in Pediatrics. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):517–523. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1451>
57. Гордеева О.В., Басаргина Е.Н., Бабайкина М.А., и др. Способ подбора эффективной дозы бета-адреноблокаторов при кардиомиопатии у детей. Патент на изобретение RU 2719909 C1, 23.04.2020. Заявка № 2019118240 от 13.06.2019. [Gordeeva OV, Basargina EN, Babajkina MA, et al. *Sposob podbora effektivnoj dozy beta-adrenobloktorov pri kardiomopatiih u detej*. Patent na izobretenie RU 2719909 C1, 23.04.2020. Zayavka № 2019118240 ot 13.06.2019. (In Russ.)]
58. Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Two Siblings with Attenuated Mps II Form: Long Term Enzyme Replacement Therapy. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;132(2):S107–S108.
59. Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Zakharova EYu, et al. Mild Forms of Mucopolysaccharidosis Type I (MPS I). *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;132(2):S108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.12.265>
60. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Намазова-Баранова Л.С., Федорова Н.В., Бабайкина М.А. Нейропатическая форма Мукополисахаридоза II типа: клинические случаи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 72–80. [Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Namazova-Baranova LS, et al. Non-Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*. 2021;20(1):72–80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2238>
61. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., и др. Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурзера: клинические случаи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 196–202. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Patients with Hurler Syndrome: Clinical Cases. *Voprosy Sovremennoj Pediatrii = Current Pediatrics*. 2019;18(3):196–202. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2037>
62. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., и др. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии // *Вопросы современной педиатрии*. —

2019. — Т. 18. — № 6. — С. 485–490. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2019;18(6):485–490. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2070>
63. Осипова Л.А., Кузнецова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., и др. Влияние ферментозаместительной терапии на обструкцию верхних дыхательных путей у детей с мукополисахаридозами: ретроспективное когортное исследование // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 2. — С. 135–140. [Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. The Effect of Enzyme Replacement Therapy on Upper Airway Obstruction in Children with Mucopolysaccharidosis: A Retrospective Cohort Study. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2018;15(2):135–140. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1870>
64. Губанова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Пашков А.В., и др. Современные диагностические исследования в ринологии: необходимое и достаточное // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 5. — С. 450–454. [Gubanova SG, Namazova-Baranova LS, Pashkov AV, et al. Modern Diagnostic Studies in Rhinology: Necessary and Sufficient. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020;17(5):450–454. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2183>
65. Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Зеленкова И.В., и др. Нерандомизированное сравнительное исследование обоняния у детей, перенесших COVID-19. Промежуточные результаты // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 6. — С. 502–507. [Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, Zelenkova IV, et al. Non-Randomized Comparative Study of Olfaction in post-COVID-19 Children. Intermediary Results. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020;17(6):502–507. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2201>
66. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние и задачи совершенствования медико-социальной помощи детскому населению // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 184–189. [Baranov AA, Albitskiy VYu., Ustinova NV. State and Aims of Enhancement of Health and Social Care for Child Population. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2020;19(3):184–189. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2112>
67. Чичерин Л.П., Альбицкий В.Ю., Щепин В.О. Состояние и проблемы организации социально-правовой работы с детьми в первичном звене медицинской помощи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 3. — С. 195–200. [Chicherin LP, Albitskiy VYu, Shepin VO. State and Problems in Organization of Socio-Legal Work with Children in Primary Care. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii = Current Pediatrics*. 2021;20(3):195–200. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i3/2269>
68. Намазова-Баранова Л.С., Устинова Н.В., Альбицкий В.Ю., и др. Осведомленность и компетенции педиатров первичного звена по вопросам жестокого и ненадлежащего обращения с детьми: результаты одномоментного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 5. — С. 429–436. [Namazova-Baranova LS, Ustinova NV, Albitskiy VYu, et al. Awareness and Competence of Pediatricians on Child Abuse: Preliminary Results of the International Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020;17(5):429–436. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2162>
69. Русинова Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С., и др. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 2. — С. 95–102. [Rusynova DS, Nikonov EL, Namazova-Baranova LS, et al. Primary Observational Results on Children Who Have Been Exposed to COVID-19 in Moscow. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020;17(2):95–102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2095>
70. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., и др. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2). *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 2. — С. 103–118. [Alexandrovich YuS, Baybarina EN, Baranov AA, et al. Management of Children with Disease Caused by New Coronavirus Infection (SARS-CoV-2). *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020;17(2):103–118. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2096>
71. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Согласованные рекомендации по ведению детей с аллергическими болезнями в период пандемии нового коронавируса SARS-CoV-2 (инфекции COVID-19) // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 2. — С. 119–122. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. Statement on Management of Children with Allergic Diseases During New Coronavirus Infection SARS-CoV-2 Pandemic (COVID-19 Infection). *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2020;17(2):119–122. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2097>
72. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., и др. Особенности течения бронхиальной астмы и респираторной заболеваемости у детей в период пандемии COVID-19: результаты ретроспективного сравнительного наблюдательного исследования // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2020. — Т. 75. — № S5. — С. 455–464. [Levin J, Namazova-Baranova L, Vishneva E, et al. Asthma Activity and Respiratory Morbidity in Children during the COVID-19 Pandemic: Results of a Retrospective Comparative Observational Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(S5):455–464. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1448>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вишневая Елена Александровна, д.м.н., профессор [Elena A. Vishneva, MD, PhD, Professor];
адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, с. 1 [address: 1 bld., 10, Fotiyevoy str., 119333, Moscow, Russia];
e-mail: vishneva.e@yandex.ru, SPIN-код: 1109-2810, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

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

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

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

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [*Anna A. Alekseeva*, MD, PhD]; e-mail: aleksaa06@yandex.ru, SPIN-код: 7253-7970, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Беляева Ирина Александровна, д.м.н., профессор [*Irina A. Belyaeva*, MD, PhD, Professor]; e-mail: irinaneo@mail.ru, SPIN-код: 4869-6271, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

Булгакова Виля Ахтямовна, д.м.н., профессор [*Viliya A. Bulgakova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: irvilbulgak@mail.ru, SPIN-код: 3055-0580, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4861-0919>

Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н., профессор [*Nato D. Vashakmadze*, MD, PhD, Professor]; e-mail: nato-nato@yandex.ru, SPIN-код: 2906-9190, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Гордеева Ольга Борисовна, к.м.н., доцент [*Olga B. gordeeva*, MD, PhD, Associated Professor]; e-mail: obr@yandex.ru, SPIN-код: 2562-7725, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Зеленкова Ирина Владимировна, к.м.н. [*Irina V. Zelenkova*, MD, PhD]; e-mail: izelen@mail.ru, SPIN-код: 6206-6040, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6158-9064>

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

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [*Georgii A. Karkashadze*, MD, PhD]; e-mail: karkga@mail.ru, SPIN-код: 6248-0970, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Комарова Елена Владимировна, д.м.н. [*Elena V. Komarova*, MD, PhD]; e-mail: dr.klv-27@rambler.ru, SPIN-код: 2581-8021, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

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

Пашков Александр Владимирович, д.м.н., профессор [*Alexandr V. Pushkov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: avpushkov@mail@gmail.com, SPIN-код: 2779-8496, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

Привалова Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент [*Tatiana E. Privalova*, MD, PhD, Associated Professor]; e-mail: privalova-tatyana@yandex.ru, SPIN-код: 7879-4299, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

Ревуненков Григорий Валерьевич, к.м.н. [*Grigori V. Revunenkov*, MD, PhD]; e-mail: rgv07@mail.ru, SPIN-код: 7568-9285, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н., доцент [*Liliya R. Selimzianova*, MD, PhD, Associated Professor]; e-mail: lilysir@mail.ru, SPIN-код: 5508-1689, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9332-0622>

Устинова Наталья Вячеславовна, д.м.н. [*Natalia V. Ustinova*, MD, PhD]; e-mail: ust-doctor@mail.ru, SPIN-код: 5003-3852, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н., доцент [*Marina V. Fedoseenko*, MD, PhD, Associated Professor]; e-mail: titovamarina@mail.ru, SPIN-код: 6339-5386, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

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

А.В. Власова, М.В. Ветлужская,
Ю.А. Лутохина, П.А. Харитонов

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

Поперечное онлайн-исследование условий труда и психологического статуса российских врачей во время пандемии COVID-19

Обоснование. В период пандемии COVID-19 многократно возросли психологическая и физическая нагрузки на медиков во всем мире. Выявлено, что врачи, занимающиеся ведением пациентов с COVID-19 в разных странах, имеют более высокий риск депрессии, тревоги, психосоматических расстройств. Практически не изучено, как работа в условиях пандемии сказалась на психологическом состоянии российских врачей. **Цель исследования** — оценить условия труда, психологический статус российских врачей и оказание им психологической поддержки во время пандемии COVID-19. **Методы.** Проведено поперечное онлайн-исследование с участием 133 врачей различных специальностей в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст — $43,6 \pm 9,9$ года), 112 (84,2%) из них — женщины. Оценивались особенности работы респондентов во время пандемии, наличие психосоматических расстройств, уровень депрессии и тревоги по шкале HADS. **Результаты.** Практически две трети опрошенных врачей (82; 61,7%) сообщили, что их загруженность на рабочем месте в период пандемии увеличилась, с почасовой нагрузкой более 40 ч в неделю — у 54,1%. Доход в пандемию вырос лишь у 25,6% врачей. У большинства респондентов за время пандемии появились одна или несколько из соматических жалоб, чаще всего — нарушения сна, выявленные у 72 (54,1%) врачей. Клиническая тревога диагностирована у 30 (22,6%), а клиническая депрессия — у 15 (11,3%) человек, субклинический уровень тревоги — у 22 (16,5%), субклиническая депрессия — у 31 (23,3%) врача. У 6,0% врачей диагностированы клинические уровни тревоги и депрессии одновременно. **Заключение.** Российские врачи в период пандемии работают в условиях высокой физической и психоэмоциональной нагрузки, продолжая оказывать медицинскую помощь даже при наличии клинических уровней тревоги и депрессии, что неблагоприятно сказывается как на пациентах, так и на врачах. Отмечается дефицит необходимой психологической поддержки врачей, а также других мер профилактики профессионального выгорания.

Ключевые слова: депрессия, тревога, COVID-19, пандемия, условия труда врачей

Для цитирования: Власова А.В., Ветлужская М.В., Лутохина Ю.А., Харитонов П.А. Поперечное онлайн-исследование условий труда и психологического статуса российских врачей во время пандемии COVID-19. Вестник РАМН. 2021;76(6):635–641. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1568>

63

A.V. Vlasova, M.V. Vetluzhskaya, Yu.A. Lutokhina, P.A. Haritonova

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

Cross-Sectional Online Study of the Psychological Status of Russian Doctors during the COVID-19 Pandemic

Background. COVID-19 outbreak resulted in an increased psychological and physical pressure on healthcare professionals worldwide. Doctors treating COVID-19 patients have turned out to be at higher risk of depression, anxiety, psychosomatic disorders. The data about the influence of the pandemic on psychological health of Russian doctors is still missing. **Aims** — to evaluate a psychological status of Russian doctors during COVID-19 pandemic. **Methods.** This cross-sectional online-study was conducted among 133 doctors of different specialties aged 25–70 (mean age 43.6 ± 9.9), 112 (84.2%) of the them were females. We assessed the work conditions of the respondents during pandemic, the presence of psychosomatic disorders, depression and anxiety levels by HADS scale. **Results.** Almost two thirds (82; 61.7%) of the respondents reported an increased workload during the pandemic, 54.1% of them work more than 40 hours per week. The income has risen only in 25.6% of the doctors. Most of the respondents announced a manifestation of one or more psychosomatic disorders during the pandemic. The most frequent complaint was insomnia found in 72 (54.1%) of the doctors. Clinical anxiety was confirmed in 30 (22.6%), clinical depression in 15 (11.3%), moderate anxiety in 22 (16.5%), moderate depression in 31 (23.3%), both clinical anxiety and depression in 6% of the participants. **Conclusions.** During the pandemic Russian doctors continue to work under physical and psychological pressure and provide medical care even if they have clinical depression and anxiety that influences on patient's and doctor's wellbeing. There's still a lack of psychological assistance to doctors and of other methods to prevent professional burn-out.

Keywords: depression, anxiety, COVID-19, pandemic, working conditions of doctors

For citation: Vlasova AV, Vetluzhskaya MV, Lutokhina YuA, Haritonova PA. Cross-Sectional Online Study of the Psychological Status of Russian Doctors during the COVID-19 Pandemic. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(6):635–641. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1568>

Обоснование

Ежедневная работа врача сопряжена с высокой эмоциональной нагрузкой, обусловленной ответственностью за жизнь и здоровье пациентов, а также необходимостью проявлять эмпатию, т.е. оказывать медицинскую помощь с учетом чувств и волнений пациента [1]. В условиях пандемии COVID-19 врачи всех специальностей подвергаются еще большему психологическому давлению, что, безусловно, повышает риск эмоционального выгорания, появления психосоматических расстройств и клинически значимой депрессии [2–8].

Директор Евробюро ВОЗ Ганс-Генри К्लюге в январе 2021 г. констатировал разрастание «параллельной» пандемии тревожных и депрессивных расстройств — она охватила 20% медиков в мире (данные Международной организации труда). «Нарушения психического здоровья приобрели масштаб еще одной, параллельной, пандемии, и ВОЗ-Европа намерена решать эту проблему через новую Коалицию по охране психического здоровья, которая будет наращивать поддержку, в том числе посредством выработки рекомендаций и руководящих принципов для каждой страны», — заявил К्लюге [9].

Многие клиницисты именно в этот период столкнулись с профессиональным выгоранием и депрессией. По результатам опроса MedScape, проведенного осенью 2020 г. и включавшего более 12 тыс. врачей разных специальностей, о выгорании сообщили 42% опрошенных. При этом 21% из них заявили, что оно началось с появлением новой коронавирусной инфекции. За время пандемии значительно снизилась доля врачей, которые могут назвать себя счастливыми, — с 69 до 49%. По мнению большинства респондентов, главными причинами стали нарушение баланса между работой и личной жизнью, а также бюрократическая работа, большое количество рабочих часов, недостаток уважения коллег. 47% заявивших о выгорании рассказали, что оно оказывает серьезное влияние на их жизнь. Десятая часть ощущает потребность оставить профессию в связи с неблагоприятным психологическим состоянием. О наличии клинической депрессии заявили 20% опрошенных. Многие отметили, что ее основной причиной стало именно выгорание. Почти половина врачей с депрессией отрицает, что их состояние влияет на взаимодействие с пациентами; 1% врачей признались, что совершали попытку самоубийства, еще 13% имели суицидальные мысли. При этом 52% опрошенных посчитали, что симптомы профессионального выгорания или депрессии недостаточно тяжелы, чтобы обращаться за квалифицированной помощью [10]. Согласно нашей гипотезе, во время пандемии новой коронавирусной инфекции условия труда врачей и их психологический статус претерпели изменения в худшую сторону и большее количество докторов нуждается в психологической поддержке.

Цель исследования — оценить условия труда, психологический статус российских врачей и оказание им психологической поддержки во время пандемии COVID-19.

Методы

Дизайн исследования

В период с ноября по декабрь 2020 г. проведено одномоментное поперечное онлайн-исследование. Объектом исследования были здоровые врачи, давшие согласие на участие в исследовании, было опрошено 133 врача

различных специальностей от 25 до 70 лет (средний возраст — $43,6 \pm 9,9$ года). Ссылки на онлайн-анкеты были выложены в социальных сетях и мессенджерах. Исследование включало демографический опросник из 27 вопросов относительно специальности, стажа, работы в «красной зоне» с больными COVID-19, наличия хронических заболеваний и риска тяжелого течения COVID-19, способов справляться со стрессом, изменения условий и характера работы во время пандемии, появления психосоматических расстройств и пр. Кроме того, был проведен анализ уровня тревоги и депрессии с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), состоящей из 14 вопросов и позволяющей оценить наличие субклинического или клинического уровней изучаемых параметров [11]. Госпитальная шкала тревоги и депрессии относится к субъективным методам и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у соматических пациентов. Данная шкала была выбрана, поскольку отличается простотой применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у респондента), рекомендована к использованию в общемедицинской практике для первичного выявления тревоги и депрессии (скрининга). Шкала составлена из 14 утверждений, характеризующих 2 подшкалы — «тревога» и «депрессия». Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность).

Критерии соответствия

В исследование включены все врачи, давшие согласие на участие в исследовании, проживающие и работающие в различных населенных пунктах Российской Федерации.

Условия проведения

Опрос проводился через сеть Интернет.

Продолжительность исследования

В период с ноября по декабрь 2020 г. проведено одномоментное поперечное онлайн-исследование.

Этическая экспертиза

Протокол исследования проверен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), дано заключение об одобрении НИР по теме «Поперечное онлайн-исследование психологического статуса российских врачей во время пандемии COVID-19», выписка из протокола № 10-21 от 17 июня 2021 г. Все респонденты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы IBM SPSS Statistics. Дискретные данные представлены в виде распределения абсолютных значений и процентов. Непрерывные данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ среднеквадратичное отклонение, их нормальное распределение подтверждено одновыборочным тестом Колмогорова–Смирнова. Оценка связи между двумя показателями для категориальных дихотомических и порядковых переменных проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимым признавали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В онлайн-исследовании в ноябре–декабре 2020 г. приняли участие 133 врача различных специальностей в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст — $43,6 \pm 9,9$ года), 112 (84,2%) из них — женщины.

Основные результаты исследования

Большинство из них ($n = 112$; 84,2%) проживают в Москве. Состоят в браке 71, есть дети у 51. Проживают в собственной квартире большинство опрошенных врачей — 110, 21 врач снимает жилье, у 2 — служебное. Большинство опрошенных врачей (86) работают терапевтами, еще 26 — врачами общей практики, 11 — акушерами-гинекологами, остальные представляют другие специальности. Общий трудовой стаж опрошенных врачей варьировал от 1 до 47 лет (средний стаж — $21,7 \pm 12,1$ года), врачебный стаж находился в пределах от 1 до 43 лет (в среднем — $19,8 \pm 11,7$ года). Большинство опрошенных врачей работают в городских поликлиниках — 82 (61,7%), в городских больницах — 19 (14,3%), в клиниках медицинских университетов — 8 (6%), в диагностических и частных медцентрах — по 6 (4,5%) человек. Большинство врачей (98; 73,7%) сообщили, что не относятся к группе риска неблагоприятного прогноза по COVID-19. Чем старше были опрошенные врачи, тем ожидаемо чаще они входили в группу риска по COVID-19 ($r = 0,42$; $p < 0,001$), реже работали в «красной зоне» ($r = -0,40$; $p < 0,001$), ниже у них был доход в пандемию ($r = -0,40$; $p < 0,001$). При этом у подавляющего большинства (110) есть среди родственников / близких друзей кто-то в группе риска неблагоприятного прогноза по COVID-19.

Полученные данные во многом обусловлены повышенной нагрузкой на специалистов: треть опрошенных врачей ($n = 41$; 30,1%) даже в период пандемии были вынуждены продолжать подрабатывать. При этом более 40 ч в неделю работают более половины опрошенных ($n = 72$; 54,1%), 37–40 ч — 32 (24,1%) врача, 31–36 ч — 9 (6,8%), 25–30 ч — 7 (5,3%), остальные — менее 24 ч в неделю.

Две трети опрошенных врачей ($n = 82$; 61,7%) сообщили, что их загруженность на рабочем месте в период пандемии увеличилась, у 39 (29,3%) осталась прежней. При этом лишь 31 (23,3%) врач официально работал с больными COVID-19 (получая положенные выплаты).

Обычно увеличение нагрузки подразумевает рост дохода. Но доход в пандемию вырос лишь у 34 (25,6%) врачей, у 29 (21,8%) он уменьшился, у 50 (37,6%) не изменился, еще 20 (15,0%) воздержались от ответа на этот вопрос. Терапевты, в отличие от врачей других специальностей, чаще работали в «красной зоне» ($r = 0,32$; $p < 0,001$) и продолжали это делать на момент опроса ($r = 0,31$; $p < 0,001$). Работа в «красной зоне» привела к повышению нагрузки в часах ($r = 0,46$; $p < 0,001$) и дохода ($r = 0,47$; $p < 0,001$). Увеличение нагрузки более 40 ч в неделю у тех, кто не работал в «красной зоне», также положительно сказалось на доходе ($r = 0,3$; $p < 0,001$). Снижение рабочей нагрузки повлекло снижение дохода ($r = 0,417$; $p < 0,001$).

При анализе вредных привычек выявлено, что 89 (66,9%) из 133 опрошенных никогда не курили, 11 (8,3%) курили, но бросили более года назад. Только 21 (15,8%) курят давно, 7 (5,3%) врачей начали курить в последнее время (с начала пандемии и позже) и 2 (1,5%) в последнее время (с начала пандемии и позже) стали курить больше. Мужчины курили чаще, чем женщины ($r = 0,35$; $p < 0,001$), а частота курения уменьшалась про-

порционально возрасту ($r = -0,22$; $p = 0,016$). Курящие чаще испытывали чувство внутреннего напряжения (вопрос 5 для оценки уровня тревоги по HADS; $r = 0,26$; $p = 0,003$), и у них чаще выявлялась субклиническая тревога ($r = 0,22$; $p = 0,013$). У большинства опрошенных врачей ($n = 102$; 76,7%) в период пандемии не изменилось потребление алкоголя, у 10 (7,5%) снизилось, у 19 (14,3%) выросло. Увеличение употребления алкоголя ассоциировалось с нарушениями сна, как исходными, так и появившимися в период пандемии ($r = 0,21$ и $p = 0,02$; $r = 0,19$ и $p = 0,042$ соответственно), а также с уровнем выраженности тревоги ($r = 0,24$; $p = 0,01$). Кроме того, отмечалась слабая корреляция роста употребления алкоголя с фактом курения ($r = 0,19$; $p = 0,039$), что является следствием того, что к обоим вредным привычкам доктора прибегали с целью снижения уровня тревоги.

Проблемы со сном как один из критериев возросшего стресса не беспокоят лишь чуть менее половины опрошенных врачей ($n = 61$; 45,8%), беспокоят давно — 36 (27,0%), еще у 36 нарушения сна появились в период пандемии или усилились уже имевшиеся проявления. Причем лица, у кого были исходные нарушения сна, стали спать в пандемию еще хуже ($r = 0,57$; $p < 0,001$). Те врачи, у кого в пандемию не изменился доход, реже имели проблемы со сном ($r = -0,3$; $p < 0,001$), в отличие от тех, у кого доход снизился ($r = 0,3$; $p < 0,001$). Ухудшение сна в пандемию также ассоциировалось с наличием клинической тревоги ($r = 0,2$; $p < 0,025$). Наличие исходных нарушений сна ассоциировалось с большей выраженностью тревожного ($r = 0,36$; $p < 0,001$) и депрессивного ($r = 0,32$; $p < 0,001$) синдромов.

Хроническими заболеваниями страдают 70 (52,6%) из 133 опрошенных врачей. Наличие хронических заболеваний ожидаемо коррелировало с возрастом ($r = 0,23$; $p < 0,011$), а также с неспособностью расслабиться (вопрос 4 для оценки уровня тревоги по HADS, $r = 0,26$; $p = 0,003$) и уровнем выраженности депрессивного синдрома ($r = 0,2$; $p < 0,032$).

У половины опрошенных докторов за время пандемии появились одна или несколько из следующих жалоб: учащенное сердцебиение — у 36 (27,0%); перебои в работе сердца — у 24 (18,0%); изжога — у 20 (15,0%); набор веса — у 15 (11,3%); потеря веса — у 13 (9,8%); боли в животе — у 11 (8,3%); боли в области сердца — у 9 (6,8%); склонность к запорам — у 8 (6,0%); метеоризм — у 7 (5,3%); повышенное артериальное давление — у 5 (3,8%); учащенный стул — у 4 (3,0%). По результатам опроса, 63 (47,4%) врача сообщили, что головные боли, боли в шее, спине беспокоят их не более чем всегда, у 38 (28,6%) данные ощущения стали возникать либо усилились в период пандемии, 29 (21,8%) указанные боли не беспокоят. Важно, что отмеченные выше клинические проявления не коррелировали ни с возрастом, ни с наличием хронических заболеваний, что может свидетельствовать о психосоматическом характере проанализированных симптомов. У врачей, у которых усугубились головные боли во время пандемии, достоверно чаще встречались и другие психосоматические проявления ($r = 0,5$; $p < 0,001$). Наличие любых психосоматических расстройств ассоциировалось с выраженностью депрессивного ($r = 0,37$; $p < 0,001$) и тревожного ($r = 0,28$; $p = 0,001$) синдромов.

К декабрю 2020 г. половина опрошенных врачей уже переболела COVID-19. Из них 10 (7,5%) переболели с типичной клинической картиной, но COVID-19 не был подтвержден лабораторно, у 48 (36,1%) COVID-19 был лабораторно верифицирован, 9 перенесли COVID-19 бес-

симптомно и факт перенесенного заболевания был установлен ретроспективно наличием антител. У тех, кто перенес COVID-19, отмечалась тенденция к снижению уровня тревоги ($r = -0,19$; $p = 0,027$), кроме того, эти доктора по сравнению с тем, кто еще не переболел, чаще отмечали, что могут расслабиться (вопрос 4 для оценки уровня тревоги по HADS; $r = -0,2$; $p = 0,023$). У большинства врачей ($n = 81$; 60,1%) близкие родственники также перенесли COVID-19. Переживания за своих близких нашли отражение в психологическом статусе врачей. Так, у тех, чьи родные переболели коронавирусной инфекцией, зафиксирована четкая тенденция к повышению уровня депрессии ($r = 0,34$; $p < 0,001$) и тревоги ($r = 0,22$; $p = 0,012$). У врачей, чьи родные еще не переболели, однако находятся в группе риска, достоверно чаще возникали головные боли ($r = 0,29$; $p = 0,001$) и был выше уровень тревоги ($r = 0,18$; $p = 0,043$).

В итоге клиническая тревога диагностирована у 30 (22,6%) врачей, субклинический уровень тревоги — у 22 (16,5%), клиническая депрессия — у 15 (11,3%), субклиническая депрессия — у 31 (23,3%) врача (рис. 1). Суммарно депрессивные расстройства были выявлены у 46 (34,6%), а тревожные — у 52 (39,1%) врачей. У 23,3% (31 человек) наблюдалось сочетание разных уровней тревоги и депрессии: клиническая тревога и клиническая депрессия — в 6%, клиническая тревога и субклиническая депрессия — в 10,5%, субклиническая тревога и клиническая депрессия — в 0,8%, субклиническая тревога и субклиническая депрессия — в 6% случаев. Наибольшую тревогу вызывают 8 (6,0%) врачей, у которых диагностированы клинические уровни тревоги и депрессии. Лишь у половины из опрошенных врачей (65; 48,9%) ни депрессивные, ни тревожные состояния не выявлены.

Большинство врачей для борьбы со стрессом имеют разнообразные хобби ($n = 94$; 70,7%). Те доктора, у которых есть хобби, достоверно реже испытывают проблемы со сном ($r = -0,26$; $p = 0,002$), меньше страдают от возможных психосоматических проявлений ($r = -0,22$; $p = 0,01$), а также демонстрируют меньшие уровни тревоги ($r = -0,18$; $p = 0,041$) и депрессии ($r = -0,28$; $p = 0,001$). Ожидается наличие хобби обратно пропорционально записано от продолжительности рабочей недели ($r = -0,22$; $p = 0,012$). Например, терапевты, которые чаще и дол-

ше, чем представители других специальностей, работали в «красной зоне», существенно реже могли выделить время на хобби ($r = -0,28$; $p = 0,001$).

Дополнительные результаты исследования

Подавляющее большинство опрошенных докторов ($n = 119$; 89,5%) считают целесообразным проведение психологических тренингов по профилактике эмоционального выгорания среди врачей и приняли бы в них участие: 57 (42,9%) — если бы они проводились на рабочем месте, 44 (33,1%) — в любом виде, 18 (13,5%) — если бы они проводились онлайн. Против участия в таких тренингах были лишь 8 (6,0%) опрошенных врачей.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение

За период пандемии во многих странах начато исследование состояния психического и физического здоровья врачей. Полученные нами результаты согласуются с общемировыми.

В мае 2020 г. опубликованы результаты метаанализа по оценке психического здоровья как пациентов, так и врачей на фоне пандемии COVID-19, включавшего 43 исследования [12]. В 2 из них оценивались данные пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, в 41 — косвенные эффекты пандемии (в 2 — у пациентов, с ранее существовавшими психическими расстройствами, в 20 — у медицинских работников и в 19 — у широкого круга лиц). В исследованиях, проведенных среди медицинских работников, было выявлено усиление симптомов депрессии, тревоги, психологического стресса и наличие нарушений качества сна. К факторам риска ухудшения психологического здоровья были отнесены женский пол, наличие хронических заболеваний, а также случаи COVID-19 среди родственников опрошенных врачей, что в целом совпадает с результатами нашего исследования.

В исследовании, проведенном группой китайских ученых, показано, что медицинские работники, занима-

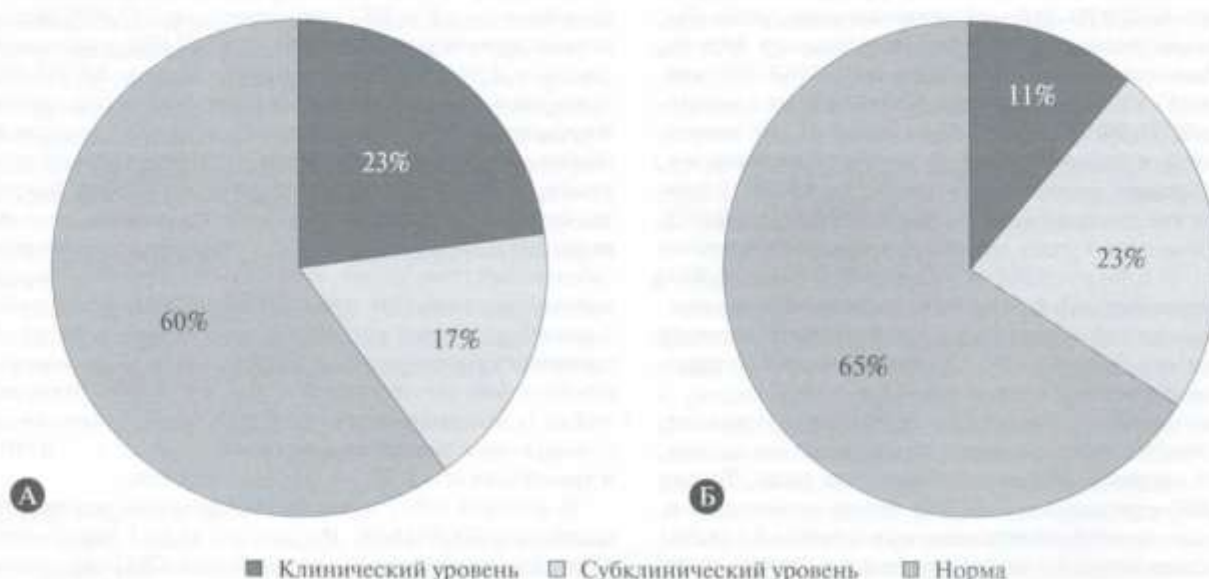


Рис. 1. Распределение у врачей уровней тревоги (А) и депрессии (Б) по шкале HADS

ющиеся ведением пациентов с COVID-19, имеют более высокий риск:

- депрессии (ОШ 1,52; 95%-й ДИ 1,11–2,09; $p = 0,01$);
- тревоги (ОШ 1,57; 95%-й ДИ 1,22–2,02; $p < 0,001$);
- бессонницы (ОШ 2,97; 95%-й ДИ 1,92–4,60; $p < 0,001$);
- дистресса (ОШ 1,60; 95%-й ДИ 1,25–2,04; $p < 0,001$).

Наши данные подтверждают общемировую тенденцию, демонстрирующую отрицательную динамику отдельных компонентов психологического статуса врачей в период пандемии COVID-19. Кроме того, мы более детально изучили различные уровни тревожных и депрессивных расстройств, поскольку оценивали в том числе и субклинические состояния, а также частоту сочетания тревожных и депрессивных расстройств.

В ситуации пандемии врачи оказались самой уязвимой категорией населения по риску развития профессионального выгорания из-за значительных рабочих перегрузок, опасности физического истощения, формирования страха, эмоциональных расстройств и нарушений сна [13, 14].

Ранее проведенные исследования показали, что стресс, депрессия и тревога у работников здравоохранения оказывают негативное влияние на их профессиональную деятельность. Врачи начинают совершать недопустимые ошибки при проведении терапии (в назначении лекарственных средств, их дозировках, способах введения). То есть контроль уровня стресса и напряжения у врачей важен не только для сохранения их собственного здоровья и благополучия, но и для обеспечения качества медицинской помощи и безопасности пациентов [13, 14, 18]. Но в одном из исследований результаты оказались противоположными: при сравнении психического здоровья медицинских работников и немедицинских специалистов в Великобритании и Франции во время пандемии COVID-19 у немедицинских специалистов были значительно более высокие баллы по депрессии и тревоге. Так что данные литературы неоднозначны [15].

В России также начато исследование влияния пандемии коронавирусной инфекции на медицинских работников. Ранее был изучен психологический статус врачей-урологов: установлено, что их наибольшие опасения связаны с риском заболеть COVID-19 (30%). Положительное отношение к работе, а также добросовестность, эмоциональная стабильность и согласие (черты Большой пятерки (по Краткому опроснику Большой пятерки)) были связаны с низкими показателями депрессии, тревоги, стресса и отсутствием контроля. Показано, что работа с пациентами в «красной зоне» снижает проявление стресса и увеличивает ощущение контроля над важными сферами своей жизни. Более зрелый возраст врачей и высокая эмоциональная стабильность выступают предикторами более низких показателей тревоги, депрессии и стресса [16]. Наши данные во многом совпадают с результатами, полученными коллегами-урологами, хотя мы использовали разные диагностические инструменты. Естественно, что такое положение врача неудовлетворительно сказывается не только на нем самом, но и на пациенте, которого он лечит [17].

Даже вне пандемии медики по сравнению с общей популяцией находятся в группе риска по суициду: число самоубийц среди врачей варьирует, по разным данным, от 28 до 40 на 100 тыс. человек. Особенно уязвимы врачи-женщины, частота самоубийств среди которых в 4 раза больше, чем среди женщин в целом, среди врачей-мужчин — в 2 раза [17]. Выявленные нами 8 врачей, у которых

диагностированы клинические уровни тревоги и депрессии, находятся в группе риска и, безусловно, нуждаются в помощи психиатров, психологов, отдыха и реабилитации и не могут продолжать качественно выполнять свои прямые функциональные обязанности без риска для своего здоровья.

Следует отметить, что Российское психологическое общество еще год назад подготовило рекомендации для врачей и медицинского персонала, работающих с пациентами с COVID-19 [19]. В них кратко и доступно изложены советы по управлению своими реакциями, стратегии коммуникаций и основы психологической взаимопомощи в стрессовой ситуации. Рекомендации размещены на сайте общества, а также были переданы в Минздрав России и Федеральное медико-биологическое агентство для распространения в больницах, но, к сожалению, до практикующих медиков не дошли и не используются. Подавляющее большинство опрошенных нами докторов считает целесообразным проведение психологических тренингов по профилактике эмоционального выгорания среди врачей и приняли бы в них участие.

К ограничениям данного исследования можно отнести относительно небольшой размер выборки, что связано с трудностями набора респондентов из-за с большой загруженности врачей в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции. Однако стоит отметить, что малый размер выборки характерен для большинства психологических исследований, особенно в условиях стрессовых ситуаций и эпидемий, что обусловлено не только особенностями включения участников в протокол, но и потребностью быстрого анализа текущей информации и безотлагательной разработки алгоритмов решения выявленных проблем. Кроме того, большинство респондентов проживает и работает в Москве — городе, который одним из первых в стране столкнулся с максимальным количеством больных COVID-19 (в том числе тяжелых), и, соответственно, московские врачи испытали на себе максимум психологической и физической нагрузки в начале пандемии. При этом в столице по сравнению с другими регионами России выше заработная плата и лучше условия труда. Это позволяет предполагать еще более неблагоприятное состояние психологического статуса российских врачей за пределами Москвы и Московской области в условиях ухудшающейся эпидемической ситуации, хотя, несомненно, для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение более масштабных исследований с включением врачей из разных регионов России. Еще одним нюансом является неоднородность выборки по половому составу (84,2% женщины), что в целом соответствует реальной ситуации в российском здравоохранении. Тем не менее ключевые показатели были проанализированы отдельно в группах мужчин и женщин, и там, где были выявлены принципиальные различия, результаты оговариваются отдельно.

Можно предполагать, что высокая распространенность депрессивных и тревожных состояний, а также симптомов, которые могут носить психосоматический характер, у врачей в период пандемии COVID-19 обусловлена не только повышенной нагрузкой на медицинский персонал в целом, но и отсутствием у большинства респондентов навыков борьбы со стрессом и релаксации, что приводит к физическому и психологическому истощению, вплоть до клинически значимых уровней тревоги и депрессии.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что врачи в России, как и в других странах, в период пандемии работают в условиях физической и психоэмоциональной перегрузки. Для оценки распространенности тревоги, депрессии и психосоматических последствий работы в условиях пандемии COVID-19 у российских врачей целесообразно проведение более крупных исследований с включением респондентов из разных регионов страны. Тем не менее результаты даже данного пилотного исследования свидетельствуют о крайне неблагоприятном психологическом статусе медиков. Это делает как никогда важной возможность получения доступной и адекватной психологической помощи и профилактики эмоционального выгорания, а также своевременной диагностики и лечения психосоматических и психиатрических расстройств у медицинского персонала. Даже врачи с клиническими уровнями тревоги и депрессии продолжают оказывать медицинскую помощь, что, несомненно, может привести к неблагоприятным последствиям как у пациентов, так и у самих врачей. Для решения данных проблем целесообразно обучать клиницистов методам борьбы со стрессом, информировать о предвестниках эмоционального выгорания и депрессии, способах

их самодиагностики, а также мерах, которые следует предпринять при выявлении неблагоприятных психологических симптомов.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. А.В. Власова — разработка концепции статьи, изучение литературных источников, анализ данных и подготовка текста статьи; М.В. Ветлужская — разработка концепции статьи, изучение литературных источников, анализ данных и подготовка текста статьи; Ю.А. Лутохина — разработка концепции статьи, изучение литературных источников, анализ данных и подготовка текста статьи; П.А. Харитонова — разработка концепции статьи, изучение литературных источников, анализ данных и подготовка текста статьи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mercer SW, Reynolds WJ. Empathy and quality of care. *Br J Gen Pract.* 2002;52(Suppl):S9–12.
2. Huang JZ, Han ME, Luo TD, et al. Mental health survey of medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases.* 2020;38:E001–E001. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00063>
3. Liang Y, Chen M, Zheng X, et al. Screening for Chinese medical staff mental health by SDS and SAS during the outbreak of COVID-19. *J Psychosom Res.* 2020;133:110102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110102>
4. Ahmed MZ, Ahmed O, Aibao Z, et al. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:102092. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102092>
5. Chew NW, Lee GK, Tan BY, et al. A multinational, multi-centre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun.* 2020;88:559–565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.049>
6. Tsamakis K, Rizos E, Manolis AJ, et al. COVID-19 pandemic and its impact on mental health of healthcare professionals. *Exp Ther Med.* 2020;19(6):3451–3453. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8646>
7. Singh P, Ponniah A, Nikkiah D, et al. The Effects of a Novel Global Pandemic (COVID-19) on a Plastic Surgery Department. *Aesthet Surg J.* 2020;15(407):NP423–NP425. doi: <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa074>
8. Simone L, Gnagnarella C. Differences between health workers and general population in risk perception, behaviors, and psychological distress related to COVID-19 spread in Italy. *Front Psychol.* 2020;11:2166. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02166>
9. Алексеева Е. В мире наблюдается параллельная пандемия психических расстройств. Волны карантина разрушают душевное здоровье // Независимая газета. 2021. 2 февр. [Electronic resource]. Available from: https://www.ng.ru/health/2021-02-02/8_8072_health1.html (accessed: 15.04.2021).
10. Фредлик М. Из миллениалов, поколения X, бумеров, какие документы имеют самое высокое выгорание? // Medscape. 2020. 15 января [Electronic resource]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/923845> (accessed: 15.04.2021).
11. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–370.
12. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun.* 2020;89:531–542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>
13. Xiao H, Zhang Y, Kong D, et al. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Med Sci Monit.* 2020;26:e923549. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.923549>
14. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated with Mental Health Outcomes among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e203976. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
15. Hummel S, Oetjen N, Du J, et al. Mental Health Among Medical Professionals During the COVID-19 Pandemic in Eight European Countries: Cross-sectional Survey Study. *J Med Internet Res.* 2021;23(1):e24983. doi: <https://doi.org/10.2196/24983>
16. Красавцева Ю.В., Киселева М.Г., Касян Г.Р., и др. Оценка психологического статуса врачей-урологов во время пандемии COVID-19 // *Урология*. — 2020. — № 3. — С. 5–9. [Krasavtseva YuV, Kiseleva MG, Kasjan GR, i dr. Ocenka psihologicheskogo statusa vrachej-urologov vo vremja pandemii COVID-19. *Urologija* 2020;3:5–9. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/urology.2020.3.5-9>
17. Огнерубов Н.А. Синдром эмоционального выгорания у врачей // *Вестник ТГУ*. — 2013. — Т. 18. — Вып. 4. — С. 1337–1341. [Ognerubov NA. Sindrom jemocional'nogo vygoraniya u vrachej. *Vestnik TGU*. 2013;18(4):1337–1341. (In Russ.)]
18. Акарачкова Е.С. Хронический стресс и нарушение профессиональной адаптации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2011. — Т. 111. — № 5. — С. 56–59. [Akarchkova ES. Hronicheskij stress i narushenie professional'noj adaptacii. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(5):56–59. (In Russ.)]
19. Обновленные рекомендации по психологическому «ковидному» сопровождению пациентов и медработников // Гарант.ру [Electronic resource]. Available from: <http://www.garant.ru/news/1419474/> (accessed: 15.04.2021).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Власова Анна Васильевна, к.м.н., доцент [*Anna V. Vlasova*, MD, PhD, Assistant Professor];

адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: bld. 2, 8, Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia];

e-mail: avvla@mail.ru, SPIN-код: 8802-7325, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7677-1544>

Ветлужская Мария Владимировна, к.м.н., доцент [*Maria V. Vetluzhskaya*, MD, PhD, Assistant Professor]

e-mail: maria.vetluzhskaya@gmail.com, SPIN-код: 6539-8230, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9733-4813>

Лутوخина Юлия Александровна, к.м.н., ассистент [*Yulia A. Lutokhina*, MD, PhD, Assistant];

e-mail: lebedeva12@gmail.com, SPIN-код: 7061-5028, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

Харитонова Полина Александровна, ординатор [*Polina A. Haritonova*, Clinical Resident]; e-mail: haripolli@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9434-1233>

Н.В. Власенко¹, Н.М. Буланов³, С.В. Моисеев³,
Т.А. Семенов², С.Н. Кузин¹, В.Г. Акимкин¹

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

² Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Влияние генетических факторов на иммунопатогенез и клинические фенотипы АНЦА-ассоциированных васкулитов

В обзоре представлены последние данные о возможных факторах риска развития АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), среди которых особое внимание исследователей привлекают факторы окружающей среды, такие как климатические, химические и др. Проанализированы противоречивые мнения различных авторов о роли отдельных возбудителей инфекционных заболеваний в развитии ААВ. Особое внимание в обзоре уделено научным данным о влиянии вариантов строения генов, кодирующих различные компоненты иммунной системы, на развитие патогенетического процесса ААВ. Указана актуальная информация об ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с течением, риском развития и вероятностью рецидива ААВ, максимально ассоциированными из которых являются гены, кодирующие белки главного комплекса гистосовместимости (HLA), толл-подобные рецепторы (TLR), а также ингибитор сериновых протеиназ — альфа-антитрипсин. Проведен анализ научных публикаций, описывающих молекулярный механизм развития патологического очага, формирующего условия для синтеза комплексов PR3–АНЦА и MPO–АНЦА, характерных для ААВ. Приведены и обобщены данные ряда зарубежных исследований о связи отдельных SNP, ассоциированных с особенностями течения гранулематоза с полиангиитом, микроскопическим полиангиитом, а также эозинофильным гранулематозом с полиангиитом. Представлены актуальные схемы лечения ААВ и перспективные направления развития медикаментозной помощи пациентам.

Ключевые слова: системные васкулиты, антитела к цитоплазме нейтрофилов, однонуклеотидные полиморфизмы

Для цитирования: Власенко Н.В., Буланов Н.М., Моисеев С.В., Семенов Т.А., Кузин С.Н., Акимкин В.Г. Влияние генетических факторов на иммунопатогенез и клинические фенотипы АНЦА-ассоциированных васкулитов. Вестник РАМН. 2021;76(6):642–651. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1702>

N.V. Vlasenko¹, N.M. Bulanov³, S.V. Moiseev³, T.A. Semenenko², S.N. Kuzin¹, V.G. Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

² National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya,
Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Influence of Genetic Factors on Immunopathogenesis and Clinical Phenotypes of ANCA-associated Vasculitis

The review presents the recent data on assumed risk factors for the development of ANCA-associated vasculitis (AAV), among which environmental factors, such as climatic, chemical, etc., are of particular interest of researchers. Controversial opinions of various authors on the role of individual causative agents of infectious diseases in the development of AAV are analyzed. The review pays special attention to scientific data on the influence of variants of the structure of genes encoding various components of the immune system on the development of the pathogenetic process of AAV. Up-to-date information on the association of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) with the course, risk of development and the likelihood of AAV recurrence is indicated, the most associated of which are genes encoding proteins of the main histocompatibility complex (HLA), a toll-like receptors (TLR's), as well as an inhibitor of serine proteinases—alpha-antitrypsin (AAT). The analysis of scientific publications describing the molecular mechanism of the development of a pathological focus that forms the conditions for the synthesis of PR3–ANCA and MPO–ANCA complexes characteristic of AAV has been carried out. The data of a number of foreign studies on the relationship of individual SNPs associated with the features of the course of granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, as well as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis are presented and summarized. The review presents current AAV treatment regimens and promising directions for the development of medical care for patients.

Keywords: systemic vasculitis, antibodies to neutrophil cytoplasm, single-nucleotide polymorphisms

For citation: Vlasenko NV, Bulanov NM, Moiseev SV, Semenenko TA, Kuzin SN, Akimkin VG. Influence of Genetic Factors on Immunopathogenesis and Clinical Phenotypes of ANCA-associated Vasculitis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(6):642–651. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1702>

Введение

Аутоиммунные заболевания представляют обширную группу нозологий, характеризующихся потерей иммунологической толерантности к собственным клеткам и тканям, в результате чего развиваются патоморфологические процессы с разной степенью поражения одного или нескольких органов. Одними из наиболее тяжелых системных аутоиммунных заболеваний являются АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ), которые занимают ведущее место среди причин развития быстропрогрессирующего гломерулонефрита и диффузного альвеолярного кровотечения у взрослого населения [1, 2]. Согласно данным В.А. Добронравова и соавт. [3], среди пациентов с ААВ с поражением почек в 78% случаев заболевание протекало с развитием быстропрогрессирующего или острого нефритического синдрома. При этом даже своевременное начало индукционной терапии, регламентированной Международными рекомендациями по лечению ААВ, обеспечивает стойкую или частичную ремиссию лишь у 81% пациентов.

В соответствии с классификацией, принятой на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г., ААВ — группа первичных системных васкулитов, характеризующихся воспалительным поражением преимущественно мелких сосудов (капилляров, венул) различных органов и наличием в циркуляции антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). ААВ представлены тремя самостоятельными нозологическими формами: микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА, по старой классификации — гранулематоз Вегенера) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА, синдром Черга–Стросс). Особенностью МПА является развитие некротизирующего васкулита мелких сосудов преимущественно почек и легких без образования гранулем в пораженных тканях и развития эозинофилии [4]. Средний возраст пациентов с МПА на момент дебюта заболевания составляет 55–70 лет. В отличие от МПА, при ГПА развитию некротизирующего васкулита сопутствует формирование очагов гранулематозного воспаления в различных органах, в первую очередь верхних дыхательных путях, придаточных пазухах носа, орбите и легких [5]. Наиболее часто заболевание развивается у пациентов в возрасте 64–75 лет [6]. При ЭГПА наблюдается сочетание васкулита мелких сосудов, гранулематозного воспаления и эозинофильной инфильтрации, с частым развитием рефрактерной бронхиальной астмы и гиперэозинофилии. ЭГПА характерен в том числе для пациентов из более молодых возрастных групп [7–9].

Согласно последним эпидемиологическим данным, отмечается относительное повышение уровня заболеваемости ААВ, которое в настоящее время составляет для ГПА–9,11, МПА–9,12, ЭГПА — 4,7 нового случая на 1 млн населения в год. С учетом тяжести течения и прогноза эти показатели следует признать значительными [10]. Важно отметить, что имеющиеся статистические данные описывают либо общемировую ситуацию, либо ситуацию в отдельных странах. В Российской Федерации учет пациентов с ААВ практически не ведется.

Этиология и патогенез

Причины, детерминирующие развитие ААВ, в настоящее время не установлены, однако выделены следующие три основные группы факторов риска:

1) условия окружающей среды и негативизирующее воздействие химических факторов, включающих курение табака [11], низкую интенсивность естественного ультрафиолетового облучения и уровень витамина D в организме [12], а также воздействие кремнезема [13] и растворителей [14] на организм, характерное для отдельных профессиональных групп. Необходимо отметить, что полученные данные о корреляции уровня ультрафиолетового облучения и витамина D в организме совпадают с предположениями о географической детерминации ААВ. Ряд авторов [15–17] отмечает тенденцию к увеличению распространенности ГПА и ЭГПА при отдалении локации проживания населения от экваториальной области. Описаны случаи развития ААВ, ассоциированные с лекарственными воздействиями — приемом левамизола, D-пенициллина и других препаратов [18, 19];

2) некоторые инфекционные процессы. Носительство *Staphylococcus aureus* в течение длительного времени рассматривалось в качестве фактора риска развития рецидивов гранулематоза с полиангиитом. Описаны два предположительных механизма влияния *S. aureus* на активность заболевания:

- постоянная иммунная активация организма в ответ на персистирующие экзотоксины патогена [20];
- характерная молекулярная мимикрия, активирующая Т-клеточный иммунитет [21].

Однако мнение о влиянии *S. aureus* на течение ААВ неоднозначно. Так, E. Besada et al. [22] указывают на отсутствие различий риска рецидивов системных васкулитов у группы пациентов с медикаментозной элиминацией *S. aureus* в сравнении с когортой без антимикробного лечения. Об ассоциации ААВ с вирусными агентами, такими как вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирусы, парвовирусы и хантавирусы, также нет единого мнения;

3) генетические факторы, среди которых выделяют варианты строения ДНК, а также уровень экспрессии протеинов, формирующих иммунный профиль.

Для всех форм ААВ характерна выработка антител к миелопероксидазе либо к протеиназе-3, располагающихся на мембране нейтрофилов и обозначаемых МРО–АНЦА и PR3–АНЦА соответственно. АНЦА являются высокочувствительными, хотя и не патогномоничными маркерами для ААВ и имеют существенное значение в диагностике этой группы заболеваний (табл. 1). Их возможно определить при помощи ИФА [23, 24].

В настоящее время считается, что возникновению ААВ предшествует активный воспалительный процесс, ввиду которого осуществляется гиперпродукция провоспалительных цитокинов, активирующих синтез и экспрессию на мембранах нейтрофилов миелопероксидазы и протеиназы-3 (так называемый прайминг нейтрофилов). АНЦА связываются с протеиназой-3 или миелопероксидазой, а также с CD32, поверхностным протеином многих иммунных клеток, участвующим в осуществлении ряда биологических функций, таких как фагоцитоз, цитоллиз, дегрануляция и активация транскрипции генов цитокинов [26, 27]. В результате взаимодействия комплекса

Таблица 1. Частота сочетания нозоформы ААВ и циркулирующих антител [25], %

	ГПА	МПА	ЭГПА
PR3–АНЦА	75	25	10
МРО–АНЦА	20	60	30
Отсутствие антител	5	15	60

АГ–АТ–CD32 возникает цитокин-опосредованное высвобождение свободных форм кислорода и литических ферментов (активация нейтрофилов). Процесс, представленный выше, predisполагает к явлению, именуемому нетозом (Netosis), клеточной гибели нейтрофилов с высвобождением в экстрацеллюлярное пространство нитей, состоящих из клеточного содержимого лейкоцитов [28], что, в свою очередь, является мишенью для антинуклеарных антител (АНА).

АНА — семейство аутоантител, взаимодействующих с нуклеиновыми кислотами и ассоциированными с ними белками. В настоящее время известно более 200 подтипов вышеуказанных антител. Для системной красной волчанки приняты классификационные критерии ACR (American College of Rheumatology), где наличие АНА является входным критерием [29]. При ААВ также возможно выявление антинуклеарных антител в циркуляции, однако с меньшей частотой встречаемости. В частности, X. Zhao et al. [30] установили в 50% случаев заболевания повышенный уровень АНА, из них 43% были положительны по показателю анти-дсДНК. При этом клиническое значение АНА у пациентов с ААВ до настоящего времени не ясно.

Выделяют три класса антигенов (мишеней) для антинуклеарных антител:

- ДНК ассоциированные — анти-дсДНК, а также антитела к гистонам и нуклеосомам;
- РНК-ассоциированные — антитела к малой ядерной РНК (U1–6) и одноцепочечной РНК (ssRNA);
- ассоциированные с мембранами клеток AMA-M2 и др.

Механизмы патогенетического действия антинуклеарных антител заключаются в формировании иммунных комплексов аутоантиген–антитело на стенках органов и тканей, формирующих воспалительный процесс [31]. В дополнение к описанным выше апоптозу и нетозу клеток происходит формирование сниженного уровня в плазме ДНК-аз и РНК-аз, которые необходимы для своевременного элиминирования потенциальных аутоиммунных мишеней. Результатом этого комплексного процесса является накопление внеклеточного генетического материала, который в норме должен быть изолирован клеткой либо элиминирован [32].

Еще одним сходным звеном в патогенезе ААВ и СКВ выступает активация системы комплемента, вклад которой в развитие органичных поражений у пациентов с ГПА и МПА был доказан в ряде исследований. Однако следует отметить, что при СКВ ведущее значение имеет активация системы комплемента по классическому пути, в то время как при ААВ — по альтернативному [33].

Роль генетических факторов в развитии ААВ

Любая форма аутоиммунного заболевания сопровождается нарушением функционирования различных компонентов иммунной системы. Причиной, вероятно, служат генетические детерминанты, ассоциированные с патологическим процессом. Обнаружение таких детерминант в перспективе сделает возможным разработку стратегий персонализированного подхода к лечению пациентов, что в значимой мере повысит шансы благоприятного исхода. Кроме того, появится возможность разработки и внедрения рекомендаций для эпидемиологической практики посредством определения контингентов риска с определенным генетическим профилем.

Одной из стратегий обнаружения «патологических маяков» является определение полиморфных локусов генома человека (SNP), характерных для той или иной патологии. Наиболее информативны полногеномные исследования ассоциаций (GWAS-исследования) и метаанализы их результатов [34–37], благодаря которым формируется общее представление о потенциальных маркерах и определяется целесообразность дальнейших исследований в отдельных регионах генома. Прежде всего внимание исследователей обращено на компоненты иммунной системы, непосредственно вовлеченные в патологический процесс.

Первичное звено запуска каскада реакций, характерных для приобретенного иммунитета, включает взаимодействие антиген-презентирующих клеток с наивными Т-лимфоцитами. Презентация антигенов осуществляется белками главного комплекса гистосовместимости (МНС), которые распознают Т-лимфоциты соответствующим рецептором (Т-клеточный рецептор, TCR). Данная одиночная связь недостаточна для запуска пролиферации специфических Т-лимфоцитов, и в качестве одного из дополнительных регуляторов выступает взаимодействие CD28+, расположенного на мембране Т-лимфоцита, с CD80/86, характерного для профессиональных антиген-презентирующих клеток. Высокой конкурирующей способностью за связывание с CD80/86 характеризуется CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок CD152). Данный протеин обладает антагонистическим эффектом относительно CD28+ и, формируя комплекс с CD80/86, ингибирует специфическую пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. В эффекторных Т-лимфоцитах CTLA-4 расположен в цитоплазме клеток, в отличие от конкурента CD28+, и его интеграция в мембрану осуществляется после получения сигнала о высоком уровне связывания пар белковых молекул (TCR–МНС) и (CD80/86–CD28+). В то же время CTLA-4 постоянно экспонирован на поверхности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), что позволяет им получать преимущество в формировании связи с CD80/86 и осуществлять снижение пролиферации эффекторных Т-лимфоцитов [38]. Данное свойство CTLA-4 в случае формирования аутоиммунного профиля имеет положительное значение, поскольку подавление пролиферации Т-лимфоцитов с потенциальными аутоагрессивными свойствами не допускает развития заболевания. Исследования, посвященные блокированию функционирования CTLA-4 на мышиных моделях, подтверждают неоспоримую роль CTLA-4 в поддержании иммунологической толерантности относительно клеток организма. В результате сниженной активности или полного выключения гена CTLA-4 у подопытных животных в течение 3–4 нед возникает фатальная мультиорганная лимфоцитарная инфильтрация с последующим разрушением тканей [39–42]. Однако функциональная активность CTLA-4 может являться негативным фактором при развитии патологии с высокой необходимостью своевременного реагирования на чужеродные генетические паттерны. К примеру, при возникновении патологических новообразований онкогенного характера в результате снижения эффективности Т-лимфоцитов происходит «ускользание» нехарактерных для организма молекулярных структур и, как результат, неконтролируемый рост раковых клеток. В настоящее время для лечения онкологических заболеваний разработаны моноклональные антитела против CTLA-4 [43, 44], способствующие обнаружению антигенных структур и эффективному иммунному ответу. Поскольку уста-

новлено, что CTLA-4 необходим для своевременного купирования потенциального аутоиммунного процесса, возникают сложности с применением моноклональных антител к CTLA-4 при лечении онкологических заболеваний ввиду неизбежных побочных аутоиммунных процессов. Стоит отметить, что данный вопрос в настоящее время весьма актуален и требует дополнительной разработки комбинаций активаторов специфических лимфоцитов и ингибиторов иммунных чек-пойнтов [45]. Относительно аутоиммунных процессов представлен ряд результатов исследований, подтверждающих статистически значимые различия генотипов ряда SNP гена CTLA-4 у пациентов в сравнении со здоровыми когортами населения. Так, L. Kamesh et al. [46] определили GG-генотип, а также наличие G-аллели, полиморфизмов +49 (A<G rs231775) и CT60 (G<A rs3087243) в качестве факторов риска возникновения ГПА (табл. 2). Аналогично в отношении

болезни Грейвса и болезни Хасимото W.H. Ting et al. [47] выявлена достоверная ассоциация с наличием аллели G для полиморфизмов +49 и CT60, что совпадает с результатами исследования Н. Patel et al. [48], выполненного на когорте пациентов с аутоиммунным гипотиреозом. V. Berce et al. [49] установили более высокий иммунологический ответ на терапию при астме у пациентов с генотипом AA в сравнении с гетеро- и гомозиготным аллелями гена CT60. E.J. Cart et al. [50] определили аллель A (G<A rs3087243) в качестве протективного фактора развития ААВ.

Поскольку процесс презентации антигена осуществляется белками МНС, логично предположить, что варианты строения генов, кодирующих данные протеины, могут влиять на ошибочную презентацию генетических паттернов собственного организма, что в реальности подтверждается рядом исследований. Действительно SNP

Таблица 2. Ассоциации SNP с риском развития АНЦА-ассоциированных васкулитов

Ген/Rs	Фактор риска / протективный фактор	Статистический показатель / ссылка
CTLA-4 rs231775 +49 A<G	(G): GG-генотип, а также наличие G-аллели	OR = 1,32; ДИ 1,06–1,65; $p < 0,05$ [46]
CTLA-4 rs3087243 CT60 G<A		OR = 1,48; ДИ 1,18–1,84; $p < 0,05$ [46]
HLA-DPA2 rs3117242 A>G	G	ГПА: OR = 5,39; $p = 3,1 \times 10^{-85}$ МПА: OR = 1,60; $p = 1,3 \times 10^{-3}$ PR3-АНЦА: OR = 7,03; $p = 6,2 \times 10^{-40}$ МРО-АНЦА: OR = 1,55; $p = 3,2 \times 10^{-2}$ [52]
HLA-DPA1 rs9277341 T>A	T	ГПА: $p = 2,78 \times 10^{-71}$; OR = 2,86 МПА: $p = 9,40 \times 10^{-4}$; OR = 1,45 PR3-АНЦА: $p = 4,52 \times 10^{-84}$; OR = 3,69 МРО-АНЦА: $p = 4,55 \times 10^{-26}$; OR = 2,61 [48]
HLA-DPB1 rs1117228 G>T	A	ГПА: $p = 3,64 \times 10^{-21}$; OR = 4,93; ДИ = 3,47–6,99 АНЦА+ $p = 2,08 \times 10^{-23}$; OR = 6,71; 95% ДИ: 4,43–10,17 [35]
HLA-DPB1 rs141530233	delA	ГПА: $p = 3,80 \times 10^{-93}$; OR = 3,82 МПА: $p = 9,45 \times 10^{-3}$; OR = 1,58 PR3-АНЦА: $p = 1,33 \times 10^{-106}$; OR = 6,19 МРО-АНЦА: $p = 3,53 \times 10^{-32}$; OR = 3,93 [35]
HLA-DPB1 rs1042169 G>A, T	G	ГПА: $1,09 \times 10^{-90}$; OR = 3,66 МПА: $2,22 \times 10^{-3}$; OR = 1,40 PR3-АНЦА: $6,53 \times 10^{-106}$; OR = 6,09 МРО-АНЦА: $3,44 \times 10^{-36}$; OR = 4,27 [35]
HLA-DQB1 rs1049072 G>A	A	ГПА: $p = 1,40 \times 10^{-7}$; OR = 1,31 МПА: $p = 4,16 \times 10^{-9}$; OR = 1,89 PR3-АНЦА: $p = 3,82 \times 10^{-3}$; OR = 1,17 МРО-АНЦА: $p = 7,53 \times 10^{-15}$; OR = 1,94 [35]
TLR9 rs352162 T>C	C	ГПА: $p = 6,47 \times 10^{-4}$; OR = 1,27; ДИ 1,11–1,46 PR3-АНЦА: 1,33 (1,14 to 1,54) 0,000213 (0,0026) [65]
TLR9 rs352140 C>A	A	ГПА: $p = 8,68 \times 10^{-4}$; OR = 1,26; ДИ 1,10–1,45 PR3-АНЦА: $p = 7,56 \times 10^{-4}$; OR = 1,29; ДИ 1,11–1,50 [65]
TLR9 rs352139 T>A	A	ГПА: $p = 5,286 \times 10^{-3}$; OR = 1,22; ДИ 1,06–1,39 PR3-АНЦА: $p = 4,501 \times 10^{-3}$; OR = 1,24; ДИ 1,07–1,44 [65]
TLR9 rs5743836 A>G	G	МПА: OR = 1,73; ДИ 1,07–2,80; $p = 2,3 \times 10^{-2}$ [65]

Окончание табл. 2

Ген/Rs	Фактор риска / протективный фактор	Статистический показатель / ссылка
SERPINA1 rs28929474 (Z-аллель (T)) C>G, T rs17580 (S-аллель (T)) T>A	T	ГПА: $p = 3,53 \times 10^{-13}$; OR = 2,35 МПА: $p = 2,06 \times 10^{-2}$; OR = 1,88 PR3-АНЦА: $p = 1,29 \times 10^{-13}$; OR = 2,43 [35]
		SZ генотип PR3-АНЦА: $p = 0,002$; OR = 14,72; ДИ 2,26–∞ [82]
		Для PR3/МРО негативного ААВ Наличие S- или Z-аллели $p = 0,03$; OR = 2,74; ДИ 1,12–6,28 SZ генотип $p = 0,01$; OR = 31,81; ДИ 2,45–∞ [82]
PTPN22 rs6679677 C>A, T	A	ГПА: $p = 2,38 \times 10^{-7}$; OR = 1,40 МПА: $p = 8,96 \times 10^{-4}$; OR = 1,58 PR3-АНЦА: $p = 7,89 \times 10^{-6}$; OR = 1,36 [35]
PTPN22 rs2476601 A>G, T	A	ГПА: $p = 1,77 \times 10^{-6}$; OR = 1,36 МПА: $p = 1,31 \times 10^{-3}$; OR = 1,56 PR3-АНЦА: $p = 3,19 \times 10^{-5}$; OR = 1,33 [35]
PRTN3 rs62132293 C>G	G	ГПА: $p = 7,06 \times 10^{-11}$; OR = 1,32 PR3-АНЦА: $p = 3,59 \times 10^{-13}$; OR = 1,39 МРО-АНЦА: $p = 3,22 \times 10^{-5}$; OR = 1,45 [35]
CTLA-4 rs3087243 G<A	A	OR = 0,84; ДИ = 0,75–0,95; $p = 6,4 \times 10^{-3}$ [50]
HLA-DPB1 rs9277554 C>G, T	T	OR = 0,24; $p = 1,92 \times 10^{-50}$; ДИ = 0,20–0,30 [51]

646

генов, кодирующих члены семейства HLA (лейкоцитарные антигены человека), в настоящее время имеют наибольшую статистическую значимость в отношении развития ААВ. Установлено, что аллель C (rs9277554) гена HLA-DPB1 определена в качестве фактора риска развития ГПА [51]. Р.А. Lyons et al. [52] сообщили о результатах GWAS-исследования, в котором обнаружили ассоциацию гена HLA-DPA2 (rs3117242) как с нозологической формой ААВ, так и с конкретным типом антител. В исследовании по ассоциации полиморфных вариантов локусов генов, вовлеченных в формирование аутоиммунного ответа при развитии АНЦА-ассоциированных васкулитов, P. Merkel et al. [35] определили в качестве факторов риска аллель T гена HLA-DPA1 (rs9277341), делецию аллели A (rs141530233) и аллель G (rs1042169) гена HLA-DPB1 и с меньшей значимостью аллель A гена HLA-DQB1 (rs1049072).

Значимый вклад в развитие аутоиммунных заболеваний вносит дисрегуляция врожденного иммунитета. В норме рецепторы клеток — участников естественного иммунитета распознают чужеродные молекулярные структуры. TLR (Toll-подобные рецепторы) представляют сигнальные рецепторные молекулы, индуцирующие активацию и экспрессию генов протеинов, специфически влияющих на деструкцию внедряющихся патогенов. Дефекты строения Toll-подобных рецепторов могут приводить как к тяжелым инфекционным поражениям организма, так и к аутоиммунным заболеваниям. Среди наиболее значимых в развитии ААВ выделяют TLR7 и TLR9. Данные рецепторы характерны для многих иммунных клеток, однако преимущественно располагаются на В- и Т-лимфоцитах [53, 54]. Они распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и мо-

лекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP). В аутоиммунных процессах такого рода паттернами распознавания могут являться органеллы клеток организма. TLR7 является РНК-распознающим рецептором, а TLR9 ответствен за ДНК-ассоциированные ауто-антигены [55]. Также TLR9 оказывает активизирующую роль на пролиферацию зародышевых В-лимфоцитов.

Активация Toll-подобных рецепторов приводит к продукции цитокинов, таких как интерферон-α (IFN-α), фактор некроза опухолей α (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6) и др., участвующих в каскаде реакций воспалительного процесса, включая дополнительное созревание В- и Т-лимфоцитов [56, 57]. Существует прямая зависимость синтеза анти-дсДНК от уровня трансляции TLR9 [58–60], что показали M. Chen et al. [61] в эксперименте по внедрению короткой интерферирующей РНК (siRNA) в ген TLR9, с последующим наблюдением улучшения течения СКВ у подопытных мышей ввиду снижения концентрации анти-дсДНК.

В схожем эксперименте S. Werwitzke et al. [62] протестировали на линии мышей, предрасположенных к возникновению системной красной волчанки, возможность снижения продукции анти-дсДНК специфическими моноклональными антителами IgM, что привело к отсрочке протеинурии и снижению тяжести патологии почек. Необходимо отметить, что в более поздних публикациях авторы отмечают наличие усиленного воспалительного процесса при нокаутировании гена TLR9 на мышинных моделях за счет гиперфункции TLR7 [63, 64].

В исследованиях, посвященных генетической детерминированности пациентов к возникновению ААВ во взаимосвязи с вариантами строения гена TLR9, C. Huisman et al. [65] обнаружили три SNP гена TLR9: rs352162,

rs352140 и rs352139, достоверно ассоциированных с гранулематозом с полиангиитом и наличием PR3-антител, а также локуса rs5743836 с микроскопическим полиангиитом и МПО-антителами. Тестирование ряда генов, кодирующих функционально связанные с TLR9 протеины, таких как rs1800795 гена IL6, rs4251545 гена IRAK4, rs7744 гена MyD88 и rs540386 гена TRAF6, не выявило значимых ассоциативных связей.

А. Ито et al. [66] оценивали различие в частотах аллелей и генотипов девяти локусов в гене TLR9 у пациентов с болезнью Бехчета в сравнении со здоровым населением. В результате выделен один локус, а именно rs352140, с достоверным различием частот. R. Shahin et al. [67] установили ассоциацию генотипа AG локуса rs352139 (TLR9) с повышенным риском возникновения системной красной волчанки, а также с наличием антиядерных антител.

Публикаций по ассоциации полиморфизмов гена TLR7 с аутоиммунными заболеваниями крайне мало, а по системным васкулитам они вообще отсутствуют. Вместе с тем T. Sada et al. [68] определили два из восьми изучаемых полиморфизмов (rs5743733 и rs3853839) в ассоциации с болезнью Бехчета, с большей значимостью для женского населения, что обусловлено расположением гена, кодирующего TLR7, в X-хромосоме. I. Raafat et al. [69] обнаружили связь rs3853839 ($p = 0,021$) гена TLR7 с СКВ, однако выборка для исследования представляла 50 пациентов с равным количеством человек в качестве группы сравнения. Полиморфные локусы, ассоциированные с болезнью Бехчета, могут также представлять интерес и в отношении ААВ, однако в настоящий момент данный вопрос не раскрыт. Несомненно, существует необходимость развивать данное направление исследований и дополнять данные о роли SNP гена TLR7 в развитии аутоиммунных заболеваний.

Мишенью аутоиммунной атаки при ААВ является цитоплазма нейтрофилов, являющихся важным компонентом врожденного иммунитета. Нейтрофилы секретируют интерфероны, цитокины, в том числе провоспалительные и гомеостатические, продуцируют ряд ростовых пептидных факторов, а также осуществляют защиту от многоклеточных паразитов. Активация нейтрофилов осуществляется посредством взаимодействия фактора некроза опухолей α (TNF- α), хемоаттрактантов (IL-8), а также липополисахаридов клеточной стенки бактерий, вследствие чего происходит транслокация сериновых протеаз на поверхность нейтрофилов и их секреция в плазму [70]. Нейтрофилы являются продуцентами таких сериновых протеаз, как эластаза нейтрофилов (NE), протеиназа-3 (PR3) и катепсин G (CG), осуществляющих процессинг проформ цитокинов острой фазы воспаления. К примеру, все три протеазы способны активировать провоспалительные цитокины суперсемейства IL-1, такие как IL-1 β , IL-18 и IL-33 [28].

Наиболее важной из вышеуказанных протеаз в отношении ААВ в настоящее время представляется PR3. Данный фермент располагается преимущественно в азурофильных гранулах нейтрофилов и на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов. Механизм влияния PR3 подробно описан на примере развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [71, 72]. В норме PR3 осуществляет процессинг медиаторов острой фазы воспаления при опосредованной презентации интегрированного в организм антигена [73, 74]. При возникновении патологических состояний секретируемая PR3 участвует в деградациии тканей, клеток и организма в целом; клеточная фракция PR3 ускоряет апоптоз нейтрофилов,

а мембраносвязанные молекулы PR3 усиливают АНЦА-ассоциированный иммунный ответ [75].

Часть мембранных PR3 является аутоантигенами (mPR+), в свою очередь, (mPR-) не влияют на формирование аутоиммунного ответа. Количественное соотношение (mPR3+/mPR-) на поверхности лейкоцитов с преобладанием mPR3+ является важным диагностическим признаком, характерным для ААВ [76]. Пропорция (mPR3+/mPR-) постоянна для каждого отдельного индивида и, соответственно, генетически детерминирована, однако уровень транскрипции и экспрессии, как гена, кодирующего PR3, так и МПО, вероятно, зависит от эпигенетической регуляции. Так, D.J. Clavatta et al. [77] отмечают снижение метилирования H3K27me3 с соответствующим увеличением транскрипции и повышением концентрации мРНК PR3 и МПО у пациентов с ААВ относительно группы сравнения, а B.E. Jones et al. [78] указывают на динамические изменения метилирования промоторных областей генов, кодирующих МПО и PR3. При этом авторы уточняют, что риск рецидива у пациентов, находящихся в ремиссии и без наблюдаемого обратного метилирования изучаемых участков генов, гораздо выше в сравнении с пациентами с адекватной эпигенетической регуляцией генома.

Одним из самых распространенных в организме человека ингибиторов сериновых протеаз является альфа-1-антитрипсин, его трансляция осуществляется с гена SERPINA1. Так как альфа-антитрипсин оказывает блокирующее действие на сериновые протеазы, можно предположить о необходимости баланса уровня продукции альфа-антитрипсина и сериновых протеаз, поскольку активация белков острой фазы может привести как к успешной остановке развития патологического процесса за счет реактивного реагирования в ответ на интеграцию антигенных структур в организм хозяина, так и к хроническим воспалительным состояниям. Функции альфа-антитрипсина не ограничиваются собственно ингибированием сериновых протеаз, данный фермент также важен в индуцировании синтеза ILRA1 — антагониста рецептора IL-1 (IL1R1) [79], который, в свою очередь, ответствен за осуществление противовоспалительного пути [80].

В настоящее время установлено, что уровень синтеза альфа-антитрипсина чрезвычайно важен в развитии ряда заболеваний. В качестве основной причины различного профиля продукции и функционирования альфа-антитрипсина отмечают наличие вариантов молекулярного строения гена SERPINA1, отнесенных к неблагоприятным. В частности, установлено, что Z-аллель (p.Glu342Lys) (rs28929474) и S-аллель (p.Glu264Val) (rs17580) гена SERPINA1 в сочетании ZZ и ZS повышают риск возникновения АНЦА-ассоциированного ГПА васкулита ввиду снижения синтеза альфа-антитрипсина [81, 82]. В исследовании по влиянию полиморфизмов на риски возникновения ААВ W. Li et al. [83] определили в качестве факторов риска rs28929474 суммарно для МПА и ГПА и отдельно, с большей значимостью.

Лечение

Прогресс в понимании механизмов патогенеза ААВ способствовал совершенствованию подходов к лечению и, как следствие, улучшению прогноза у пациентов [84]. Основным методом лечения ААВ является многокомпонентная иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатиками, при этом выбор пре-

паратов, дозы и продолжительность лечения определяют индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания [85]. Выделяют два этапа лечения: индукцию ремиссии, цель которой — быстрое подавление активности заболевания, и поддержание ремиссии, направленное на предотвращение обострений. У пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими проявлениями (в первую очередь при поражении почек и легких) в начале лечения используют высокие дозы ГКС в сочетании с алкилирующим цитостатиком циклофосфамидом или моноклональным анти-телом к CD20-рецепторам В-лимфоцитов (ритуксимабом) [86]. При более легком течении заболевания возможно назначение в качестве альтернативы циклофосфамиду и ритуксимабу метотрексата и микофенолата мофетила. Для поддерживающей терапии используют ритуксимаб в более низкой дозе, азатиоприн, метотрексат или микофенолата мофетил в сочетании с низкими дозами ГКС.

До настоящего времени персонализированный подход к лечению ААВ разработан не в полной мере: оптимальная продолжительность поддерживающего лечения окончательно не установлена, существенные трудности вызывает прогнозирование рецидивов заболевания, кроме того, существенную роль в накоплении необратимых повреждений органов и структуре летальных исходов играют нежелательные явления проводимой иммуносупрессивной терапии, в частности инфекционные осложнения. При этом вопрос о возможности применения генетических маркеров для прогнозирования развития органических поражений, ответа на лечение, выбора оптимальной схемы терапии и риска обострений заболевания изучен недостаточно. В частности, перспективным представляется изучение вариантов генов, кодирующих Fc-рецепторы, которые, по данным отдельных исследований, могут быть ассоциированы с различной степенью риска поражения почек и ответом на иммуносупрессивную терапию ритуксимабом [87, 88]. Принимая во внимание роль активации системы комплемента и эффективность препаратов, блокирующих систему комплемента, в экспериментах на животных и клинических исследованиях, можно предположить влияние вариантов генов, кодирующих белки — регуляторы системы комплемента, на активность заболевания и эффективность новых классов иммуносупрессивных препаратов, в частности антагонистов рецепторов C5a [89].

Хорошо известна ассоциация между наличием PR3—АНЦА и высокого риска развития рецидива ААВ. Однако до настоящего времени не разработаны надежные маркеры, позволяющие индивидуально оценить риск обострений заболевания, особенно в долгосрочной перспективе. Учитывая достоверные ассоциации между носительством PR3—АНЦА и определенными аллелями генов MHC

и SERPINA-1, возникает закономерный вопрос о возможном наличии взаимосвязи между генетическими факторами и вероятностью обострений заболевания.

Заключение

Вопрос этиологии большинства аутоиммунных заболеваний в настоящее время является нераскрытым. Сегодня исследователями используются различные подходы для выявления биологических детерминант, ассоциированных с ААВ. Обнаружение взаимосвязи SNP с различными параметрами ААВ, такими как риск развития заболевания, тяжесть течения, эффективность терапии и др., имеет фундаментальное значение, поскольку дополнительные данные смогут дать обоснованные представления о масштабах проблемы в стране. Кроме того, такого рода информация необходима прежде всего для внедрения в практику превентивных мер и развития системы мониторинга населения с отношением к группам риска по аутоиммунным заболеваниям. Формирование контингентов риска в отношении ААВ посредством определения SNP-ассоциации, возможно, позволит разработать методики превентивного «сдерживания» аутоиммунных процессов и приведет к раннему и точному обнаружению начинающегося патологического процесса.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. Н.В. Власенко — сбор и анализ актуальных литературных данных об АНЦА-ассоциированных васкулитах; Н.М. Буланов — предоставление биологических материалов, клинических данных о курации пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами; С.В. Моисеев — предоставление биологических материалов, клинических данных о курации пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами; Т.А. Семенов — сбор и анализ актуальных литературных данных об АНЦА-ассоциированных васкулитах; С.Н. Кузин — сбор и анализ актуальных литературных данных об АНЦА-ассоциированных васкулитах; В.Г. Акимкин — анализ актуальных литературных данных об АНЦА-ассоциированных васкулитах. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003;63(3):1164–1177. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x>
- Travis WD, Colby TV, Lombard C, et al. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:1112–1125.
- Добронравов В.А., Карунная А.В., Казимирчик А.В., Смирнов А.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы // *Нефрология*. — 2019. — Т. 23. — № 6. — С. 29–44. [Dobronravov VA, Karunnaya AV, Kazimirchik AV, Smirnov AV. ANCA-associated vasculitis with dominant renal involvement: clinical and morphological presentation and outcomes. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(6):29–44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-29-44>
- 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>
- Сафаргалиева Л.Х., Фролова Э.Б., Тухватуллина Г.В., и др. Гранулематоз Вегенера // *Вестник современной клинической медицины*. — 2010. — Т. 3. — Приложение 2. — С. 107–112. [Safargaliev LK, Frolova EB, Tuhvatullina GV, i dr. Granulematoz Vegenera. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2010;3(Prilozhenie2):107–112. (In Russ.)]

6. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res.* 2016;5(2):61–69. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01014>
7. Altinel Acoglu E, Yazililar F, Gurkan A, et al. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in a 4-Year-Old Child: Is Montelukast and/or Clarithromycin a Trigger? *Arch Iran Med.* 2019;22(3):161–163.
8. Liu X, Wang L, Zhou K, et al. A delayed diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated with extensive artery occlusion of lower extremities in children: case report and literature review. *Pediatr Rheumatol.* 2019;17(26). doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0331-8>
9. Eleftheriou D, Gale H, Pilkington C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the UK. *Rheumatology.* 2016;55(7):1263–1272. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew029>
10. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl 3):iii42–iii50. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa089>
11. McDermott G, Fu X, Stone JH, et al. Association of Cigarette Smoking with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA Intern Med.* 2020;180(6):870–876. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0675>
12. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res.* 2016;5(2):61–69. doi: <https://doi.org/10.5582/irdr.2016.01014>
13. Gómez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1129–1135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.06.016>
14. Lane SE, Watts RA, Benthall G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):814–823. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10830>
15. Li J, Cui Z, Long JY, et al. The frequency of ANCA-associated vasculitis in a national database of hospitalized patients in China. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):226. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1708-7>
16. Pearce FA, Lanyon PC, Grainge MJ, et al. Incidence of ANCA-associated vasculitis in a UK mixed ethnicity population. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(9):1656–1663. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew232>
17. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl 1):i14–i22. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv022>
18. Dartel A, Chaigne B, Moachon L, et al. Levamisole-induced vasculopathy: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):921–926. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.07.010>
19. Rozina T, Fastovets S, Lee O, et al. D-penicillamine-induced autoimmune disorders. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1741–1742. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.08.025>
20. Poppa ER, Stegeman CA, Kallenberg CG, et al. Staphylococcus aureus and Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res.* 2002;4(2):77–79. doi: <https://doi.org/10.1186/ar392>
21. Ooi JD, Jiang JH, Eggenhuizen PJ, et al. A plasmid-encoded peptide from Staphylococcus aureus induces anti-myeloperoxidase nephritogenic autoimmunity. *Nat Commun.* 2019;10(1):3392. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11255-0>
22. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Staphylococcus Aureus carriage and long-term Rituximab treatment for Granulomatosis with polyangiitis. *Peer J.* 2015;3:e1051. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.1051>
23. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683–692. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140>
24. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, et al. International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(10):1360–1372. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1628SO>
25. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, et al. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J Clin Med.* 2021;10(7):1446. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10071446>
26. Takai T. Fc receptors and their role in immune regulation and autoimmunity. *J Clin Immunol.* 2005;25(1):1–18. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-005-0353-8>
27. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(2):91–101. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0145-y>
28. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med.* 2017;23(3):279–287. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
29. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–1412. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40930>
30. Zhao X, Wen Q, Qiu Y, et al. Clinical and pathological characteristics of ANA/anti-dsDNA positive patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Rheumatol Int.* 2021;41:455–462. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04704-3>
31. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis — the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol.* 2015;6:475. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00475>
32. Celhar T, Magalhães R, Fairhurst A-M. TLR7 and TLR9 in SLE: when sensing self goes wrong. *Immunologic Research.* 2012;53(1–3):58–77. doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8270-1>
33. Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(3):394–402. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.13498>
34. Lyons PA, Smith KGC, L31. A GWAS in ANCA-associated vasculitis: Will genetics help re-define clinical classification? *La Presse Médicale.* 2013;42(4):589–591. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.02.303>
35. Merkel PA, Xie G, Monac PA, et al. Vasculitis Clinical Research Consortium. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated with Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.).* 2017;69(5):1054–1066. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40034>
36. Rahmattulla C, Mooyaart AL, van Hooven D, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;75(9):1687–1692. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207601>
37. Lee KS, Kronbichler A, Pereira Vasconcelos DF, et al. Genetic Variants in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Bayesian Approach and Systematic Review. *J Clin Med.* 2019;8(2):266. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8020266>
38. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):98–106. doi: <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>
39. Chambers CA, Cado D, Truong T, et al. Thymocyte development is normal in CTLA-4-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(17):9296–9301. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.17.9296>
40. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multi-organ tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3(5):541–547. doi: [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90125-6](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90125-6)

41. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctlα-4. *Science*. 1995;270(5238):985–988. doi: <https://doi.org/10.1126/science.270.5238.985>
42. Klocke K, Sakaguchi Sh, Holmdahl R, et al. Induction of autoimmune disease by deletion of CTLA-4 in mice in adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(17):E2383–E2392. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1603892113>
43. Tang F, Du X., Liu M, et al. Anti-CTLA-4 antibodies in cancer immunotherapy: selective depletion of intratumoral regulatory T cells or checkpoint blockade? *Cell Biosci*. 2018;8:30. doi: <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0229-z>
44. Zhao Y, Yang W, Huang Y, et al. Evolving Roles for Targeting CTLA-4 in Cancer Immunotherapy. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(2):721–734. doi: <https://doi.org/10.1159/000490025>
45. Чикилева И.О., Шубина И.Ж., Самойленко И.В., и др. Влияние антител к CTLA-4 и PD-1 на содержание их рецепторов мишеней // *Медицинская иммунология*. — 2019. — Т. 21. — № 1. — С. 59–68. [Chikileva IO, Shubina IZh, Samoylenko IV, et al. Influence of antibodies against CTLA-4 and PD-1 upon quantities of their target receptors. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya Immunologiya*. 2019;21(1):59–68. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-59-68>
46. Kamesh L, Heward JM, Williams JM, et al. CT60 and +49 polymorphisms of CTLA 4 are associated with ANCA-positive small vessel vasculitis. *Rheumatology*. 2009;48(12):1502–1505. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep280>
47. Ting WH, Chien MN, Lo FS, et al. Association of Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA4) Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease in Children and Adults: Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154394. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154394>
48. Patel H, Mansuri MS, Singh M, et al. Association of Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA4) and Thyroglobulin (TG) Genetic Variants with Autoimmune Hypothyroidism. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149441. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149441>
49. Berce V, Potocnik U. Functional polymorphism in CTLA4 gene influences the response to therapy with inhaled corticosteroids in Slovenian children with atopic asthma. *Biomarkers*. 2010;15(2):158–166. doi: <https://doi.org/10.3109/13547500903384318>
50. Carr EJ, Niederer HA, Williams J, et al. Confirmation of the genetic association of CTLA4 and PTPN22 with ANCA-associated vasculitis. *BMC Med Genet*. 2009;10:121. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-121>
51. Xie G, Roshandel D, Sherva R, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2457–2468. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38036>
52. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012;367(3):214–223. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108735>
53. Santiago-Raber ML, Baudino L, Izui S. Emerging roles of TLR7 and TLR9 in murine SLE. *J Autoimmun*. 2009;33(3–4):231–238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.10.001>
54. Santiago-Raber ML, Dunand-Sauthier I, Wu T, et al. Critical role of TLR7 in the acceleration of systemic lupus erythematosus in TLR9-deficient mice. *J Autoimmun*. 2010;34(4):339–348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.11.001>
55. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:98–108. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00544-4>
56. Sakata K, Nakayamada S, Miyazaki Y, et al. Up-Regulation of TLR7-Mediated IFN-α Production by Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9:1957. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01957>
57. Wang Y, Liang J, Qin H, et al. Elevated expression of miR-142-3p is related to the pro-inflammatory function of monocyte-derived dendritic cells in SLE. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):263. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1158-z>
58. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(11):823–835. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1957>
59. Capolunghi F, Rosado MM, Cascioli S, et al. Pharmacological inhibition of TLR9 activation blocks autoantibody production in human B cells from SLE patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2281–2289. doi: [10.1093/rheumatology/keq226](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq226)
60. Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, et al. Role of pathogenic auto-antibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(2):145–149. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem327>
61. Chen M, Zhang W, Xu W, et al. Blockade of TLR9 signaling in B cells impaired anti-dsDNA antibody production in mice induced by activated syngenic lymphocyte-derived DNA immunization. *Mol Immunol*. 2011;48(12–13):1532–1539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.04.016>
62. Werwitzke S, Trick D, Kamino K, et al. Inhibition of lupus disease by anti-double-stranded DNA antibodies of the IgM isotype in the (NZB x NZW)F1 mouse. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3629–3638. doi: <https://doi.org/10.1002/art.21379>
63. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:98–108. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00544-4>
64. Celhar T, Magalhães R, Fairhurst A-M. TLR7 and TLR9 in SLE: when sensing self goes wrong. *Immunologic Research*. 2012;53(1–3):58–77. doi: <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8270-1>
65. Husmann CA, Holle JU, Moosig F, et al. Genetics of toll like receptor 9 in ANCA associated vasculitides. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;73(5):890–896. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202803>
66. Ito A, Ota M, Katsuyama Y, et al. Lack of association of Toll-like receptor 9 gene polymorphism with Behçet's disease in Japanese patients. *Tissue Antigens*. 2007;70(5):423–426. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2007.00924.x>
67. Shahin RMH, El Khateeb E, Khalifa RH, et al. Contribution of Toll-Like Receptor 9 Gene Single-Nucleotide Polymorphism to Systemic Lupus Erythematosus in Egyptian Patients. *Immunological Investigations*. 2016;45(3):235–242. doi: <https://doi.org/10.3109/08820139.2015.1137934>
68. Sada T, Ota M, Katsuyama Y, et al. Association analysis of Toll-like receptor 7 gene polymorphisms and Behçet's disease in Japanese patients. *Human Immunology*. 2011;72(3):269–272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.12.007>
69. Raafat II, El Guindy N, Shahin RMH, et al. Toll-like receptor 7 gene single nucleotide polymorphisms and the risk for systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Einzel-nukleotidpolymorphismen im Toll-like-receptor-7-Gen (TLR7) und das Risiko eines systemischen Lupus erythematosus: eine Fall-Kontroll-Studie*. *Z Rheumatol*. 2018;77(5):416–420. doi: <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0283-7>
70. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol*. 1999;65(2):137–150. doi: <https://doi.org/10.1002/jlb.65.2.137>
71. Jerke U, Hernandez DP, Beaudette P, et al. Neutrophil serine proteases exert proteolytic activity on endothelial cells. *Kidney Int*. 2015;88(4):764–775. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.159>
72. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol*. 1999;65(2):137–150. doi: <https://doi.org/10.1002/jlb.65.2.137>
73. Joosten LA, Netea MG, Fantuzzi G, et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive inter-

- leukin-1beta. *Arthritis Rheum.* 2009;60(12):3651–3662. doi: <https://doi.org/10.1002/art.25006>
74. Kessenbrock K, Fröhlich L, Sixt M, et al. Proteinase 3 and neutrophil elastase enhance inflammation in mice by inactivating anti-inflammatory progranulin. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2438–2447. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI34694>
75. Korkmaz B, Lesner A, Guarino C, et al. Inhibitors and Antibody Fragments as Potential Anti-Inflammatory Therapeutics Targeting Neutrophil Proteinase 3 in Human Disease. *Pharmacol Rev.* 2016;68(3):603–630. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.115.012104>
76. Wirko-Sarsat V, Lesavre P, Lopez S, et al. A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(6):1224–1233.
77. Ciavatta DJ, Yang J, Preston GA, et al. Epigenetic basis for aberrant upregulation of autoantigen genes in humans with ANCA vasculitis. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3209–3219. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI40034>
78. Jones BE, Yang J, Muthigi A, et al. Gene-Specific DNA Methylation Changes Predict Remission in Patients with ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1175–1187. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016050548>
79. Lewis EC, Mizrahi M, Toledano M, et al. alpha1-Antitrypsin monotherapy induces immune tolerance during islet allograft transplantation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(42):16236–16241. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0807627105>
80. Srinivasan L, Harris MC, Kilpatrick LE. Cytokines and Inflammatory Response in the Fetus and Neonate. *Fetal and Neonatal Physiology.* 2017;1241–1254.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-35214-7.00128-1>
81. Seixas S, Marques PL. Known Mutations at the Cause of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency an Updated Overview of SERPINA1 Variation Spectrum. *Appl Clin Genet.* 2021;14:173–194. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S257511>
82. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, et al. Alpha-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3760–3767. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27742>
83. Li W, Huang H, Cai M, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Update: Genetic Pathogenesis. *Front Immunol.* 2021;12:624848. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624848>
84. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И., и др. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2014. — Т. 23. — № 1. — С. 32–37. [Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI, et al. Izmenenie klinicheskogo techeniya i prognoza granulematosa s poliangiitom (Vegenera): rezul'taty 40-letnego nabljudeniya. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2014;23(1):32–37. (In Russ).]
85. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Practice Guideline Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583–1594. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>
86. Буланов Н.М., Козловская Н.Л., Тiao Е.А., и др. Современные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов с поражением почек с позиций медицины, основанной на доказательствах // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2020. — Т. 29. — № 4. — С. 72–84. [Bulanov NM, Kozlovskaya NL, Tiao EA, et al. Evidence-based treatment of ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. *Sovremennye podhody k lecheniyu ANCA-assotsirovannykh vaskulitov s porazheniem pochek s pozitsiy meditsiny, osnovannoy na dokazatel'stvah. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(4):72–84. (In Russ).] doi: [10.32756/0869-5490-2020-4-72-84](https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-4-72-84)
87. Kelley JM, Monach PA, Ji C, et al. IgA and IgG antineutrophil cytoplasmic antibody engagement of Fc receptor genetic variants influences granulomatosis with polyangiitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(51):20736–20741. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1109227109>
88. Robledo G, Márquez A, Dávila-Fajardo CL, et al. Association of the FCGR3A-158F/V gene polymorphism with the response to rituximab treatment in Spanish systemic autoimmune disease patients. *DNA Cell Biol.* 2012;31(12):1671–1677. doi: <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1799>
89. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2756–2767. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016111179>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Власенко Наталья Викторовна, научный сотрудник [Natalia V. Vlasenko, Research Associate]; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [address: 3с6, Korolenko str., 107076, Moscow, Russia]; e-mail: vlasenko@cmd.su, SPIN-код: 1933-5968, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

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

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

Семененко Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор [Tatiana A. Semenenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: meddy@inbox.ru, SPIN-код: 8375-2270, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Кузин Станислав Николаевич, д.м.н., профессор [Stanislav N. Kuzin, MD, PhD, Professor]; e-mail: kuzin@cmd.su, SPIN-код: 1372-7623, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>

Акимкин Василий Геннадиевич, д.м.н., академик РАН [Vasily G. Akimkin, MD, PhD, Academician of the RAS]; e-mail: akimkin@pcr.ms, SPIN-код: 4038-7455, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Г.Г. Онищенко¹, Т.Е. Сизикова²,
В.Н. Лебедев², С.В. Борисевич²

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

²48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации,
Московская область, Сергиев Посад, Российская Федерация

Вакцинация против COVID-19: возникающие вопросы и будущие перспективы

Самым действенным средством борьбы с пандемией COVID-19, является формирование коллективного иммунитета, с образованием невосприимчивого к инфицированию населения. Темпы вакцинации COVID-19 непрерывно возрастают. В начале февраля 2021 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о том, что количество вакцинированных против COVID-19 впервые превысило число заразившихся. К началу июня число привитых превысило 2 млрд, что более чем в 12 раз превышает общее число инфицированных за все время пандемии. Высокие темпы проведения вакцинации обуславливает рассмотрение вопросов, касающихся эффективности применяемых в настоящее время для массовой иммунизации вакцин, уровне коллективного иммунитета, необходимого для прекращения распространения заболевания, реальном сроке действия проведенной вакцинации, долгосрочных перспективах платформ, использованных при создании вакцин. Целью настоящей работы является изучение современных вопросов массовой вакцинации населения против COVID-19, а также рассмотрение их перспективных вакцинных платформ.

Ключевые слова: вакцина, вакцинные платформы, коллективный иммунитет, COVID-19, вирус SARS-CoV-2, массовая иммунизация

Для цитирования: Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Вакцинация против COVID-19: возникающие вопросы и будущие перспективы. Вестник РАМН. 2021;76(6):652–660. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1672>

В декабре 2019 г. в КНР возникла вспышка нового коронавирусного заболевания COVID-19, оказавшего огромное влияние на все сферы деятельности человечества [1]. Уже спустя два с небольшим месяца, 11 марта 2021 г., Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была вынуждена декларировать чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение, связанное с быстрым распространением заболевания (к этому времени оно затронуло свыше 200 стран). Была объявлена пандемия COVID-19, которая стала второй (после пандемии в 2009–2010 гг. так называемого свиного гриппа) в XXI в. и седьмой за последние 100 лет [2].

За все время пандемии COVID-19 в мире заразились 252 826 597 человек, при этом общее количество погиб-

ших составляет 5 092 761 (по состоянию на 15 ноября 2021 г.) [3]. Показатель летальности среди заболевших составляет 2,02% [3]. В настоящее время в мире регистрируется третья волна пандемии COVID-19 [4], которая в России продолжалась с 8 июня по 15 сентября 2021 г., после чего сменилась проходящей в настоящее время четвертой волной заболевания.

Научное сообщество убеждено, что самым действенным средством борьбы с пандемией, которое будет препятствовать распространению заболевания, является формирование коллективного иммунитета с образованием невосприимчивого к инфицированию контингента. Коллективный иммунитет формируется естественным и искусственным путями. Искусственный путь — это проведение массовой иммунизации населения. Другой

G.G. Onishchenko¹, T.E. Sizikova², V.N. Lebedev², S.V. Borisevich²

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

²48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation,
Moscow region, Sergiev Posad, Russian Federation

Vaccination Against COVID-19: Emerging Issues and Future Prospects

The most effective means of combating the COVID-19 pandemic is the formation of herd immunity, with the formation of an immune population to infection. Vaccination rates are continuously increasing. In early February 2021, WHO announced that the number of people vaccinated against the disease for the first time exceeded the number of infected. In early June 2021 the vaccinated number exceeded 2 billion which is more than 12 times the total number infected for the entire duration of the pandemic. The high rate of vaccination leads to the formulation of a number of questions concerning the effectiveness of vaccines currently used for mass immunization the level of herd immunity, necessary to stop the spread of the disease, the actual duration of the vaccination carried out, long-term prospects of the platforms, used in the creation of vaccines. The purpose of this paper is to substantiate reasoned answers to the questions posed.

Keywords: vaccine, herd immunity, COVID-19, SARS-CoV-2 virus, mass immunization, vaccine platforms

For citation: Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Vaccination Against COVID-19: Emerging Issues and Future Prospects. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(6):652–660. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1672>

способ хуже — переболеть, причем заболевание может сопровождаться непредсказуемыми последствиями [5].

Интенсивные исследования по созданию эффективных вакцин против COVID-19 были начаты с февраля 2020 г. Следует отметить, что на создание вакцины против какого-либо инфекционного заболевания обычно уходит несколько лет. Для использования в практике здравоохранения каждая кандидатная вакцина обязательно проходит всестороннее изучение, включающее клинические исследования.

Несмотря на отдельные успешные экспериментальные разработки, ни одной зарегистрированной вакцины от коронавирусной инфекции на момент начала разработки вакцин против COVID-19 не было [6]. По прогнозу ВОЗ, вакцина против COVID-19 могла быть доступна для использования в системе здравоохранения не ранее августа 2021 г. [7].

Однако быстрое распространение заболевания послужило стимулом для форсирования исследований по их созданию. Уже в марте 2020 г. были разработаны первые кандидатные вакцины, причем с четырьмя из них были начаты клинические исследования I фазы [8].

В апреле 2020 г. поступила информация о разработке уже 115 экспериментальных образцов вакцин против COVID-19, по меньшей мере 6 из них, согласно оценке Объединения по инновационным технологиям в области противозидемических препаратов (Society for the Exploration of Psychotherapy Integration, SEPI), были одобрены для проведения клинических исследований [9, 10].

Характерно, что за прошедший с этого времени год лавинообразного увеличения числа испытуемых вакцин не произошло. По данным ВОЗ, на начало апреля 2021 г. клинические исследования проходили 64 различные вакцины, из них 13 — III фазу клинических исследований. На стадии доклинического изучения находилось 173 экспериментальных образца вакцин [10].

По-видимому, основной причиной этого стало формирование за это время перечня вакцин, которые уже сейчас используются для проведения массовой иммунизации. В указанный перечень входят:

- вакцина BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), разработанная компаниями Pfizer (США) и BioNTech (Германия);
- вакцина mRNA1273 (Moderna) разработанная компаниями Vaccine Research Center (США) и Moderna (США);
- вакцина Johnson&Johnson, разработанная компанией Janssen Pharmaceutica (Бельгия) (дочернее предприятие корпорации Johnson&Johnson) в сотрудничестве с медицинским центром Beth Israel Deaconess (Бостон, США);
- вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), разработанная ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России;
- вакцина AZD1222 (Astra Zeneca), разработанная компанией Astra Zeneca (Швеция) совместно с Оксфордским университетом (Великобритания);
- вакцина Sinopharm, разработанная фармацевтической компанией Sinopharm (КНР);
- вакцина CoronaVac (Sinovac), разработанная фармацевтической компанией Sinovac Life Sciences (КНР);
- вакцина Novavax разработанная фармацевтической компанией Novavax (США).

Для каждой из этих вакцин получены данные по определению безопасности (в ходе I–II фаз) и за-

щитной эффективности (в ходе III фазы клинических исследований).

Заявленная защитная эффективность указанных вакцин находится в диапазоне от 70 (вакцина AZD1222) до 94,5% (вакцины BNT162b2 и mRNA1273). Эффективность разработанной в России вакцины Гам-КОВИД-Вак по результатам III фазы клинических исследований составляет 91,6%.

На 20 апреля 2021 г. в мире было сделано уже более 900 млн прививок от COVID-19, а к началу ноября число полностью привитых превысило 3095 млн (39% населения), что более чем в 12 раз больше общего числа инфицированных за все время пандемии [3].

Высокие темпы проведения вакцинации (на фоне непрекращающейся пандемии и роста количества случаев заболевания в отдельных регионах) обуславливают рассмотрение ряда вопросов, правильные ответы на которые помогут оптимизировать дальнейшую стратегию проведения массовой вакцинации. Данный перечень включает следующие вопросы:

- какая из применяемых в настоящее время для массовой иммунизации вакцин эффективна;
- какая из этих вакцин окажется наиболее востребованной;
- какой уровень коллективного иммунитета необходим для прекращения распространения заболевания;
- каков реальный срок действия проведенной вакцинации и изменится ли эффективность вакцины при необходимости проведения повторной иммунизации;
- какова вероятность заболевания COVID-19 после проведенной вакцинации;
- какая из платформ, использованных при создании вакцин, имеет долгосрочные перспективы.

Получить объективный ответ на вопрос о сравнительной эффективности вакцин могут дать только результаты контролируемых клинических исследований. Характеристики вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации, представлены в табл. 1. Данные табл. 1 можно рассматривать в качестве опорных при ответах на ряд сформулированных выше вопросов. Так, сравнение вакцин по показателю эффективности сразу дает возможность определения наиболее перспективных препаратов. Очевидно, что таковыми являются вакцины, для которых показатель эффективности превышает 90%. При близких показателях эффективности важным критерием оценки качества вакцин выступает характеристика побочных эффектов при массовой вакцинации. В клинических исследованиях III фазы выявленные побочные действия были примерно одинаковые для всех видов вакцин: от покраснения в месте укола до умеренной и непродолжительной лихорадки, боли в мышцах и суставах [11]. Однако при массовой вакцинации диапазон нежелательных проявлений после вакцинации значительно расширился.

Так, например, опубликованы данные о том, что в ходе проведения масштабной иммунизации вакциной Pfizer/BioNTech (в отличие от данных, полученных в ходе проведения III фазы клинических исследований) были зарегистрированы серьезные побочные эффекты (вплоть до летальных исходов) [21, 22]. Однако непосредственная связь вакцинации с гибелью ни в одном случае не установлена.

Количество случаев осложнений после вакцинации определяется как конкретно используемой вакциной, так и количеством проведенных вакцинаций. Вполне ве-

Таблица 1. Характеристики вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации

Наименование вакцины	Разработчик вакцины	Характеристики вакцин							Источник
		Вид вакцины	Биотехнологическая платформа	Количество доз	Эффективность, %	Температура хранения, °C	Количество иммунизированных, фаза III КИ	Количество заболевших, фаза I КИ (в том числе в группе плацебо)	
BNT162b2	Pfizer-BioNTech	РНК-вакцина	Липидные наночастицы, содержащие mРНК	2	95	-70	40 000	170 (162)	[12]
mRNA1273	Moderna					-20	30 000	95 (90)	[13]
Гам-КОВИД-Вак	ФГБУ «НИЦЭМ»	Векторная рекомбинантная вакцина	Аденовирусные векторы Ад 26 и Ад 5, содержащие вставку гена S-белка вируса SARS-CoV-2	2	92	Не выше -18	19 886	78 (62)	[14]
Ad26.COV2.S	Johnson&Johnson		Аденовирусный вектор Ад 26, содержащий вставку гена S-белка вируса SARS-CoV-2		57-72	2-8	43 783	232 (165)	[15]
ChAdOx1-S (AZD1222)	Astra Zeneca		Аденовирусный вектор ChAdOx1 nCoV-19, содержащий вставку гена S-белка вируса SARS-CoV-2		62-90				[16]
BB1BP-CornV	Sinopharm	Инактивированная вакцина	Инактивированный вирус SARS-CoV-2	2	79	2-8	Н/д	Н/д	[17, 18]
CoronaVac	Sinovac Biotech				50-97				[19]
NVX-CoV2373	Novavax	Субъединичная пептидная вакцина	Рекомбинантный S-белок вируса SARS-CoV-2, наночастицы с адъювантом		89				[20]

Примечание. В клинических исследованиях выявленные побочные действия, примерно одинаковые для всех видов вакцин: от покраснения в месте укола до умеренной и непродолжительной лихорадки, боль в мышцах и суставах.

роятно, что степень осложнений после вакцинации подчиняется закону нормального распределения. При очень большом количестве проведенных вакцинаций незначительная доля иммунизированных выходит за рамки доверительного интервала безопасной вакцинации, даже определенного с вероятностью 99,99%. Однако именно из этой группы и происходит информационный взброс о безусловном вреде и опасности иммунизации, который приводит к снижению числа вакцинированных.

Пример продвижения на мировой рынок российской вакцины Гам-КОВИД-Вак наглядно показывает, что эффективность и безопасность вакцины отнюдь не всегда являются факторами, способствующими скорейшему внедрению вакцины в практику здравоохранения и росту уровня востребованности вакцины. К сожалению, чисто научные показатели не играют здесь главенствующую роль.

Уровень коллективного иммунитета, достаточный для снижения темпов распространения заболевания или полного прекращения вспышки, зависит от многих факторов, основными из которых являются:

- контагиозность заболевания, которую характеризует показатель R_0 — базовое репродуктивное число инфекции (среднее число людей, заражаемых одним больным);
- доля лиц в популяции, обладающих личным иммунитетом вследствие индивидуальной невосприимчивости к заболеванию, перенесших заболевание и вакцинированных.

Параметром, характеризующим заразность инфекционного заболевания, является индекс репродукции (R_0), определяемый как количество лиц, в среднем заражаемых одним заболевшим.

В начале пандемии величина R_0 составляла 2–2,5. При заболевании, вызванном британским альфа-вариантом, величина R_0 была уже 3,0–4,0. При заболевании, вызванном вариантом дельта, этот показатель составляет 5,0–6,0 [23–26].

Возможную причину невосприимчивости отдельного индивида к инфицированию вирусом SARS-CoV-2 определяют два основных фактора: во-первых, низкое содержание в организме ангиотензин-превращающего фермента типа 2 (ACE2) [27–29] и (в меньшей степени) трансмембранной протеиназы серин-2 (TMPRSS-2) [30] и, во-вторых, наличие перекрестного иммунитета к COVID-19 у лиц, ранее перенесших заболевание, вызванное коронавирусами HCoV-OC43 и/или HCoV-229E [31].

Общая численность населения России, потенциально чувствительного к заболеванию, составляет от 117 млн до 131,6 млн человек. Проведенный расчет показывает, что для прекращения распространения COVID-19 в России необходимо достигнуть величины уровня коллективного иммунитета 69,1%, при этом количество лиц с личным иммунитетом составит 85,9 млн, а необходимый объем вакцинации после 1 июня 2021 г. — 68,3 млн человек.

Следующий важный вопрос касается оценки реального срока действия проведенной вакцинации и эффективности ревакцинации при использовании одной и той же вакцины.

Иммунизация вакцинами против COVID-19 приводит к формированию как адаптивного гуморального иммунитета, который определяет наличие в сыворотке крови вакцинированного иммуноглобулинов изотипа G (IgG), так и клеточного иммунитета, связанного с клетками иммунной системы и определяемого наличием в макроор-

ганизме сенсibilизированных Т-лимфоцитов [32]. Считают, что наличие гуморального иммунитета позволяет предотвратить заражение макроорганизма, клеточного — снизить тяжесть течения заболевания.

В отличие от рутинного способа определения антител в иммуноферментном анализе (ИФА), для обнаружения сенсibilизированных Т-лимфоцитов необходим достаточно сложный метод исследований, который не прошел достаточную валидацию для применения в клинической практике [33]. Поэтому реальный срок действия вакцинации против COVID-19 может быть определен при использовании показателей гуморального иммунитета.

В ходе исследований был проведен расчет «протективного», т.е. обеспечивающего защиту от заражения с последующим развитием титра антител, и «реального» срока действия вакцинации после проведения иммунизации вакциной Гам-КОВИД-Вак.

В качестве исходных использованы следующие данные:

- медиана титра вирусспецифических антител в ИФА (обратная величина) равна 800 (при этом использован двукратный шаг разведения исследуемой сыворотки);
- при использовании плазмы реконвалесцентов для лечения COVID-19 (суммарный объем вводимой плазмы — 2×200 мл с интервалом 24 ч, обратная величина титра специфических антител — 160) описан значимый терапевтический эффект [34]. С учетом допущения, что за временной интервал между введениями плазмы происходит не более чем 20%-я элиминация антител, средний объем крови пациента составляет 5 л. Расчетная средняя обратная величина титра антител в сыворотке крови будет равна $160 \times 400 : 5000 \times 0,8 \approx 10$.

В какой степени данную величину можно рассматривать в качестве эффективного протективного титра антител при проведении вакцинации? С одной стороны, перенесенное заболевание обеспечивает формирование более полноценного спектра антител, чем иммунизация векторной рекомбинантной вакциной, РНК-вакциной и тем более субъединичной пептидной вакциной. Однако, с другой стороны, профилактическое введение или даже введение препаратов по схеме экстренной профилактики на основе специфических антител дает существенно более выраженный терапевтический эффект по сравнению с использованием антительных препаратов для лечения заболевания. Эти факторы должны, как минимум, уравновешивать друг друга, т.е. обратная величина титра антител в сыворотке крови пациента, равная 10, еще может рассматриваться как протективная. Титр специфических антител обычно достигает максимальной величины спустя 3–4 нед после перенесенного заболевания или иммунизации. На данном уровне он обычно сохраняется в течение 1,5–2 мес. Далее происходит его снижение, при этом время, необходимое для снижения титра в 2 раза, обычно составляет 2 мес [35].

С учетом приведенных выше показателей реальный срок действия (РСД) может быть рассчитан по следующей формуле:

$$\text{РСД} = 2 (\lg 0,1T / \lg 2), \quad (1)$$

где Т — обратная величина титра антител на максимуме гуморального иммунитета.

При подстановке в формулу значения Т = 800 величина РСД составляет 13 мес, ошибка определения обусловлена ошибкой определения титра антител, которая обычно равна шагу разведения при постановке ИФА. Если использован двукратный шаг разведения, то ошиб-

ка определения составляет $x : 2$, а ошибка определения величины РСД — ± 2 мес, т.е. РСД составляет 13 ± 2 мес.

Необходимо отметить, что разработчики вакцин против COVID-19 приводят различные сроки действия вакцинации при использовании производимых ими вакцин. Так, для вакцины BNT162b2 Pfizer/BioNTech декларирован срок действия от 4 до 5 мес. Вопрос о возможном снижении эффективности вакцинации при повторном использовании одних и тех же вакцин в случае повторной иммунизации будет рассмотрен при оценке перспектив использования различных вакцинных платформ.

В дальнейшем рассмотрены вопросы защиты, которая обеспечивает вакцинация, а также какова вероятность заболевания COVID-19 после сделанной прививки.

Основная задача проводимой вакцинации — формирование не индивидуального, а коллективного иммунитета, препятствующего дальнейшему распространению заболевания. В требованиях к эффективности препарата, определяющих, что вакцина должна защищать не менее 70% иммунизированной популяции при величине инфицирующей дозы, находящейся в диапазоне 10...30 ИД₅₀ (ЛД₅₀), уже заложено наличие после вакцинации определенной доли незащищенного контингента.

Основным фактором, определяющим возможность заражения с последующим развитием манифестной формы заболевания после проведенной вакцинации, в каждом отдельном случае будет состояние индивидуального макроорганизма. Однако для оценки этого состояния существует лишь ограниченный спектр количественных показателей, причем исчерпывающая информация по ним обычно бывает недоступной.

Следовательно, возможность развития манифестной формы COVID-19 после проведенной вакцинации представляет собой вероятностное событие, на возможность возникновения которого влияют:

- защитная эффективность вакцины, используемой при проведении иммунизации, и факторы, влияющие на величину данного показателя;
- уровень гуморального и клеточного иммунитета вакцинированного макроорганизма;
- продолжительность действия защиты макроорганизма после проведенной иммунизации;
- иммунный статус вакцинированного макроорганизма;
- возможность преодоления сформированного после вакцинации иммунного ответа макроорганизма, в том числе и вследствие появления во время естественной эволюции измененных вариантов возбудителя.

Защитная эффективность вакцины, используемой при проведении иммунизации, рассмотрена ранее. Факторы, влияющие на величину защитной эффективности вакцины, которая используется при проведении иммунизации, видимо, индивидуальны для каждого вида вакцин против COVID-19.

Так, для векторных рекомбинантных вакцин одним из основных потенциальных факторов, препятствующих формированию полноценного иммунного ответа, является наличие предсуществующего иммунитета к используемому при проведении конструирования вакцины вектору.

Из всей совокупности показателей, характеризующих фактор предсуществующего иммунитета, доступным (в большинстве случаев) является только один — величина титра специфических антител в сыворотке крови иммунизированного. Однако следует отметить, что при формировании протективных свойств макроорганизма вряд ли меньшее значение, по сравнению с гуморальным,

имеет клеточный иммунитет. У людей, заболевших COVID-19, более чем через 14 сут после первой прививки вакциной Гам-КОВИД-Вак, заболевание, как правило, протекает бессимптомно или в легкой форме [14, 36].

Высокую защитную эффективность вакцин BNT162b2 и mRNA1273 подтверждают данные, согласно которым на 101 млн привитых было зарегистрировано 10 262 случая заражения подтвержденных позитивным тестом на коронавирус через 14 сут после проведения иммунизации [37].

Следующим важным фактором, определяющим возможность повторного заболевания COVID-19 (либо развития заболевания после проведенной вакцинации), является иммунный статус вакцинированного макроорганизма.

История эволюции иммунной системы человека и его сосуществования с патогенами говорит о том, что обычно в случае повторных инфекций болезнь протекает легче и не приводит к тяжелым последствиям. Считается, что человек может заболеть после проведенной вакцинации, если иммунный ответ был слабо выражен.

При рассмотрении вопроса о возможности преодоления сформированного после вакцинации иммунного ответа макроорганизма необходимо упомянуть фактор инфицирующей дозы. При наиболее распространенном при COVID-19 аэрогенном пути инфицирования величину инфицирующей дозы определяет прежде всего время экспонирования объекта в вирусосодержащем аэрозоле. Не случайно большинство случаев заражения вирусом SARS-CoV-2 после перенесенной вакцинации происходит именно в результате внутрисемейного заражения.

После появления в ходе естественной эволюции измененных вариантов вируса SARS-CoV-2, относящихся по классификации ВОЗ к «требующим особого внимания», т.е. характеризующихся либо повышенной трансмиссивностью, либо повышенной вирулентностью, либо изменением клинической картины вызываемого заболевания [38], как правило, возникает вопрос об эффективности вакцинации вследствие возможности преодоления иммунитета.

Наибольшую опасность в этом плане представляет вариант дельта вируса SARS-CoV-2. Это связано с тем, что данный вариант характеризуется набором мутаций, которые затрагивают значимую функциональную область S-белка — мутация P681R в районе так называемой фуриновой вставки — участка S-белка коронавируса, в котором перед проникновением в клетку происходит разрезание данного белка, мутации L452R и E484Q, обеспечивающие уклонение от антител, что может содействовать быстрому распространению варианта дельта, в том числе и в популяции с иммунной прослойкой [39, 40]. Эти мутации позволяют варианту дельта преодолевать иммунитет, вызванный как вакцинацией (особенно при введении только одной дозы вакцины), так и ранее перенесенным заболеванием [41].

Однако даже если считать, что эффективность вакцинации будет несколько снижена при появлении новых штаммов вируса, все равно в случае инфицирования и заболевания после сделанной прививки люди переносят болезнь в более легкой форме, как правило, не требующей госпитализации.

Следовательно, факторами, определяющими возможность заражения с последующим развитием манифестной формы заболевания, являются:

- состояние индивидуального макроорганизма;
- защитная эффективность вакцины;

- показатели гуморального и клеточного иммунитета у вакцинированного;
- продолжительность срока действия вакцинации;
- возможность преодоления сформированного после вакцинации иммунного ответа.

При использовании любой из доступных в настоящее время вакцин против COVID-19 реальный срок действия иммунизации ограничен. Поэтому представляет интерес вопрос о долгосрочных перспективах платформ, использованных при создании вакцин.

Рассмотренные вакцины относятся к различным классам: РНК-вакцины (Pfizer/BioNTech и Moderna); векторные рекомбинантные (Спутник V, Johnson&Johnson и Astra Zeneca); инактивированные (Sinopharm и Sinovac); субъединичные (Novavax). Для определения долгосрочных перспектив вакцинных платформ проведено сравнение их по таким показателям, как возможность формирования полноценного иммунного ответа, защитная эффективность, время, необходимое для проведения разработки и испытания вакцин, возможность производства ее в объемах, необходимых для проведения массовой иммунизации.

Основа инактивированной вакцины — инактивированные вирионы, к структурным белкам которых формируется иммунный ответ при парентеральном введении. Несомненным достоинством данной платформы является то, что цельновиральная инактивированная вакцина формирует комплексный гуморальный иммунный ответ на все вирусные белки, что сопоставимо с иммунным ответом при естественной инфекции. Инактивированные вакцины более безопасны по сравнению с аттенуированными и векторными рекомбинантными, но обычно менее иммуногенны, поскольку в процессе вакцинации в макроорганизме не происходит трансляции вирусных антигенов. Из вакцин, используемых при борьбе с распространением COVID-19, к данному классу относятся вакцины Sinopharm и Sinovac, а также КовиВак производства ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН».

Одна из проблем для данной вакцинной платформы — возможность наработки инактивированной вакцины в количествах, необходимых для проведения массовой иммунизации, ввиду относительно низкого уровня накопления вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero, используемой для культивирования возбудителя. Возможность наработки таких препаратов в количествах, измеряемых десятками и сотнями миллионов доз, крайне проблематична.

Субъединичные белковые и пептидные вакцины, содержащие необходимые для стимуляции иммунного ответа вирусные белки или их фрагменты, получают с помощью экспрессии генно-инженерных конструкций *in vitro*. Из вакцин, используемых при борьбе с распространением COVID-19, к данному классу относится вакцина Novavax фармацевтической компании Novavax (США). Иммунизация такого рода препаратами является максимально «щадящей» для макроорганизма — пептиды, входящие в состав вакцины, вызывают иммунный ответ только на выбранные эпитопы S-белка вируса SARS-CoV-2. Вакцина такого класса может применяться для всех возрастных групп и аллергиков, а также для проведения реиммунизации. Еще одно достоинство таких вакцин — возможность их хранения в лиофильно-высушенном состоянии при температуре 2–8 °C [20]. Определенный недостаток данных препаратов заключа-

ется в том, что в ходе естественной эволюции возбудителя в процессе пандемии они могут снизить свою эффективность в отношении мутировавшего возбудителя. Так, согласно имеющимся данным, эффективность вакцины Novavax против исходного штамма вируса SARS-CoV-2 составляет 95,6%, против штамма B.1.1.7 (более заразной линии вируса, выявленной в Великобритании) — 85,6%, против южноафриканского штамма возбудителя COVID-19 — только 60% [42]. Из вакцин, созданных в России, к классу пептидных вакцин относится разработанная ФБН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора вакцина ЭпиВакКорона. Необходимо иметь в виду, что субъединичные пептидные вакцины высокого качества могут быть получены только при использовании структурных белков вируса, нарабатываемых в эукариотах, так как мономер S-белка вируса SARS-CoV-2 имеет 22 сайта гликозилирования (процесса, который не проходит в клетках прокариот) [43].

Векторные рекомбинантные вакцины состоят из безопасного для человека вируса (в качестве вектора), в геном которого встроен ген целевого белка (для вируса SARS-CoV-2 — S-белок). При проникновении вектора в клетки запускается процесс экспрессии целевого белка, входящего в состав оболочки коронавируса [44]. В данную группу входят вакцины Johnson&Johnson, AZD1222 Astra Zeneca и разработанная в России вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Эти вакцины уже сейчас массово используются при борьбе с пандемией COVID-19.

Аденовирусный вектор индуцирует как гуморальный, так и клеточный иммунитет, причем после однократной иммунизации, проведение же двух иммунизаций обеспечивает формирование долговременного иммунитета. Наличие предсуществующего иммунитета к аденовирусу определенного типа может быть устранено за счет использования в вакцине гетерологичных аденовирусных векторов, например аденовирусов человека 26 и 5 типов.

В настоящее время уже есть положительный опыт использования аденовирусного вектора как платформы для создания векторных рекомбинантных вакцин. Так, вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) разработана на технологической платформе, которую ранее использовали для создания вакцин против лихорадки Эбола, ближневосточного респираторного синдрома (MERS), лихорадки Ласса и других опасных инфекционных заболеваний [45, 46].

Использование аденовирусного вектора в силу высокого уровня накопления аденовирусов в культурах клеток и возможности использования интенсивных способов накопления их биомассы сможет в сжатые сроки обеспечить наработку потребного количества доз вакцины.

При анализе векторных рекомбинантных вакцин в целом как средства борьбы с распространением новых вирусных заболеваний с пандемическим потенциалом необходимо отметить, что, помимо определенной реактогенности, их недостатком является возможность формирования иммунного ответа к вектору, который будет препятствовать эффективности проведения повторной иммунизации. Быстрому созданию и успешному применению векторных рекомбинантных вакцин против COVID-19 на основе аденовирусных векторов способствовало не только наличие готовой платформы, но и отсутствие ее использования в широких масштабах.

Таблица 2. Характеристики вакцинных платформ для разработки вакцин против COVID-19 и оценка их долгосрочных перспектив

Характеристика	Значение показателя для вакцинной платформы			
	Инактивированные вакцины	Субъединичные вакцины	Векторные рекомбинантные вакцины	РНК-вакцины
Формирование иммунного ответа	Введенные при иммунизации антигены		Транслируемые в макроорганизме рекомбинантные антигены	
Достоинства вакцинной платформы	Безопасность. Формирование иммунного ответа ко всем структурным белкам возбудителя	Максимальный уровень безопасности по сравнению с другими классами вакцин	Возможность наработки необходимых объемов биомассы	Безопасность. Отсутствие предсуществующего иммунитета к ГИК, используемой при иммунизации
Недостатки вакцинной платформы	Необходимость проведения повторной иммунизации. Возможны проблемы с накоплением необходимой биомассы материала	Наработка РВА посредством трансфекции ГИК эффективна только в клетках эукариот. Связанная с этим проблема наработки необходимой биомассы РВА для крупномасштабного производства вакцины	Наличие предсуществующего иммунитета к вектору снижает эффективность вакцинации. Возможное снижение эффективности вакцин при ревакцинации	Недостаточная иммуногенность. Высокая технологичность производства. Необходимость соблюдения холодовой цепи на этапах производства и применения вакцин
Оценка долгосрочных перспектив платформы	2	4*	4	5*

Примечание. Шкала оценок: 2 — низкий, 4 — высокий, 5 — максимальный уровень долгосрочных перспектив. * — при устранении отмеченных недостатков.

Следовательно, так называемый антивекторный иммунитет должен учитываться в качестве одного из важных факторов при оценке эффективности векторных рекомбинантных вакцин и долгосрочных перспектив их применения [47].

Этот недостаток отсутствует у РНК-вакцин. Для них может быть реализована максимально короткая схема реализации инициации иммунного ответа макроорганизма (РНК-специфический белок).

Дополнительными достоинствами РНК-вакцин является то, что:

- расщепление рибонуклеазами препятствует накоплению мРНК в макроорганизме;
- при уже имеющейся биотехнологической базе производство РНК-вакцин можно наладить в сжатые сроки. Так, дизайн вакцины mRNA-273 Moderna был разработан всего через 48 ч после появления расшифровки генома SARS-CoV-2, а для производства первой партии вакцины понадобилось менее полутора месяцев [48].

Недостатком РНК-вакцин является то, что они а priori являются менее иммуногенными по сравнению с векторными рекомбинантными вакцинами, и поэтому проблематична возможность обеспечения ими длительного иммунитета. Фирма — разработчик РНК-вакцины Pfizer/BioNTech считает, что вакцина дает иммунитет на 4–5 мес, после чего необходимо проведение повторной иммунизации.

Еще одна проблема — относительно низкая стабильность РНК-вакцин (вакцину Pfizer/BioNTech хранят при температуре –70 °C, mRNA-273 Moderna — при температуре –20 °C). Это приводит к серьезным логистическим проблемам в их практическом использовании при проведении массовой иммунизации. Основные характеристики рассмотренных вакцинных платформ, их достоинства и недостатки представлены в табл. 2.

Заключение

Анализ рассмотренных вопросов и проблем, возникающих при массовой иммунизации против COVID-19, оценка перспектив используемых вакцинных платформ позволяют сделать следующие выводы.

Основной задачей проводимой вакцинации против COVID-19 является формирование не индивидуального, а коллективного иммунитета, препятствующего дальнейшему распространению заболевания.

Основными факторами, определяющими возможность развития заболевания после проведенной вакцинации, являются:

- состояние индивидуального вакцинированного, показатели его гуморального и клеточного иммунитета;
- защитная эффективность вакцины и реальный срок продолжительности действия защиты вакцинированного после проведенной иммунизации;
- возможность преодоления иммунитета, сформированного после вакцинации.

Сравнение различных вакцинных платформ (аттенуированных, инактивированных, на основе вирусоподобных частиц, пептидных, векторных рекомбинантных, ДНК- и РНК-вакцин), используемых при создании вакцин для проведения массовой иммунизации против COVID-19, показывает определенные достоинства и недостатки каждого вида вакцин. Достоинство РНК-вакцин — отсутствие формирования антивекторного иммунитета, что позволяет проводить повторное введение вакцин. Однако по совокупности таких основных показателей, как защитная эффективность вакцины, ее безопасность, возможность производства в количествах, необходимых для проведения массовой иммунизации, возможность формирования полноценного гуморального и клеточного иммунного ответа, реальный срок действия, в настоящее время предпочтительна вакцина Гам-КОВИД-Вак.

Дополнительная информация

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что рукопись подготовлена при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Участие авторов. Г.Г. Онищенко — определение основной идеи работы, подготовка заключительного варианта статьи; Т.Е. Сизикова — сбор и обобщение данных, написание текста статьи; В.Н. Лебедев — обобщение данных иммунологических исследований, подготовка табличного материала; С.В. Борисевич — анализ и интерпретация данных, редактирование текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Hui DS, Azhar EI, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses in global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264–266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
- da Costa VG, Saivish MV, Santos DER, et al. Comparative epidemiology between the 2009 H1N1 influenza and COVID-19 pandemics. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1797–1804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.023>
- Coronavirus Disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update Situation Reports [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed: 15.11.2021).
- Последние данные по коронавирусу в России и мире // Коммерсантъ [Электронный ресурс]. Available from: <https://www.kommersant.ru/doc/4314405> (accessed 15.11.2021).
- Послание Президента РФ Федеральному Собранию Российской Федерации [Электронный ресурс]. Available from: <http://duma.gov.ru/news/51307/> (дата обращения: 15.11.2021).
- Gouglas D, Christodoulou M, Plotkin SA, Hatchett R. CEPI: Driving Progress Toward Epidemic Preparedness and Response. *Epidemiol Rev*. 2019;41(1):28–33. doi: <https://doi.org/10.1093/epirrev/mxz012>
- Here's Why It's Taking So Long to Develop a Vaccine for the New Coronavirus [Electronic resource]. Available from: <https://www.sciencealert.com/who-says-a-coronavirus-vaccine-is-18-months-away> (accessed: 15.11.2021).
- Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed: 15.11.2021).
- CEPI establishes global network of laboratories to centralise assessment of COVID-19 vaccine candidates [Electronic resource]. Available from: https://cepi.net/news_cepi/cepi-establishes-global-network-of-laboratories-to-centralise-assessment-of-covid-19-vaccine-candidates/ (accessed: 15.11.2021).
- Thanh Le T, Andreiadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305–306. doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
- COVID-19 vaccines [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> (accessed: 15.11.2021).
- Potack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403–416. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shecheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187–2201. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99–111. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
- Cohen J. China's vaccine gambit. *Science*. 2020;370(6522):1263–1267. doi: <https://doi.org/10.1126/science.370.6522.1263>
- Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BB1BP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):39–51. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
- Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Pirelli R, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of treating healthcare professionals with the adsorbed COVID-19 (inactivated) vaccine manufactured by Sinovac — PROFISCOV: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):853. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04775-4>
- Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1172–1183. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107659>
- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Publications | Vaccine Safety // CDC [Electronic resource]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/publications.html> (accessed: 15.11.2021).
- Wise J. Covid-19: Pfizer BioNTech vaccine reduced cases by 94% in Israel, shows peer reviewed study. *BMJ*. 2021;372:n567. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n567>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–1207. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(4):2000058. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>
- Wu JT, Leung K, Bushman M, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*. 2020;26(4):506–510. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>
- Sanche S, Lin YT, Xu C, et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1470–1477. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>
- Конрад А.О., Недошин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25. — № 4. — С. 72–74. [Konrad AO, Nedoshin AO. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interac-

- tions. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):72–74. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3861>
28. Sommerstein R., Grani C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ*. 2020;368:m810. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>
 29. Hamming I., Timens W., Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. doi: <https://doi.org/10.1002/path.1570>
 30. Lau SKR, Luk H, Wong ASP, et al. Identification of a Novel Betacoronavirus (Merbecovirus) in Amur Hedgehogs from China. *Viruses*. 2019;11(11):980. doi: <https://doi.org/10.3390/v11110980>
 31. Борисевич С.В., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н. Пандемия COVID-19: Анализ возможных сценариев развития эпидемии заболевания в России // *Вестник войск ПХБ защиты*. — 2020. — № 2. — С. 116–130. [Borisovich SV, Sizikova TE, Lebedev VN. COVID-19 Pandemic: Analysis of Possible Scenarios for the Development of the Epidemic in Russia. *Journal of NBC Protection Corps*. 2020;4(2):116–130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-2-116-130>
 32. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., и др. Иммунология: пер. с англ. — М.: Логосфера, 2007. — 568 с. [Mail D, Brostoff J, Roth DB, et al. *Immunology*. Moscow: Logosphere; 2007. 568 p. (In Russ.)]
 33. Cone RE. Soluble T-lymphocyte antigen-specific immunoproteins: a progress report. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;214(3):204–209. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-214-44088>
 34. Focosi D, Andersen AO, Tang JW, et al. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: State of Art. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):e00072–20. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00072-20>
 35. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol*. 2020;5(52):eabe0367. doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0367>
 36. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–897. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
 37. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020 — March 2021. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(13):495–500. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3>
 38. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, et al. Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*. 2021;ciab721. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab721>
 39. Wall EC, Wu M, Harvey RK, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet*. 2021;397(10292):2331–2333. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01290-3)
 40. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596(7871):276–280. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9>
 41. Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Krüger N, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination. *Cell Rep*. 2021;36(3):109415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109415>
 42. Callaway E, Mallapaty S. Novavax offers first evidence that COVID vaccines protect people against variants. *Nature*. 2021;590(7844):17. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00268-9>
 43. Pollet J, Chen WH, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;170:71–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.001>
 44. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:198114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114>
 45. Должикова И.В., Токарская Е.А., Джаруллаева А.Ш., и др. Векторные вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола // *Acta Naturae*. — 2017. — Т. 34. — № 3. — С. 4–12. [Dolzhikova IV, Tokarskaya EA, Dzharrullaeva AS, et al. Virus-vectored Ebola vaccines. *Acta Naturae*. 2017;3(34):4–12. (In Russ.)]
 46. Ковыршина А.В., Должикова И.В., Гроусова Д.М., и др. Комбинированная векторная вакцина для профилактики ближневосточного респираторного синдрома индуцирует формирование длительного протективного иммунного ответа к коронавирусу БВРС-КоВ // *Иммунология*. — 2020. — Т. 41. — № 2. — С. 135–143. [Kovyreshina AV, Dolzhikova IV, Grousova DM, et al. A heterologous virus-vectored vaccine for prevention of Middle East respiratory syndrome induces long protective immune response against MERS-CoV. *Immunology*. 2020;41(2):135–143. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-135-143>
 47. Bull JJ, Nuismer SL, Antia R. Recombinant vector vaccine evolution. *PLoS Comput Biol*. 2019;15(7):e1006857. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006857>
 48. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920–1931. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2022483>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Борисевич Сергей Владимирович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН [Sergey V. Borisovich, PhD in Biology, Professor, Corresponding Member of the RAS]; адрес: 141306, Московская область, Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11 [address: 11, Oktyabr'skaya str., 141306, Sergiev Posad-6, Moscow region, Russia]; e-mail: 48cni@mail.ru, SPIN-код: 5753-3400; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Онищенко Геннадий Григорьевич, д.м.н., проф., академик РАН [Gennadiy G. Onischenko, MD, PhD, Professor, Academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0135-7258>

Сизикова Татьяна Евгеньевна, к.б.н., н.с. [Tatiana E. Sizikova, PhD in Biology, Research Associate]; SPIN-код: 7768-3290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Лебедев Виталий Николаевич, д.б.н., профессор, в.н.с. [Vitaly N. Lebedev, PhD in Biology, Professor, Leading Research Associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Е.В. Крюков, Д.В. Тришкин, А.М. Иванов,
Д.В. Овчинников, А.А. Кузин,
Е.В. Ланцов, С.В. Артебякин, А.Е. Зобов

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

Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих

Обоснование. Необходимость изучения популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 обусловлена интенсивным распространением COVID-19 и проведением иммунопрофилактики этой инфекции. Выявление особенностей формирования иммунорезистентности в организованных воинских коллективах позволит прогнозировать развитие эпидемической ситуации, в том числе среди сопоставимых групп населения. **Цель исследования** — изучение популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19 на фоне проводимой специфической иммунопрофилактики в организованных воинских коллективах. **Методы.** По эпидемическим показаниям проведено эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 на фоне проводимой вакцинации среди курсантов военных образовательных организаций. В исследовании участвовали 497 человек, разделенные на группы по эпидемиологическому и прививочному анамнезу по COVID-19, группам крови и резус-фактору. Оценку напряженности иммунитета проводили по уровням иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Серопревалентность в общей выборке составила 92,6%. Самые высокие показатели наблюдались среди вакцинированных: неболевшие и привитые — 99,0 ± 0,7%, переболевшие и привитые — 100% (среднегеометрические титры антител — 1:2234 и 1:4399). Среди переболевших непривитых лиц показатель серопревалентности составил 84,5 ± 3,2% (1:220), среди неболевших непривитых — 87,2 ± 3,1% (1:113), что может указывать на скрытое течение эпидемического процесса в коллективе. Отрицательный иммунный ответ чаще ($\chi^2 = 2,01$; $p < 0,05$) регистрировался у лиц A(II)Rh+ группы крови. Наиболее высокая доля максимальных титров антител (1:3200–1:6400) определялась у лиц AB(IV)Rh– группы крови ($\chi^2 = 2,21$; $p < 0,05$). **Заключение.** Впервые выявлено формирование комбинированного иммунитета с наиболее высокими концентрациями специфических антител у переболевших и вакцинированных лиц, что позволяет рекомендовать вакцинацию перенесшим COVID-19. Установлено возникновение постинфекционного иммунитета в организованных коллективах при скрыто протекающем эпидемическом процессе. Обнаружена взаимосвязь напряженности иммунитета с группами крови и резус-фактором.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), коллективный иммунитет, серопревалентность, организованный воинский коллектив, военнослужащие

Для цитирования: Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М., Овчинников Д.В., Кузин А.А., Ланцов Е.В., Артебякин С.В., Зобов А.Е. Сравнительное эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих. Вестник РАМН. 2021;76(6):661–668. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1583>

Обоснование

Большое значение в эпидемическом процессе новой коронавирусной инфекции (COVID-19) имеет состояние коллективного иммунитета к SARS-CoV-2, учитывая который можно прогнозировать развитие эпидемической ситуации. Иммунный ответ организма на внедрение SARS-CoV-2 происходит по типовому сценарию. Антитела различных классов у больных COVID-19 начинают появляться к 5–7-му дню от начала развития инфекционного процесса в 40–55% случаев и к концу 3-й нед обнаруживаются у 100% пациентов [1–3]. Установлено, что в сыворотке крови переболевших лиц В-клетки памяти сохраняются в течение 8 мес, при этом через 6 мес их содержание оказывается более высоким, чем через 1 мес от начала заболевания [4].

Результаты исследований популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения регионов Российской Федерации показывают, что доля бессимптомных (напаарантных) носителей среди серопозитивных лиц достигает 82,4–95,2%. При этом не удалось выявить отличий по гендерному признаку. Наибольшая серопревалентность отмечается среди детей в возрасте 1–17 лет [5, 6].

Исследование, проведенное в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, выявило соответственно 26,0 и 20,7% иммунных лиц в случайных выборках. Распределение серопревалентности среди социально-профессиональных групп было неоднородным (безработные лица — 29,7 и 25,1%; работники здравоохранения — 27,1 и 18,4%; образования — 26,4 и 18,65%; бизнеса — 25 и 21,9%; офисные работники — 23,0 и 16,9%). Среди военнослужащих серопозитивность составила 9,5 и 16,8% [7, 8].

В системе управления заболеваемостью COVID-19 ключевую роль играют меры по созданию специфической невосприимчивости к вирусу SARS-CoV-2. По состоянию на май 2021 г. в мире на этапе разработки находилось 182 вакцины, из них на стадии клинических испытаний — 82 иммунобиологических препарата (ВОЗ, 2021). Широкомасштабная вакцинация против новой коронавирусной инфекции начата в 177 странах с использованием 13 вакцин, на территории России зарегистрированы и применяются три типа вакцин: Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона и КовиВак. Установлено, что вакцина Гам-КОВИД-Вак имеет эффективность 91,6% (95%-й ДИ) [9].

Данные об особенностях формирования коллективного иммунитета у военнослужащих (как постинфекци-

онного, так и поствакцинального) на сегодняшний день ограничены. Оценка специфического коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в организованных воинских коллективах необходима для выявления особенностей его формирования среди разных групп военнослужащих. В связи с активностью социальных контактов в таких коллективах полученные данные могут быть использованы для прогнозирования развития эпидемической ситуации среди сопоставимых групп населения.

Цель исследования — изучение популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19 на фоне проводимой специфической иммунопрофилактики в организованных воинских коллективах.

Методы

Дизайн исследования

Характер исследования — слепое случайное исследование, выполняемое по эпидемиологическим показаниям, с выделением групп военнослужащих в зависимости от перенесенного заболевания COVID-19, проведения специфической вакцинации (Гам-КОВИД-Вак), группы крови и резус-фактора.

Для реализации фактора «ослепления» выборка осуществлялась случайным методом (по последней цифре номера военного билета / удостоверения личности военнослужащего) из разных подразделений. Такой подход был применен для исключения влияния на результаты исследования заранее известных условий и характеристик обследуемых лиц, что, по мнению авторов, позволило обеспечить истинную случайность выборки и макси-

мальную достоверность результатов. Факт перенесенного заболевания COVID-19, а также группа крови и резус-фактор определялись на основе данных медицинской документации (записей в медицинских книжках) обследуемых военнослужащих. Эпидемиологическими показаниями для проведения исследования являлись неблагоприятная санитарно-эпидемиологическая обстановка по новой коронавирусной инфекции в г. Санкт-Петербурге и высокий риск заноса ее на этом фоне в военные образовательные организации, дислоцированные на территории города.

Перед началом исследования все участники были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Критерии соответствия

Все участники исследования являются военнослужащими по контракту, годными к прохождению военной службы (категория А — «здоровые, не имеющие хронических заболеваний») и дали добровольное согласие на участие в нем [10]. Средний возраст участников исследования составил 22 ± 3 года.

Условия проведения

Исследование проводилось специалистами Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург.

Группы курсантов были сопоставимы по условиям проживания, быта и военной службы, социальным контактам и расположению в г. Санкт-Петербурге. Условия работы с участниками, забора и доставки биоматериала в лабораторию, проведение его лабораторного тести-

E.V. Kryukov, D.V. Trishkin, A.M. Ivanov, D.V. Ovchinnikov,
A.A. Kuzin, E.V. Lancov, S.V. Artyebjakin, A.E. Zobov

S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russian Federation

Comparative Cohort Epidemiological Study of Collective Immunity against New Coronavirus Infection among Different Groups of Military Personnel

Background. The need to study the population immunity to the SARS-CoV-2 virus is due to the intensive spread of COVID-19 and the implementation of immunoprophylaxis of this infection. The identification of the features of the formation of immunoresistance in organized military collectives will allow us to predict the development of the epidemic situation, including among comparable population groups. **Aims** — the study of population immunity to the SARS-CoV-2 virus in the context of the COVID-19 pandemic against the background of specific immunoprophylaxis in organized military collectives. **Methods.** According to epidemiological indications, an epidemiological study of collective immunity to the SARS-CoV-2 virus was conducted against the background of vaccination among cadets of military educational organizations. The study involved 497 people, divided into groups by epidemiological and vaccination history for COVID-19, blood groups and Rh factor. The assessment of the immunity intensity was carried out by the levels of class G immunoglobulins (IgG) to SARS-CoV-2 in the blood serum by the method of solid-phase enzyme immunoassay. **Results.** Seroprevalence in the total sample was 92.6%. The highest rates were observed among vaccinated patients: those who were not ill and vaccinated — $99.0 \pm 0.7\%$; those who were ill and vaccinated — 100% (mean geometric antibody titers — 1:2234 and 1:4399). Among the ill, unvaccinated individuals, the seroprevalence index was $84.5 \pm 3.2\%$ (1:220). Among those who were not ill, not vaccinated — $8.2 \pm 3.1\%$ (1:113), which may indicate a hidden course of the epidemic process in the team. A negative immune response was more common ($t_{90} = 2.01$; $p < 0.05$) in individuals A(II)Rh+ blood group. The highest proportion of maximum antibody titers (1:3200–1:6400) was determined in AB(IV) individuals. Rh-blood groups ($t_{90} = 2.21$; $p < 0.05$). **Conclusions.** For the first time, the formation of combined immunity with the highest concentrations of specific antibodies was revealed in patients who have been ill and vaccinated has been revealed, which allows us to recommend vaccination to those who have suffered from COVID-19. The emergence of post-infectious immunity in organized groups with a latent epidemic process has been established. The relationship between the intensity of immunity with blood groups and the Rh factor was found.

Keywords: new coronavirus infection (COVID-19), collective immunity, seroprevalence, organized military team, military personnel

For citation: Kryukov EV, Trishkin DV, Ivanov AM, Ovchinnikov DV, Kuzin AA, Lancov EV, Artyebjakin SV, Zobov AE. Comparative Cohort Epidemiological Study of Collective Immunity against New Coronavirus Infection among Different Groups of Military Personnel. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(6):661–668. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1583>

рования соответствовали требованиям, предъявляемым к порядку и проведению подобных исследований. Вакцинация курсантов препаратом Гам-КОВИД-Вак осуществлялась в период с декабря 2020 по январь 2021 г. в 2 этапа с промежутком 21 день в соответствии с инструкцией по применению. В исследовании принимали участие курсанты:

- прошедшие полный курс вакцинации;
- перенесшие заболевание COVID-19;
- не предъявившие данных о перенесенном заболевании COVID-19 по результатам сбора эпидемиологического анамнеза, проводимого перед отбором биологического материала для исследований.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 3 мес (март–май 2021 г.), планируется его продолжение с ежеквартальными контрольными точками (июнь, сентябрь, декабрь 2021 г. и март 2022 г.). В ходе исследования не было смещения запланированных временных интервалов по забору биоматериала (сыворотки крови) и его лабораторному тестированию.

Описание медицинского вмешательства

Исследование проводилось в группах курсантов, сформированных по случайному принципу. Группы были сопоставимы по возрасту, условиям жизни и быта, военной службы и региону проживания. Эпидемиологический анамнез участников изучался на основе данных, которые вносились в специально разработанную анкету. После заполнения анкеты проводились забор проб крови и их доставка в лабораторию для последующего тестирования сывороток на наличие и содержание IgG к SARS-CoV-2. На основе результатов обработки анкет участников были выделены четыре группы курсантов:

- группа 1 — болевшие и привитые лица (COVID+ / вакцинация+);
- группа 2 — болевшие и непривитые лица (COVID+ / вакцинация–);
- группа 3 — неболевшие и привитые лица (COVID– / вакцинация+);
- группа 4 — неболевшие и непривитые лица (COVID– / вакцинация–). В указанных группах, а также в общей выборке изучались показатели серопревалентности (доля лиц с положительным результатом — IgG к SARS-CoV-2+, %) и напряженности иммунитета (по содержанию IgG).

Исходы исследования

Проведенное исследование является завершенным первым этапом научно-исследовательской работы по изучению коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции на фоне проводимой специфической иммунопрофилактики в организованных воинских коллективах. Всего спланировано шесть последовательных этапов в течение 2021–2022 гг. Основным и дополнительными исходами данного этапа являются сформулированные гипотезы, нуждающиеся в дополнительной проверке в ходе последующих этапов исследования.

Основной исход исследования. Выявлена серопревалентность, позволяющая оценить состояние специфического коллективного иммунитета к возбудителю SARS-CoV-2 в организованных воинских коллективах и прогнозировать развитие эпидемической ситуации. Установлены различия в серопревалентности и напряженности иммунитета среди разных групп курсантов,

показывающие особенности постинфекционного и поствакцинального иммунитета. Впервые показано формирование сверхнапряженного иммунитета в группе переболевших лиц, которые впоследствии были вакцинированы.

Дополнительные исходы исследования. Определены показатели, характеризующие особенности формирования специфического коллективного иммунитета в разных группах военнослужащих, а также выявлена взаимосвязь его напряженности с группой крови и резус-фактором. Статистически достоверных различий наличия поствакцинальных реакций и осложнений в группах 1 и 3 не выявлено, что может свидетельствовать об одинаковой переносимости вакцины Гам-КОВИД-Вак после вакцинации как перенесшими ранее COVID-19, так и неболевшими.

Анализ в подгруппах

Всего в исследовании приняли участие 497 человек (военнослужащие по контракту — курсанты I–V курсов, мужского и женского пола) из трех военных образовательных организаций высшего образования.

Методы регистрации исходов

Взятие крови осуществляли утром, натощак, из локтевой вены в количестве 3–5 мл в вакуумные пробирки для забора проб венозной крови с активатором свертывания. Материал для исследования транспортировался по общепринятой методике для лабораторных, диагностических исследований [11]. Исследование сыворотки крови проводили с использованием набора реагентов для определения иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 в сыворотке (плазме) крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа (набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ»). Для измерения оптической плотности растворов в лунках планшета использовали иммуноферментный микропланшетный анализатор MD-6000 Microplate Reader (Meredith Diagnostics Ltd, Великобритания).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол от 27 апреля 2021 г. № 249).

Статистический анализ

Принципы расчета размера случайной выборки. Объем выборки определяли по формуле, рекомендованной ВОЗ для данного типа эпидемиологических исследований:

$$n = \frac{t^2 - p(1-p)N}{m^2N + t^2p(1-p)},$$

где n — объем выборки; N — размер генеральной совокупности (численность исследуемой группы); t — уровень точности (для 95%-го ДИ, $t = 1,96$); p — оценочная распространенность изучаемого явления (в данном случае при 50% = 0,5); m — допустимая ошибка (5%).

Для оценки серопревалентности использовали следующую формулу:

$$S = \frac{s^+ \times 100\%}{N},$$

где S — показатель серопревалентности; s^+ — количество серопозитивных участников; N — численность выборки.

Расчет среднегеометрического титра антител, являющегося одним из показателей напряженности коллек-

тивного иммунитета, проводился по общепринятой методике. Для определения среднегеометрического титра антител обратные титры антител переводили в логарифмы по основанию 2, суммировали и делили на количество исследованных сывороток. Полученную в результате деления цифру использовали как показатель степени числа 2, а число, получившееся после возведения 2 в эту степень, учитывали как обратный среднегеометрический титр сывороток исследуемой группы [12].

Методы статистического анализа данных. Полученные материалы обрабатывались стандартными методами параметрической статистики с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (модуль «Анализ данных»). Номинальные данные описывали в абсолютных значениях, а производные — в процентных долях. Для оценки достоверности различий показателей использовали уровень вероятности $p \leq 0,05$. Обработка выполнялась в соответствии с рекомендованными методиками анализа результатов биомедицинских исследований [13].

Результаты

Объекты (участники) исследования

Исследование было проведено в три этапа: 1) анкетирование обследуемых лиц с забором биологического материала (крови); 2) проведение лабораторного исследования биологического материала (крови); 3) обработка полученных результатов. В связи с тем, что курсанты имеют однотипные условия проживания, военной службы и быта, сформированная случайным образом общая выборка по результатам анализа анкет эпидемиологического анамнеза была разделена на 4 группы в зависимости от перенесенного заболевания и проведения вакцинации (препаратом Гам-КОВИД-Вак) (табл. 1).

Кроме того, участники исследования были разделены в зависимости от группы крови и резус-фактора (рис. 1).

Основные результаты исследования

В исследовании приняли участие 497 курсантов, из них 314 (63%) человек не болели COVID-19, 251 (51%) вакцинировано Гам-КОВИД-Вак. Антитела IgG к SARS-CoV-2 обнаружены у $92,6 \pm 1,1\%$ курсантов.

Особенности формирования коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 связаны с серопревалентностью

Таблица 1. Группы участников исследования в зависимости от вакцинации и факта заболевания новой коронавирусной инфекцией

Группа военнослужащих	Численность, человек
Группа 1. COVID-19+ / вакцинация+	54
Группа 2. COVID-19+ / вакцинация–	129
Группа 3. COVID-19– / вакцинация+	197
Группа 4. COVID-19– / вакцинация–	117

среди четырех групп курсантов. В них выявлены различия по доле лиц с положительным результатом лабораторного тестирования на IgG к SARS-CoV-2 (серопревалентности) (табл. 2).

На первом месте показатели серопревалентности отмечены в группах:

- 1 (переболевшие и вакцинированные курсанты) — комбинированный иммунитет;
- 3 (неболевшие и вакцинированные курсанты) — поствакцинальный иммунитет.

На втором месте показатели серопревалентности отмечены в группах:

- 2 (переболевшие и невакцинированные курсанты) — постинфекционный иммунитет после перенесенных клинически значимых форм COVID-19;
- 4 (неболевшие и невакцинированные курсанты) — постинфекционный иммунитет при бессимптомной (инаппарантной) форме COVID-19.

Выявлено, что после вакцинации Гам-КОВИД-Вак формируется напряженный коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 (табл. 3).

После вакцинации в группе 1 (комбинированный иммунитет) средний геометрический титр антител в 2 раза превышает показатель по сравнению с группой 3 (поствакцинальный иммунитет).

После перенесенного заболевания COVID-19 в группе 2 (постинфекционный иммунитет после перенесенных клинически значимых форм COVID-19) средний геометрический титр антител в 1,9 раза превышает показатель по сравнению с группой 4 (постинфекционный иммунитет при бессимптомной форме COVID-19).

Средний геометрический титр антител в группе 3 (вакцинация неболевших лиц) в 10 раз больше по сравнению

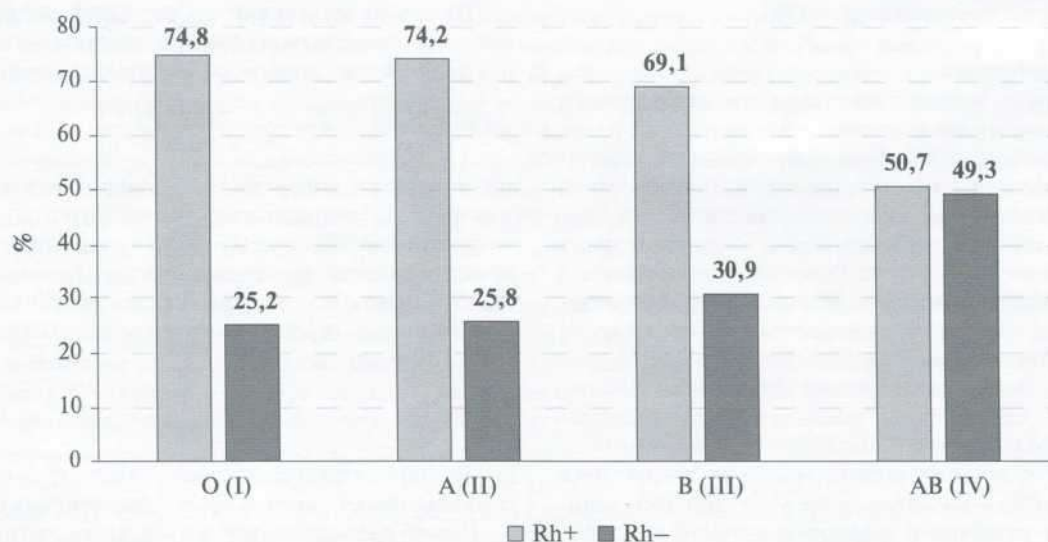


Рис. 1. Структура выборки участников по группам крови и резус-фактору

Таблица 2. Группы курсантов в зависимости от заболевания COVID-19 и вакцинации Гам-КОВИД-Вак и показатели серопревалентности по IgG к SARS-CoV-2, %

Выборка	Число обследованных, человек	В том числе наличие антител класса G		Серопревалентность, % ($M \pm m$)
		Есть	Нет	
Группа 1. COVID-19+ / вакцинация+	54	54	0	100,0
Группа 2. COVID-19+ / вакцинация–	129	109	20	84,5 $\pm$ 3,2
Группа 3. COVID-19– / вакцинация+	197	195	2	99,0 $\pm$ 0,7
Группа 4. COVID-19– / вакцинация–	117	102	15	87,2 $\pm$ 3,1

Таблица 3. Среднегеометрический титр антител в обследуемых выборках

Выборка	Среднегеометрический титр антител
Группа 1. COVID-19+ / вакцинация+	1:4399
Группа 2. COVID-19+ / вакцинация–	1:220
Группа 3. COVID-19– / вакцинация+	1:2234
Группа 4. COVID-19– / вакцинация–	1:113

с группой 2 (лиц, переболевшие клинически значимыми формами COVID-19).

Отдельно были проанализированы количественные показатели титров антител к SARS-CoV-2 среди обследуемых с одинаковыми группами крови и резус-фактором. Полученные результаты в процентном выражении представлены в табл. 4.

Таким образом, формирование коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 и его напряженность определяются формой перенесенного заболевания COVID-19 и проведением вакцинации, особенно у лиц, перенесших заболевание, а также могут быть связаны с группой крови и резус-фактором.

Как видно из данных табл. 4, самые высокие титры антител выявлены у лиц с IV группой крови. При этом прослеживается взаимосвязь напряженности коллективного иммунитета с группой крови и резус-фактором.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительными результатами исследования являются данные о взаимосвязи группы крови и резус-фактора военнослужащих с напряженностью специфического иммунитета к вирусу SARS-CoV-2, выявленные с помощью эпидемиологического метода исследования.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе работы отсутствовали.

Обсуждение

Полученные данные о выявлении антител класса G к SARS-CoV-2 у 92,6% участников исследования в общей выборке позволяют утверждать о высоком уровне сформировавшегося коллективного иммунитета к новой коронавирусной инфекции в группах военнослужащих-курсантов. Важную роль в его формировании имеет специфическая вакцинопрофилактика. Наряду с поствакцинальным иммунитетом (группа неболевших и вакцинированных курсантов) формируется сильный комбинированный иммунитет (переболевшие клиническими формами COVID-19 и привитые курсанты). Среднегеометрический титр антител, характеризующий поствакцинальный иммунитет, по результатам исследования оказался в 10 раз выше постинфекционного иммунитета (1:2234 против 1:220). При этом необходимо учитывать, что данное различие может быть обусловлено сроком после перенесенного заболевания курсантов из группы 2 (переболевшие и невакцинированные), который на момент проведения исследования составлял полгода и более.

Выявление антител класса G к SARS-CoV-2 у 87,2% неболевших и не вакцинированных против COVID-19 обследуемых курсантов явилось неожиданной, но вполне объяснимой находкой. С учетом низких значений титра

Таблица 4. Структура результатов исследования образцов крови для определения титров антител к SARS-CoV-2 у лиц из обследуемого контингента, перенесших COVID-19 в клинической и инанпаратной формах, % ($M \pm m$)

Результат исследования (титр антител)	O(I)		A (II)		B (III)		AB(IV)	
	Rh+	Rh–	Rh+	Rh–	Rh+	Rh–	Rh+	Rh–
Отрицательный результат (антитела не обнаружены)	6,5 $\pm$ 1,3	2,6 $\pm$ 0,5	13,9 $\pm$ 2,7	2,5 $\pm$ 0,5	7,3 $\pm$ 1,7	2,8 $\pm$ 0,6	—	3,6 $\pm$ 0,7
1/100	9,1 $\pm$ 1,8	2,6 $\pm$ 0,5	18,8 $\pm$ 3,7	2,5 $\pm$ 0,5	9,1 $\pm$ 1,8	2,3 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 1,4	—
1/200	23,4 $\pm$ 4,6	3,9 $\pm$ 0,8	16,1 $\pm$ 3,2	2,5 $\pm$ 0,5	20,5 $\pm$ 4,0	4,5 $\pm$ 0,9	—	7,1 $\pm$ 1,4
1/400	5,2 $\pm$ 1,0	2,6 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,3	4,5 $\pm$ 0,9	—	—	10,6 $\pm$ 2,1
1/800	6,5 $\pm$ 1,3	—	7,5 $\pm$ 1,5	—	6,8 $\pm$ 1,3	—	—	—
1/1600	2,6 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 1,5	2,5 $\pm$ 0,5	2,3 $\pm$ 0,7	—	—	—
1/3200	11,7 $\pm$ 2,3	—	6,9 $\pm$ 1,4	—	8,1 $\pm$ 1,6	—	7,2 $\pm$ 1,4	14,3 $\pm$ 2,8
1/6400	19,5 $\pm$ 3,4	2,6 $\pm$ 0,5	12,9 $\pm$ 2,5	1,3 $\pm$ 0,3	27,3 $\pm$ 5,4	4,5 $\pm$ 0,9	21,5 $\pm$ 4,2	28,6 $\pm$ 5,6
Итого	100,0		100,0		100,0		100,0	

антител (среднегеометрический титр в данной группе составил 1:113) это может свидетельствовать о скрыто протекавшем эпидемическом процессе COVID-19 в обследуемых коллективах курсантов с преобладанием бессимптомных (инаппарантных) форм заболевания.

При проверке гипотезы о различиях в интенсивности постинфекционной сероконверсии у лиц с разными группами крови и резус-фактором было установлено, что отрицательный иммунный ответ достоверно чаще регистрировался у лиц с группой крови A(II)Rh+ ($t_{\text{ср}}=2,01$; $p < 0,05$) без достоверных различий по гендерному признаку ($p > 0,05$). Также у лиц из данной группы достоверно реже выявлялись антитела в максимальных титрах (от 1:3200 до 1:6400) и достоверно чаще — в минимальных концентрациях (1:100) ($t_{\text{ср}} = 2,04$; $p < 0,05$ и $t_{\text{ср}} = 2,09$; $p < 0,05$ соответственно).

Необходимо отметить более высокую долю максимальных титров антител (от 1:3200 до 1:6400) у лиц с группой крови AB(IV) и отрицательным резус-фактором (42,9% от всех лиц исследуемого контингента, имеющих указанную группу крови), достоверно превышающую таковые у лиц с другими группами крови ($t_{\text{ср}} = 2,21$; $p < 0,05$).

Полученные результаты интенсивности постинфекционной сероконверсии у лиц с разными группами крови и резус-фактором косвенно позволяют выдвинуть гипотезы о наиболее выраженном иммунном ответе на антиген SARS-CoV-2 у лиц с AB(IV)Rh– и наименее выраженном — с A(II)Rh+ группами крови. Однако данные гипотезы нуждаются в дополнительной проверке в исследуемых выборках в продолжительной динамике.

Систематических смещений в ходе работы не было. Ограничения исследования обусловлены тем, что при проведении вакцинации применялся только один иммунологический препарат — Гам-КОВИД-Вак в связи с тем, что только он поступил для этих целей.

Резюме основного результата исследования

Установлено, что в организованных коллективах военнослужащих формируется специфический иммунитет к вирусу SARS-CoV-2,кратно отличающийся по серопревалентности от других социальных групп населения. Выявлено, что на его формирование влияет не только манифестная форма COVID-19, но и бессимптомная (инаппарантная) форма инфекционного процесса. Комбинированный иммунитет с наиболее высокими концентрациями специфических антител формируется в группах военнослужащих, вакцинированных после перенесенных клинических форм COVID-19. Напряженность поствакцинального иммунитета у неболевших лиц в 10 раз выше, чем постинфекционного иммунитета. При оценке специфического иммунитета необходимо учитывать взаимосвязь его напряженности с группой крови и резус-фактором.

Обсуждение основного результата исследования

Наряду с известными данными о формировании коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди разных групп населения, выявлены его особенности применительно к организованным воинским коллективам. Показано, что в таких коллективах формируется напряженный специфический иммунитет с высокими показателями серопревалентности за счет как постинфекционного, так и в большей степени поствакцинального иммунитета. При этом впервые выявлено, что после вакцинации препаратом Гам-КОВИД-Вак в группе лиц,

ранее перенесших заболевание COVID-19, формируется иммунитет с максимальными титрами антител (комбинированный иммунитет). Таким образом, с учетом полученных данных (в том числе об одинаковой переносимости вакцины болевшими и не болевшими COVID-19 лицами) целесообразно рекомендовать проведение вакцинации военнослужащим, перенесшим ранее COVID-19, для создания комбинированного иммунитета с максимальными титрами специфических антител. Особенно это актуально в связи с тем, что имеется риск повторного заболевания новой коронавирусной инфекцией.

Установлены особенности формирования постинфекционного иммунитета при COVID-19, связанные с бессимптомными (инаппарантными) формами инфекции, являющимися следствием скрыто протекающего эпидемического процесса в организованных воинских коллективах. Полученные данные возможно экстраполировать на сопоставимые группы населения при оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2. Данные, содержащиеся в статье, ранее не публиковались.

Ограничения исследования

Ограничения исследования связаны с применением для целей вакцинации только одного иммунологического препарата (Гам-КОВИД-Вак) в связи с тем, что только он поступил для этих целей.

Заключение

Изучено состояние коллективного иммунитета в организованных воинских коллективах, и впервые показаны особенности его формирования на популяционном уровне. Выявлено, что наибольшая серопревалентность формируется в группе военнослужащих, перенесших COVID-19 и в последующем привитых против этой инфекции. Среднегеометрический защитный титр специфических антител в этой группе в 2 раза выше, чем среди неболевших и вакцинированных. В связи с этим рекомендовано проводить вакцинацию лиц, ранее перенесших COVID-19, для создания комбинированного иммунитета с наибольшими показателями титров специфических антител. Показано, что имеется зависимость напряженности специфического иммунитета от группы крови и резус-фактора.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на средства Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в рамках выполнения научно-исследовательских работ.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщать.

Участие авторов. Е.В. Крюков — организация исследования, одобрение направления рукописи на публикацию; Д.В. Тришкин — одобрение направления рукописи на публикацию; А.М. Иванов — участие в организации исследования (лабораторное тестирование биоматериала), написание разделов «Методы», «Результаты» и «Обсуждение»; Д.В. Овчинников — участие в организации исследования, редактирование рукописи; А.А. Кузин — участие в организации исследования, написание всех разделов рукописи; Е.В. Ланцов — участие в организации

и непосредственном проведении исследования (обработка, анализ и описание результатов), написание всех разделов рукописи; С.В. Артебякин — участие в организации и непосредственном проведении исследования (отбор и доставка биологического материала, обработка и анализ результатов), написание всех разделов рукописи; А.Е. Зобов — участие в организации и непосредственном проведении исследования (отбор и доставка биологического материала, исследование иммунитета к SARS-CoV-2 среди обследуемых лиц с одинаковыми группами кро-

ви и резус-фактором), написание разделов «Результаты» и «Обсуждение». Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

Выражение признательности. Авторы выражают благодарность участникам исследований и сотрудникам лаборатории, которые непосредственно проводили лабораторное тестирование биоматериала и представляли результаты исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маянский Н.А. Иммунитет к COVID-19 и вопросы проведения скрининговых исследований антител к SARS-CoV-2 // *Вестник РГМУ*. — 2020. — № 3. — С. 27–30. [Mayanskiy N.A. Immunitet k COVID-19 i voprosy provedeniya skrinirovnykh issledovaniy antitel k SARS-CoV-2. *Vestnik RGMU*. 2020;3:27–30. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.035>
2. Zhao J. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;19:71(16):2027–2034. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
3. Suhandynata RT, Hoffman MA, Kelnner MJ, et al. Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG Seropositivity to Detect COVID-19. *J Appl Lab Med*. 2020;5(5):908–920. doi: <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa079>
4. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063. doi: <https://doi.org/10.1126/science. abf4063>
5. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Коллективный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди жителей Москвы в эпидемический период COVID-19 // *Инфекционные болезни*. — 2020. — Т. 18. — № 4. — С. 8–16. [Popova AY, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, et al. Collective immunity to SARS-CoV-2 of Moscow residents during the COVID-19 epidemic period. *Infectious Diseases*. 2020;18(4):8–16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-4-8-16>
6. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Калининградской области в эпидемический сезон COVID-19 // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т. 12. — № 5. — С. 62–71. [Popova AY, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, et al. Herd immunity of SARS-CoV-2 among the population of Kaliningrad region amid the COVID-19 epidemic. *Journal of Infectology*. 2020;12(5): 62–71. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71>
7. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19 // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2020. — № 3. — С. 124–130. [Popova AY, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, et al. Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population in Saint Petersburg during the COVID-19 Epidemic. *Problems of Particular Dangerous Infections*. 2020;(3):124–130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-124-130>
8. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19 // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2020. — № 3. — С. 114–123. [Popova AY, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, et al. Assessment of the Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population of the Leningrad Region during the COVID-19 Epidemic. *Problems of Particular Dangerous Infections*. 2020;(3):114–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-114-123>
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheglyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
10. Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 № 565 (ред. от 01.06.2020) «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 04.07.2013 № 565 (red. ot 01.06.2020) "Ob utverzhdenii Polozheniya o voenno-vrachebnoy ekspertize". (In Russ.)]
11. Санитарные правила СП 1.2.036-95. Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности. [Sanitarnye pravila SP 1.2.036-95. Poryadok ucheta, hraneniya, peredachi i transportirovaniya mikroorganizmov I–IV grupp patogennosti. (In Russ.)]
12. МУ 3.1.3490-17. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Изучение популяционного иммунитета к гриппу у населения Российской Федерации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 27 октября 2017 г.). МУ 3.1.3490-17. [Epidemiologiya. Profilaktika infektsionnykh boleznej. Izuchenie populyatsionnogo immuniteta k grippu u naseleniya Rossijskoj Federacii (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 27 oktyabrya 2017 g.). (In Russ.)]
13. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 384 с. [Truhacheva NV. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 384 s. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Крюков Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Evgenij V. Kryukov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, д. 6 [address: 6, Ak. Lebedeva str., 194044, Saint Petersburg, Russia]; e-mail: Evgeniy.md@mail.ru, SPIN-код: 3900-3441, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Тришкин Дмитрий Вячеславович, к.м.н. [Dmitrij V. Trishkin, MD, PhD]; e-mail: vmeda-nio@mail.ru, SPIN-код: 1082-0719

Иванов Андрей Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Andrey M. Ivanov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: iamvma@mail.ru, SPIN-код: 6971-1744, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8899-7524>

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

Кузин Александр Александрович, д.м.н., доцент [*Aleksandr A. Kuzin*, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: paster-spb@mail.ru, SPIN-код: 6220-1218, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9154-7017>

Ланцов Евгений Владимирович, к.м.н. [*Evgeniy V. Lantsov*, MD, PhD]; e-mail: lantsov83@mail.ru, SPIN-код: 4384-2924, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7462-173X>

Артебюкин Сергей Владимирович [*Sergej V. Artyebikin*]; e-mail: asvdoc@rambler.ru, SPIN-код: 5536-5620, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9392-2220>

Зобов Андрей Евгеньевич, к.м.н. [*Andrey E. Zobov*, MD, PhD]; e-mail: andrey73-2010@mail.ru, SPIN-код: 4281-2680, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7791-8993>

А.Н. Наровлянский

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

90 лет академику Феликсу Ивановичу Ершову

10 декабря 2021 г. исполнилось 90 лет со дня рождения и 65 лет научной деятельности академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Феликса Ивановича Ершова. Ф.И. Ершов — крупный ученый-вирусолог, популяризатор науки, известный в нашей стране и за ее пределами, один из ведущих специалистов по проблеме интерферона и его индукторов. Сотрудники Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Феликса Ивановича Ершова с юбилеем и желают ему новых творческих успехов, здоровья, долгих и счастливых лет жизни!

Ключевые слова: Ф.И. Ершов, юбилей, вирусолог, разработчик лекарств

Для цитирования: Наровлянский А.Н. 90 лет академику Феликсу Ивановичу Ершову. Вестник РАМН. 2021;76(6):669–670. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1965>



Феликс Иванович Ершов

Ф.И. Ершов — крупный ученый-вирусолог, известный в нашей стране и за ее пределами, один из ведущих специалистов по проблеме интерферона и его индукторов. В настоящее время он главный научный сотрудник Отдела интерферонов Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, лауреат премий Правительства Российской Федерации и профессиональных премий имени академиков Н.Ф. Гамалеи и В.Д. Тимакова.

К научным достижениям Ф.И. Ершова и долгое время возглавляемых им научных коллективов относят фунда-

ментальные исследования молекулярной биологии арбовирусов [1], фундаментальные исследования системы интерферона и механизмов индукции, продукции и действия этих регуляторных молекул [2, 3]. Его работы обогатили медицинскую науку новыми оригинальными данными и показали важнейшую роль системы интерферона в естественной (врожденной) резистентности организма. Особенно весом вклад Ф.И. Ершова и созданной им школы в разработку проблемы индукторов интерферона [4]. В результате впервые был получен новый класс лекарственных препаратов, таких как Амиксин®, Ларифан®, Кагоцел®, Ридостин®, Циклоферон® и др., нашедших широкое клиническое применение при вирусных гепатитах, герпетических поражениях, энцефалитах, гриппе, ОРЗ и других заболеваниях [5].

Ф.И. Ершовым опубликовано более 700 научных статей в отечественных и зарубежных журналах и 35 монографий.

Известность академику Ф.И. Ершову как популяризатору науки принесли публикации ряда научно-популярных книг — «Занимательная микробиология» [6], «Укрощение строптивых» [7] и «Тайны третьего царства» [8], переведенных на французский, итальянский и японский языки, а также ряд статей в газетах и журналах, где в доступной для широкого круга читателей форме объясняются проблемы современной вирусологии и описываются существующие методы борьбы с инфекционными заболеваниями. В 2020 г. вышла его новая книга «История вирусологии от Д.И. Иванов-

A.N. Narovlyansky

National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya,
Moscow, Russian Federation

90 Years Old Academician Felix Ivanovich Ershov

December 10, 2021 marks the 90th anniversary of the birth and 65 years of the scientific activity of Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor Felix Ivanovich Ershov. F.I. Ershov is a prominent scientist-virologist, popularizer of science, known in our country and abroad, one of the leading experts on the problem of interferon and its inducers. Staff members of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, friends, colleagues and students sincerely congratulate Felix Ivanovich Ershov on his anniversary and wish him new creative successes, health, long and happy years of life!

Keywords: Felix Ershov, anniversary, virologist, drug developer

For citation: Narovlyansky AN. 90 Years Old Academician Felix Ivanovich Ershov. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(6):669–670. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1965>

ского до наших дней» [9], в которой популярно рассказано об открытии вирусов, становлении и развитии вирусологии как науки, о главных вирусных инфекциях и способах борьбы с ними. Особенно актуальной оказалась его недавно вышедшая книга, посвященная современной пандемии коронавирусной инфекции, — «Хронология пандемии COVID-19» [10].

Ф.И. Ершов имеет более 50 авторских свидетельств на изобретения и патентов Российской Федерации, под его руководством защищено 21 докторская и 52 кандидатских диссертаций.

Сотрудники Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного

академика Н.Ф. Гамалеи, друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Феликса Ивановича Ершова с юбилеем и желают ему новых творческих успехов, здоровья, долгих и счастливых лет жизни!

Дополнительная информация

Финансирование работы. Статья опубликована за счет финансирования по месту работы автора.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов В.М., Ершов В.И. *Молекулярные основы биологии арбовирусов*. — М.: Медицина, 1973. — 264 с. [Zhdanov VM, Ershov FI. *Molekulyarnye osnovy biologii arbovirusov*. Moscow: Medicina; 1973. 264 s. (In Russ.)]
2. Ершов Ф.И. *Система интерферона в норме и при патологии*. — М.: Медицина, 1996. — 240 с. [Ershov FI. *Sistema interferona v norme i pri patologii*. Moscow: Medicina; 1996. 240 s. (In Russ.)]
3. Ершов Ф.И., Киселев О.И. *Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств)*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 368 с. [Ershov FI, Kiselev OI. *Interferony i ih induktory (ot molekul do lekarstv)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 368 s. (In Russ.)]
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. *Интерфероны и индукторы интерферонов // Иммуноterapia: руководство для врачей / под ред. Р.М. Хантова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко*. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — С. 123–147. [Ershov FI, Narovlyanskij AN. *Interferony i induktory interferonov // Immunoterapiya: rukovodstvo dlya vrachej / pod red. RM Haitova, RI Ataullahanova, AE Shul'zhenko*. 2-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. S. 123–147. (In Russ.)]
5. Ершов Ф.И. *Антивирусные препараты: справочник*. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 312 с. [Ershov FI. *Antivirnye preparaty: spravochnik*. 2-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 312 s. (In Russ.)]
6. Ершов Ф.И., Коростелев Н.Б., Ежов А.А., и др. *Занимательная микробиология*. — М.: Знание, 1967. — 192 с. [Ershov FI, Korostelev NB, Ezhov AA, i dr. *Zanimatel'naya mikrobiologiya*. Moscow: Znanie; 1967. 192 s. (In Russ.)]
7. Жданов В.М., Ершов В.И. *Укрощение строптивых. Рассказы о вирусах и вирусологии*. — М.: Медицина, 1988. — 160 с. [Zhdanov VM, Ershov VI. *Ukroshchenie stroptivyyh. Rasskazy o virusah i virusologii*. Moscow: Medicina; 1988. 160 s. (In Russ.)]
8. Жданов В.М., Ершов Ф.И., Новохацкий А.С. *Тайны третьего царства*. — 2-е изд., перераб. — М.: Знание, 1981. — 190 с. [Zhdanov VM, Ershov FI, Novohatskij AS. *Tajny tret'ego carstva*. 2-e izd., pererab. Moscow: Znanie, 1981. 190 s. (In Russ.)]
9. Ершов Ф.И. *История вирусологии от Д.И. Ивановского до наших дней*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 288 с. [Ershov FI. *Istoriya virusologii ot D.I. Ivanovskogo do nashih dnei*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 s. (In Russ.)] Available from: <https://docplayer.com/184983165-F-i-ershov-istoriya-virusologii-ot-d-i-ivanovskogo-do-nashih-dney.html>
10. Ершов Ф.И. *Хронология пандемии COVID-19*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 176 с. [Ershov FI. *Hronologiya pandemii COVID-19*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 176 s. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Наровлянский Александр Наумович, д.б.н., профессор, гл.н.с. [Alexander N. Narovlyansky, PhD in Biology, Professor, Chief Research]; адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18 [address: 18, Gamalei str., 123098, Moscow, Russia]; e-mail: narovi@yandex.ru, SPIN-код: 9015-5536, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0601-7148>