

## МЕТОДОЛОГИЯ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА НА ПРИМЕРЕ ВЫЯВЛЕНИЯ СВЯЗИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ РЕБЕНКА

Малыгина О.Г.<sup>1</sup>, Макарова А.А.<sup>1</sup>, Усынина А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, e-mail: perinat@mail.ru

Систематический обзор публикаций, содержащих результаты исследований, посвященных определенной научной теме, представляет собой самостоятельное научное исследование, обязательными компонентами которого являются обобщение и критический анализ. Позволяющая уменьшить вероятность систематической ошибки определенная методология систематического обзора отличает его от более распространенных среди отечественных исследователей несистематических обзоров литературы. Цель данного исследования – описание методологии систематического обзора на примере выявления связи микробиоты кишечника новорожденного ребенка и последующего неврологического развития ребенка. Систематический обзор проводился в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020. Поиск публикаций проводился по базам данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также по российским научным электронным библиотекам eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» с 1 января 2001 г. по 31 декабря 2021 г. Поиск ограничивали англо- и русскоязычными полнотекстовыми статьями, не относящимися к обзорам литературы по теме исследования. Для поиска информации в eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» были использованы следующие ключевые слова: «микробиота кишечника», «новорожденные», «неврологическое развитие». Поиск в базах данных PubMed и Web of Science проводился по англоязычным аналогам ключевых слов, определенным в протоколе обзора. В статье подробно изложен алгоритм поиска публикаций на тему исследования, обсуждаются возможные трудности создания систематических обзоров отечественными исследователями.

Ключевые слова: методология, микробиота, неврологическое развитие, новорожденный, ребенок, систематический обзор.

## THE GUT MICROBIOTA AND INFANT'S NEURODEVELOPMENT: AN EXAMPLE OF SYSTEMATIC REVIEW METHODOLOGY APPLICATION

Malygina O.G.<sup>1</sup>, Makarova A.A.<sup>1</sup>, Usynina A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Northern State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk, e-mail: perinat@mail.ru

Systematic review refers to the independent study. It summarizes the results of other studies addressed to the target scientific topic. Summary and critical analysis are the obligatory parts of any systematic review. Systematic review methodology differs from that in non-systematic reviews. Certain systematic review strategy decreases the risk of systematic bias. Non-systematic reviews are more common among Russian researchers. In this paper, we aimed to give an example of systematic review methodology. We applied it in a searching of an association between gut microbiota and infant's neurodevelopment in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. We searched publications in such databases as PubMed (MEDLINE incl.) and Web of Science, as well as in Russian scientific electronic libraries eLibrary.Ru and «CyberLeninka» from Jan 1, 2001, to Dec 31, 2021. Searching was limited by full-text articles published in Russian and English. The reviews were excluded. In eLibrary.Ru and «CyberLeninka», there were the following keywords: gut microbiota, newborn, and neurodevelopment. In PubMed and Web of Science, English counterparts of them were used in searching. Searching algorithm and possible challenges in systematic review methodology for Russian researchers are discussed.

Keywords: methodology, microbiota, neurodevelopment, newborn, infant, systematic review.

### Введение

Систематический обзор исследований, посвященных определенной научной теме в медицине, является самостоятельным научным исследованием, обязательные компоненты которого – обобщение и критический анализ [1, 2]. Систематический обзор использует

точные, систематические методы для сопоставления и обобщения результатов исследований, которые посвящены четко сформулированному вопросу (конкретной теме) [1, 3]. Это отличает систематический обзор от обзора литературы – несистематического, довольно широко представленного и даже преобладающего в настоящее время в отечественной медицинской научной литературе.

Среди многих других причин обращения именно к систематическому обзору как типу исследования можно отметить необходимость поиска ответа на вопрос в случае, когда отдельные исследования не в состоянии этого сделать [4]. Систематический обзор в медицине используется, например, при выявлении ассоциаций между какими-либо явлениями, событиями, а также для оценки эффективности вмешательств при различных видах патологии.

Методология систематического обзора диктует необходимость соблюдения принципов прозрачности и полноты предпринятого поиска и представления его результатов. Описание создания обзора рекомендовано давать настолько полно, чтобы другой исследователь мог, используя описанный алгоритм, получить похожие результаты [2]. Ключевые вопросы систематического обзора: «почему он сделан?», «что было предпринято исследователями?» и «какие результаты получены?» [4].

В 2020 г. были обновлены требования к проведению систематического обзора и представлению его результатов. Подробное описание обновленной методологии систематического обзора представлено в протоколе PRISMA 2020 (PRISMA – The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [2]. Данное руководство определяет алгоритм создания систематического обзора в соответствии с чек-листом, содержащим 27 контрольных пунктов с подробным их описанием и примерами их учета/соблюдения как при создании обзора, так и при проведении его качественной оценки. Для удобства исследователей создателями обновленной версии PRISMA 2020 предложены удобные онлайн-формы (<https://prisma.shinyapps.io/checklist/>) [4], которые можно заполнять при создании систематического обзора и метаанализа, проверяя полноту и точность выполнения последних и обеспечивая однообразие формата представления результатов исследования. Следует отметить, что к настоящему моменту данные формы, так же как и ресурс создания унифицированной диаграммы (блок-схемы) исследования в онлайн-формате (представлена на сайте <http://www.prisma-statement.org/>), недоступны на русском языке.

Обращение к систематическому обзору позволяет получить ответ на вопрос, используя большую степень доказательности. Последующая систематизация результатов найденных в базах данных проведенных по теме систематического обзора исследований имеет прикладной характер, поскольку может быть использована для принятия решений в

клинической медицине при определении тактики диагностики, лечения или профилактики. Четкость формулировки исследовательского вопроса и следование рекомендуемой для данного типа исследования методологии делают его результаты более качественными и позволяют снизить вероятность ошибки [3].

Проблема патологии нервной системы у детей, а также вклад факторов, определяющих нервно-психическое развитие ребенка, в том числе нормальное (физиологическое) развитие, остаются актуальными вопросами современной перинатологии и педиатрии. Это происходит, в том числе, и из-за увеличения выживаемости недоношенных детей и детей, имеющих серьезные заболевания с рождения. Признание двунаправленной взаимосвязи микробиоты кишечника и нервной системы привело к возникновению термина «ось кишечник – мозг» (brain-gut-axis) и активному изучению этого сложного взаимодействия [5, 6]. Возможная взаимосвязь микробиоты кишечника новорожденного, становление которой само по себе чрезвычайно сложно и подвержено влиянию многочисленных факторов, и развития и созревания центральной нервной системы ребенка представляет интерес в плане прогнозирования неблагоприятных исходов и разработки эффективных вмешательств для их предупреждения и лечения [7]. Воздействие на микрофлору кишечника ребенка может также быть перспективным направлением в комплексной реабилитации детей, имеющих поражение нервной системы, диагностированное сразу после рождения [7, 8]. В отечественной литературе мы не нашли публикаций результатов систематических обзоров по указанной выше теме.

### **Цель исследования**

Целью данного исследования явилось описание методологии создания систематического обзора на примере выявления связи микробиоты кишечника новорожденного ребенка и последующего неврологического развития ребенка.

### **Материал и методы исследования**

Систематический обзор результатов исследований был проведен согласно критериям PRISMA 2020 [2, 4].

Поиск публикаций проводился по базам данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также российским научным электронным библиотекам eLibrary.Ru и «КиберЛенинка». В тексте статьи далее будет использовано обобщенное название «базы данных».

Для поиска информации в eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» были использованы следующие ключевые слова: «микробиота кишечника», «новорожденные», «неврологическое развитие». Чтобы провести поиск точных словосочетаний, при запросе словосочетание заключали в кавычки. Так, в случае eLibrary.Ru поиск посредством

доступной на сайте опции «расширенный поиск» проводился с внесением в диалоговое окно сочетания слов «микробиота кишечника» AND «новорожденные» AND «неврологическое развитие».

В базе данных PubMed/Medline поиск проводился по терминам словаря предметных заголовков/терминов Medical Subject Headings (MeSH) и ключевым словам: ((Newborn OR neonatal OR Neonate OR infant OR baby) AND (microbiome OR microbiota OR gut microbiota OR intestinal microbiota OR gut microbiome OR intestinal microbiome OR dysbiosis OR microorganism) AND (neurodevelopment OR brain OR development OR developmental disorders OR cognitive development OR cognitive disorders OR Neuropsychological Development)) OR (gut-brain-axis) OR (brain-gut-axis). Для повышения эффективности поиска при комбинировании MeSH и ключевых слов использовались операторы OR (любое из ключевых слов) и AND (совокупность всех ключевых слов).

Для поиска в базе данных Web of Science применение MeSH, как это возможно в PubMed/Medline, не предусмотрено. Были использованы аналогичные англоязычные ключевые слова с операторами OR (любое из ключевых слов) и AND.

В тех базах данных, которые оснащены фильтрами дизайна исследований, возраста включенных в исследования лиц, мы ограничивали поиск публикациями, релевантными теме нашего исследования. Если базы данных имели фильтр «человек/животные», поиск ограничивали исследованиями, изучавшими людей. Даты публикаций ограничивали периодом с 1 января 2001 г. по 31 декабря 2021 г. Поиск проводили среди публикаций, представленных на русском и английском языках. При поиске публикаций с использованием разных баз данных часть фильтров в них была идентичной. Вместе с тем некоторые из них имели ограниченные опции выбора, что представляло определенные трудности при обобщении и представлении результатов поиска. Ниже приведен перечень баз данных с указанием использованных фильтров.

База данных PubMed (Medline). Поиск ограничивали по дизайну исследований, включая такие типы дизайна, как Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, Evaluation Study, Meta-Analysis, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial.

Дополнительными фильтрами лимитировали поиск исследований, изучавших детей, включая младенцев в возрасте до 1 года и новорожденных; в случае PubMed/Medline это фильтры Child: birth-18 years, Infant: birth-23 months, Infant: 1-23 months.

База данных Web of Science. Кроме используемых ключевых слов, ограничивали поиск типом публикации, используя фильтр «статья».

База данных eLibrary.Ru. В диалоговом окне «Где искать?» поиск определяли следующими критериями: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» определяли как «статьи в журналах». Дополнительными критериями поиска служили параметры «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru».

База данных «КиберЛенинка». Использованные критерии поиска – ключевые слова на русском языке (без кавычек).

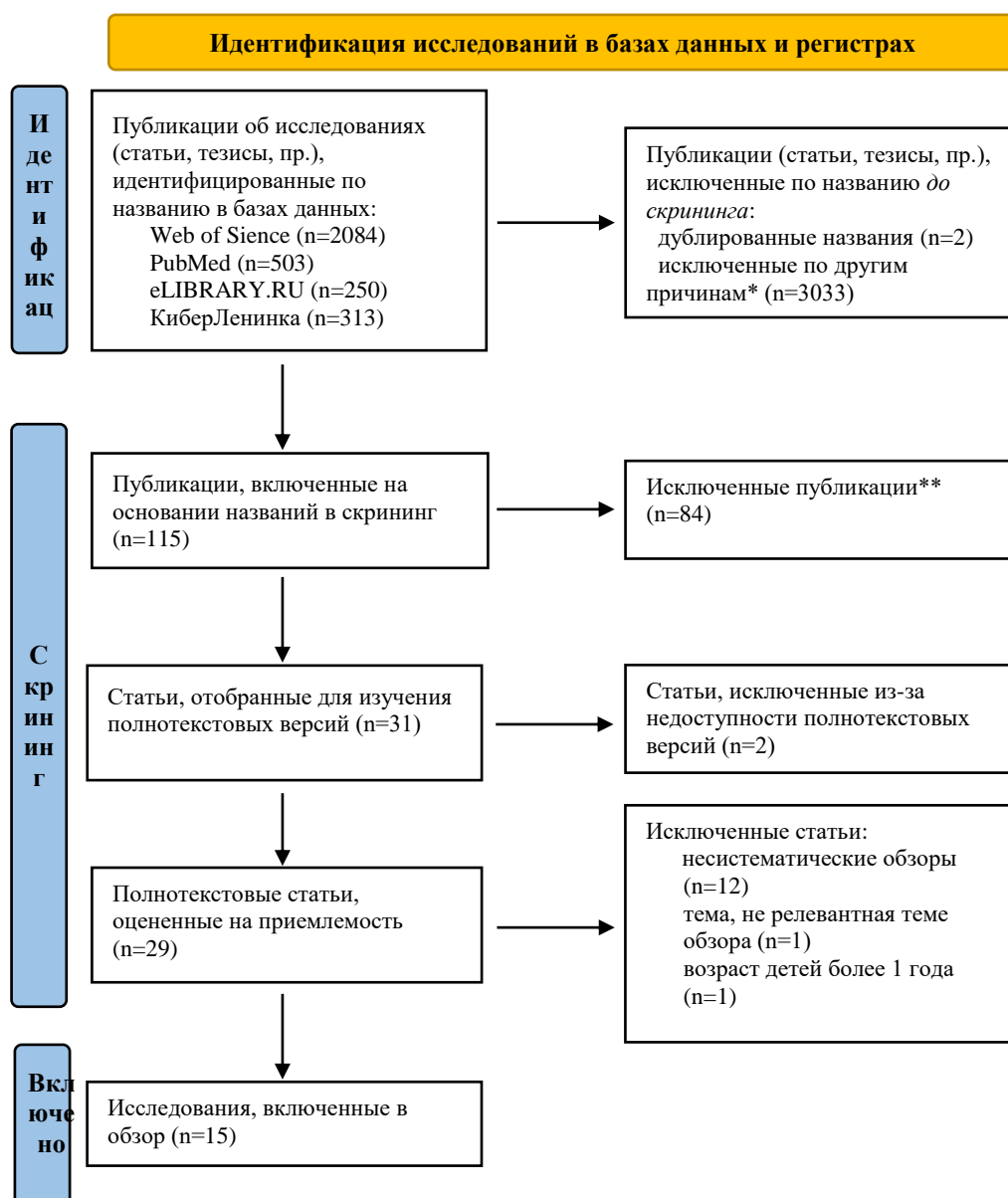
### **Результаты исследования и их обсуждение**

Поэтапный алгоритм поиска исследований, соответствующих теме обзора, представлен на рисунке.

На первом этапе (поиск по названию) 503 индексированные в PubMed публикации удовлетворяли совокупным критериям поиска. Предварительный отбор по указанным выше совокупным критериям в базе данных Web of Science позволил найти 2084 публикации. За последние 7 лет практически удвоилось количество исследований, посвященных теме настоящего обзора; так, в 2015 г. в указанной базе данных были индексированы 122 статьи, а в 2021 г. – 328. Это свидетельствует о возрастающем интересе к вопросу взаимосвязи микробиоты кишечника ребенка и развития его нервной системы.

На этапе идентификации в eLibrary.Ru в обзор включены 250 публикаций. Еще 313 статей отобраны по названию в базе данных «КиберЛенинка». Таким образом, в начале этапа идентификации всего было отобрано 3150 исследований.

Первый этап (идентификация) включал не только автоматический системный поиск по заявленным критериям отбора, но и последующий отбор при изучении названий исследований. Идентификация статей по их названиям позволила удалить из результатов поиска те публикации (n=3030), которые фактически не были релевантными основной цели обзора. На данном этапе два исследователя (ОГМ и ААУ) независимо друг от друга провели идентификацию по названию статей/абстрактов, опубликованных на английском языке в Web of Science и PubMed. В случае расхождения мнений о включении публикаций в дальнейший процесс скрининга консенсус был достигнут после обсуждения.



*Диаграмма систематического обзора. Использован макет PRISMA 2020 [4]*

Прим.:

\* Критерии исключения:

1. Не соответствуют основной цели данного обзора.
2. Исследования на животных.
3. Является обзором, как заявлено в названии.

\*\* Критерии исключения:

1. Тезисы (абстракты) не соответствуют основной цели данного обзора.
2. Являются клиническими рекомендациями.
3. Возраст исследуемой популяции не соответствует цели данного обзора.
4. Является протоколом исследования.
5. Являются несистематическим обзором, что следует из тезиса (абстракта).
6. Исследования на животных.

В случае использования при поиске баз данных eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» один исследователь (ААМ) осуществлял поиск релевантных по названию публикаций результатов исследований, и затем все три исследователя участвовали в обсуждении перед этапом скрининга.

Исключенные статьи описывали результаты исследований, проведенных на лабораторных животных, или сами представляли собой обзоры, как было заявлено в названии. Данный этап идентификации обязателен, поскольку автоматический поиск по заданным совокупным критериям не позволяет полностью исключить, например, статьи, представляющие несистематические обзоры литературы по теме.

Исключение дублированных статей проведено двумя исследователями (ОГМ и ААУ) независимо друг от друга. 2 публикации в PubMed и Web of Science дублировали друг друга, потому были исключены на этапе идентификации. Расхождений в результатах данного этапа не было.

Результатом этапа идентификации явился отбор 115 исследований по теме обзора (рис.).

На этапе скрининга в результате независимой работы двух исследователей с англоязычными тезисами (абстрактами), из которых 56 были отобраны в PubMed и 42 – в Web of Science, в совокупности 84 исследования были коллегиально исключены из обзора. Основными причинами исключения были несоответствие основной теме обзора и изучение микробиоты у детей более старшего возраста.

Только 12 исследований, индексируемых в «КиберЛенинке», и 5 – в eLibrary.Ru соответствовали критериям настоящего обзора и были допущены до этапа скрининга. Поскольку в «КиберЛенинке» доступны полные тексты статей, все 12 были отобраны для изучения полнотекстовых версий. Скрининг абстрактов в eLibrary.Ru показал, что для аналогичной цели может быть использована только одна публикация. Остальные представляли собой клинические рекомендации или исследования в группе детей более старшего возраста.

После исключения исследований, недоступных для изучения полнотекстовых версий публикаций их результатов, мы оценили (независимо друг от друга и с последующим обсуждением) на приемлемость 29 исследований. В случае расхождения мнений консенсус достигался посредством дискуссии. Следует отметить, что данная процедура с участием авторов-исследователей была проведена согласно рекомендованному алгоритму [2]. В итоге все русскоязычные исследования, индексируемые в «КиберЛенинке» и eLibrary.Ru, были исключены из обзора, так как представляли собой несистематические обзоры литературы (n=12), не соответствовали теме настоящего обзора или не удовлетворяли критерию возраста

исследуемой популяции ( $n=2$ ), что можно было уточнить только после ознакомления с полнотекстовой версией публикации. Всего 15 исследований (10 – индексированные в Web of Science и 5 – в PubMed) полностью соответствовали заявленным критериям отбора и были оценены как приемлемые для анализа и обобщения при последующем написании обзора (рис.).

В процессе поиска приемлемых публикаций мы отметили, что все использованные базы данных позволяют ограничить поиск единым временным интервалом. К сожалению, в русскоязычных публикациях не является традиционным включение дизайна исследования в название статьи, что усложняет поиск. В базах данных eLibrary.Ru и «КиберЛенинка», особенно в последней, ограничен набор фильтров, делающих унификацию поиска при комбинировании баз данных невозможной. Возможность написания систематических обзоров с использованием PubMed и Web of Science для отечественных исследователей может быть ограничена еще и отсутствием владения английским языком. Также необходимо принимать во внимание большую вероятность отсутствия доступа к полнотекстовым версиям статей из-за отсутствия подписок у образовательных, научных организаций на периодические, в том числе электронные, профильные издания.

Представленный алгоритм поиска исследований, релевантных теме обзора, имел несколько ограничений. Так, несмотря на рекомендации включения в систематический обзор публикаций независимо от их языка [3], мы ограничивали поиск только русско- и англоязычными публикациями, не будучи уверенными в точности компьютерного перевода и, соответственно, нашего понимания текстов, представленных на других языках. Кроме того, в данном обзоре мы не проводили поиск среди исследований, процитированных в списках литературы публикаций, отобранных нами на стадии идентификации. Следует отметить, что данная процедура не рекомендована руководством PRISMA 2020 как обязательная [4] и может быть сделана при наличии на это дополнительных оснований.

### **Заключение**

Сложная система взаимодействия микробиоты кишечника и неврологической системы ребенка привлекает исследователей, побуждая их к проведению научных изысканий и публикации их результатов. Количество таких исследований возрастает. В результате применения методологии создания систематического обзора по выявлению связи микробиоты кишечника и неврологического развития ребенка мы отобрали 15 полнотекстовых статей, приемлемых для обзора согласно критериям PRISMA 2020. Следование алгоритму поиска публикаций, подробно представленному авторами, позволило выявить трудные этапы создания систематического обзора, с которыми могут столкнуться отечественные исследователи.



## Список литературы

1. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., Welch V.A. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3* (updated February 2022). Cochrane, 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook> (дата обращения: 15.02.2022).
2. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., McKenzie J.E.. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. vol. 372. n160. DOI: 10.1136/bmj.n160.
3. Унгурияну Т.Н., Жамалиева Л.М., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по подготовке систематических обзоров к публикации. *West Kazakhstan Medical Journal*. 2019. vol. 61. no 1. P. 26-36.
4. Page M.J., McKenzie JE., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. vol. 372. n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
5. Rhee S.H., Pothoulakis C., Mayer E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009. vol. 6. P. 306-314.
6. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015. vol. 28. no 2. P. 203-209.
7. Lu J., Claud E.C. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. *Dev Psychobiol*. 2019. vol. 61. no 5. P. 739-751. DOI:10.1002/dev.21806.
8. Beghetti I., Barone M., Turrone S., Biagi E., Sansavini A., Brigidi P., Corvaglia L., Aceti A. Early-life gut microbiota and neurodevelopment in preterm infants: any role for *Bifidobacterium*? *Eur J Pediatr*. 2021. DOI: 10.1007/s00431-021-04327-1.