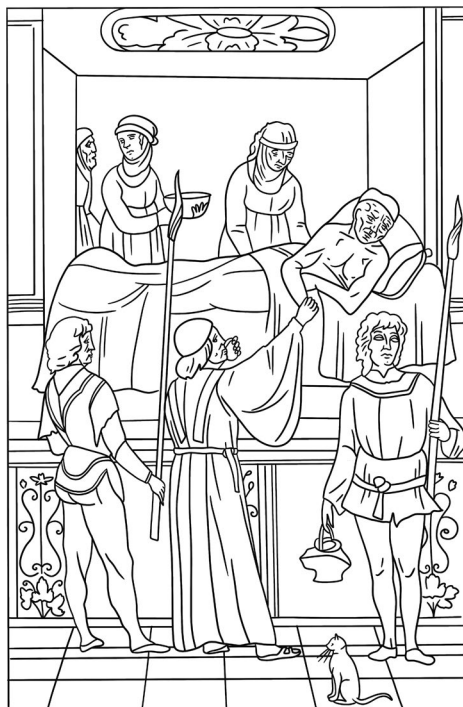


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
11.2021

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index – RSCI), Web of Science
Core Collection (Science Citation Index Expanded),
MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef,
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публика-
ция основных результатов диссертационных ис-
следований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

j.agafonova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное вос-
произведение материалов, опубликованных в жур-
нале, допускается только с письменного разрешения
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 23.11.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

11.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Инфекционные болезни

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва),

В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),

R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),

K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

Publisher’s address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

i.agafonova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 23.11.2021

Format 60×90 1/8. **The total circulation**

is 10 000 copies.

Free price

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

11.2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Infectious Diseases

EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of RAS**

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEVE, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.I. CHAZOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), L.P. MENDELEEVA (Moscow),

V.A. NEVZOROVA (Vladivostok), Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),

R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),

K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Н.Г. Евтюгина, С.С. Санникова, А.Д. Пешкова, С.И. Сафиуллина, И.А. Андрианова, Г.Р. Тарасова, А.И. Хабирова, А.Г. Румянцев, Ф.И. Атауллаханов, Р.И. Литвинов
Особенности нарушения системы свертывания крови у больных COVID-19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Б.Т. Джумабаева, Д.С. Тихомиров, Л.С. Бирюкова, Т.А. Туполева, И.В. Нестеренко, Н.В. Пурло, Д.И. Чеботарев
Сочетанная герпесвирусная инфекция у реципиентов почечного трансплантата

В.В. Цуканов, Е.Г. Горчилова, О.А. Коленчукова, И.И. Гвоздев, А.А. Савченко, Э.В. Каспаров, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов, О.С. Ржавичева
Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных описторхозом в зависимости от степени выраженности фиброза печени

С.Л. Вознесенский, В.И. Шахгильдян, Е.В. Петрова, Г.М. Кожевникова, Т.Н. Ермак, О.А. Тишкевич, Е.С. Самотолкина, З.А. Соболева, К.Ч. Емероле
Энцефалиты неясной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией: клиническая и патологоанатомическая расщепровка

Г.Е. Баймаканова, И.Е. Хатмков, Г.А. Дудина, А.С. Чегодарь, К.А. Румянцев, Ф.С. Свиридов, А.В. Осипова, А.М. Данишевский, К.К. Носкова, Е.С. Пинашина, Н.В. Орлова, В.М. Слезингер, М.Е. Чернова, К.А. Товстыко, Н.А. Бодунова
Клинический портрет пациента с COVID-19. Опыт многопрофильной клиники

П.О. Богомолов, В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, И.В. Маев, О.И. Сагалова, С.С. Слепцова, Н.Д. Юшук, Д.А. Гусев, К.В. Жданов, В.П. Чуланов
Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии

А.В. Жестков, М.О. Золотов, А.В. Лямин, О.В. Борисова, О.Э. Чернова, Е.А. Железнова, Д.Д. Исмагуллин
Результаты иммунопрофилактики ВИЧ-инфицированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной

Н.Ю. Пшеничная, Е.Н. Карева, И.А. Ленева, В.А. Булгакова, И.Э. Кравченко, И.В. Николаева, А.И. Грекова, А.П. Иванова, Л.В. Пузырева, Г.М. Хасанова, С.Н. Орлова, Е.П. Тихонова, В.А. Петров, О.В. Малинин, Н.В. Колаева, Е.В. Волчкова, Н.Н. Канишина, В.П. Чуланов
Фармакоэпидемиологическое исследование COVID-19 в Российской Федерации ЭГИДА-2020

Т.С. Круглова, Д.С. Фомина, Н.Г. Потешкина, Н.Ф. Фролова, И.П. Белоглазова, З.Ю. Мutowина, И.В. Самсонова, Е.А. Ковалевская, А.И. Загребнева, С.А. Сердотецкова, А.А. Чернов, М.А. Лысенко
Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19

М.Л. Зубкин, Н.Ф. Фролова, И.Г. Ким, А.И. Ушакова, С.С. Усатюк, Р.Т. Исхаков, Е.Н. Дьякова, В.И. Червинко, Е.В. Володина, Н.А. Томилина, Е.В. Крюков
COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом: анализ результатов первого года пандемии

Ш.П. Абдуллаев, Н.П. Денисенко, К.Б. Мирзаев, Г.Н. Шувев, Ж.А. Созаева, А.А. Качанова, С.Н. Маммаев, Э.А. Касаева, Д.М. Гафуров, Е.А. Гришина, Д.А. Сычев
Распространенность полиморфизмов генов CYP2C8, PTGS-1, 2, ассоциированных с чувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, среди этнических групп Северного Кавказа

EDITORIAL ARTICLE

1255 Natalia G. Evtugina, Svetlana S. Sannikova, Alina D. Peshkova, Svetlana I. Safiullina, Izabella A. Andrianova, Gulzada R. Tarasova, Alina I. Khabirova, Aleksandr G. Rumyantsev, Fazoil I. Ataullakhanov, Rustem I. Litvinov
Peculiarities of blood coagulation disorders in patients with COVID-19

ORIGINAL ARTICLES

1264 Boldykyz T. Dzhumabaeva, Dmitry S. Tikhomirov, Lyudmila S. Biryukova, Tatiana A. Tupoleva, Igor V. Nesterenko, Natalia V. Purlo, Dmitry I. Chebotarev
Herpesviruses in patients after renal transplantation

1271 Vladislav V. Tsukanov, Ekaterina G. Gorchilova, Oksana A. Kolenchukova, Ivan I. Gvozdev, Andrei A. Savchenko, Eduard V. Kasparov, Aleksandr V. Vasyutin, Julia L. Tonkikh, Aleksandr G. Borisov, Olga S. Rzhavicheva
Functional activity of blood neutrophilic granulocytes in patients with opisthorchiasis, depending on the severity of liver fibrosis

1278 Sergey L. Voznesenskiy, Vasily I. Sakhgildyan, Elena V. Petrova, Galina M. Kozhevnikova, Tatiana N. Ermak, Oleg A. Tishkevich, Elena S. Samotolkina, Zinaida V. Orlova, Viacheslav M. Slezinger, Marina E. Chernova, Karina A. Tovstyko, Natalia A. Bodunova
Unspecified encephalitis in HIV-infected patients: clinical and postmortem evaluation

1283 Gulsara E. Baimakanova, Igor E. Khatkov, Galina A. Dudina, Anzhelika S. Chegodar, Konstantin A. Rumyantsev, Filipp S. Sviridov, Alena V. Osipova, Anastasiia M. Danishevich, Karina K. Noskova, Evgeniia S. Pinashina, Nataliia V. Orlova, Viacheslav M. Slezinger, Marina E. Chernova, Karina A. Tovstyko, Natalia A. Bodunova
Clinical portrait of a patient with COVID-19. The experience of a multidisciplinary clinic

1290 Pavel O. Bogomolov, Vladimir T. Ivashkin, Alexey O. Bueverov, Igor V. Maev, Olga I. Sagalova, Snezhana S. Sleptsova, Nikolay D. Yushuk, Denis A. Gusev, Konstantin V. Zhdanov, Vladimir P. Chulanov
Efficacy and safety of bulevirtide in patients with chronic hepatitis D and compensated cirrhosis

1300 Alexander V. Zhestkov, Maxim O. Zolotov, Artem V. Lyamin, Olga V. Borisova, Oksana E. Chernova, Elena A. Zheleznova, Danir D. Ismatullin
Results of immunoprophylaxis of HIV-infected patients with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine

1306 Natalia Yu. Pshenichnaya, Elena N. Kareva, Irina A. Leneva, Vilya A. Bulgakova, Irina E. Kravchenko, Irina V. Nikolaeva, Antonina I. Grekova, Antonina P. Ivanova, Larisa V. Puzyreva, Guzel M. Khasanova, Svetlana N. Orlova, Elena P. Tikhonova, Vladimir A. Petrov, Oleg V. Malinin, Natalia V. Kolaeva, Elena V. Volchkova, Nina N. Kanchina, Vladimir P. Chulanov
Pharmacoepidemiological research of COVID-19 in the Russian Federation EGIDA-2020

1316 Tatyana S. Kruglova, Darya S. Fomina, Nataliya G. Poteshkina, Nadiya F. Frolova, Irina P. Beloglazova, Zinaida Yu. Mutowina, Inna V. Samsonova, Elena A. Kovalevskaya, Alena I. Zagrebneva, Sofya A. Serdotetskova, Anton A. Chernov Maryana A. Lysenko
Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19

1325 Mikhail L. Zubkin, Nadiya F. Frolova, Irina G. Kim, Anzhela I. Ushakova, Sergei S. Usatiuk, Rustam T. Iskhakov, Ekaterina N. Diakova, Valeriy I. Chervinko, Elizaveta V. Volodina, Natalia A. Tomilina, Evgeniy V. Kryukov
COVID-19 in haemodialysis patients: result analysis of the first year of the pandemic

1334 Sherzod P. Abdullaev, Natalia P. Denisenko, Karin B. Mirzaev, Gregorii N. Shuev, Zhannet A. Sozaeva, Anastasia A. Kachanova, Suleiman N. Mammaev, Elvira A. Kasaeva, Danial M. Gafurov, Elena A. Grishina, Dmitry A. Sychev
CYP2C8, PTGS-1, 2 gene polymorphisms prevalence associated with sensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs among North Caucasus ethnic groups

А.Д. Кулагин, Б.А. Бакиров, И.Л. Давыдкин, И.В. Елыкомов, Т.С. Константинова, А.В. Коробкин, М.В. Косинова, В.И. Мазуров, Н.В. Минаева, А.В. Пройдаков, В.В. Птушкин, Ю.В. Шатохин, Ю.Н. Лишкова, А.В. Зинкина-Орихан, М.А. Морозова

Эффективность и безопасность применения биоаналога экулизумаба у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Результаты рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования III фазы

Ю.Г. Самойлова, М.В. Матвеева, Д.А. Кудлай, О.С. Тонких, И.В. Толмачев

Нейросети в предиктивной диагностике когнитивных нарушений при сахарном диабете 1 и 2-го типа

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.Л. Бондаренко, А.В. Протасов, Е.А. Рохин, Ю.П. Слобозанинова
Микст-инфекция: вирусный гепатит А и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Клиническое наблюдение

Т.Н. Ермак, А.В. Кравченко, В.В. Покровский, А.В. Андреев
Кожный и висцеральный лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией в России. Клиническое наблюдение

В.А. Малов, Н.А. Цветкова, К.Н. Бака, Е.В. Волчкова, Ю.А. Коннова, В.В. Малеев, О.Ю. Груздева, И.В. Архангельская, Н.В. Малолетнева, Л.Н. Дмитриева
Проблема диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма у беременных. Клиническое наблюдение

Л.Т. Ахмеджанова, О.Н. Воскресенская, А.И. Исаякин, Е.В. Ермилова, Т.И. Насонова, П.А. Черноусов, В.В. Русин
Острый рассеянный энцефаломиелит и миелит на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ

С.А. Бурякина, Н.В. Тарбаева, Н.Н. Воеводз, Г.Г. Кармазановский, Л.Д. Ковалевич, М.В. Шестакова, И.И. Дедов
Инциденталом надпочечника. Часть 2. Современные представления о компьютерно-томографической семиотике инциденталом надпочечника: алгоритм дифференциальной диагностики

А.А. Коротаева, Е.В. Самойлова, Д.Р. Миндзаев, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко
Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы

Д.О. Ефремов, В.Б. Белобородов
Роль и место патогенетической терапии глюкокортикостероидными гормонами в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Н.Г. Приходченко
Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы: особенности течения, клинические проявления, осложнения и возможности профилактики

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Н.М. Колясникова, В.И. Злобин, А.А. Ишмухаметов, В.В. Малеев
История открытия и изучения клещевого энцефалита в России: три дальневосточные экспедиции (1937–1939 гг.)

Памяти академика Евгения Ивановича Чазова

1340 *Aleksandr D. Kulagin, Bulat A. Bakirov, Igor L. Davydkin, Ilya V. Elykomov, Tatiana S. Konstantinova, Aleksandr V. Korobkin, Marina V. Kosinova, Vadim I. Mazurov, Natalia V. Minaeva, Andrei V. Proidakov, Vadim V. Ptushkin, Yuri V. Shatokhin, Yulia N. Lin'kova, Arina V. Zinkina-Orikhan, Maria A. Morozova*
The efficacy and safety of eculizumab biosimilar in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Results of a phase III randomized open-label comparative clinical trial

1349 *Iuliia G. Samoiloiva, Mariia V. Matveeva, Dmitrii A. Kudlay, Olga S. Tonkikh, Ivan V. Tolmachev*
Neural networks in the predictive diagnosis of cognitive impairment in type 1 and type 2 diabetes mellitus

CASE REPORTS

1359 *Alla L. Bondarenko, Alexey V. Protasov, Evgeny A. Rokhin, Yulia P. Slobozhaninova*
Mixed infection: viral hepatitis A and hemorrhagic fever with renal syndrome. Case report

1363 *Tatiana N. Ermak, Aleksei V. Kravchenko, Vadim V. Pokrovsky, Aleksandr V. Andreev*
Cutaneous and visceral leishmaniasis in patients with HIV infection in Russia. Case report

1368 *Valerii A. Malov, Natalia A. Tsvetkova, Kirill N. Baka, Elena V. Volchkova, Yulia A. Konnova, Viktor V. Maleyev, Olga Yu. Gruzdeva, Irina V. Archangelskaya, Natalya V. Maloletneva, Lyudmila N. Dmitrieva*
The problem of diagnosis and differential diagnosis of botulism in pregnant women. Case report

1375 *Luiza T. Akhmedzhanova, Olga N. Voskresenskaia, Aleksei I. Isaikin, Elizaveta V. Ermilova, Tatiana I. Nasonova, Pavel A. Chernousov, Vladimir V. Rusin*
Acute disseminated encephalomyelitis and myelitis associated with new coronavirus infection COVID-19. Case report

REVIEWS

1381 *Svetlana A. Buryakina, Natalia V. Tarbaeva, Natalia N. Volevodz, Grigori G. Karmazanovsky, Liliia D. Kovalevich, Marina V. Shestakova, Ivan I. Dedov*
Adrenal incidentaloma. Part 2. Modern concepts of computed tomography semiotics of adrenal gland incidentalomas: algorithm of differential diagnosis

1389 *Alexandra A. Korotaeva, Elena V. Samoiloiva, Dzambolat R. Mindzaev, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Sergei N. Tereschenko*
Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem

1395 *Dmitrii O. Efremov, Vladimir B. Beloborodov*
The role and place of pathogenetic therapy with glucocorticosteroid hormones in the treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19)

1401 *Nelli G. Prihodchenko*
Varicella-pox virus infection: features of the course, clinical manifestations, complications, and possibilities for prevention

HISTORY OF MEDICINE

1407 *Nadezhda M. Kolyasnikova, Vladimir I. Zlobin, Aidar A. Ishmukhametov, Viktor V. Maleev*
History of the discovery and study of tick-borne encephalitis in Russia: three Far Eastern expeditions (1937–1939)

1413 In memory of Academician Evgeniy I. Chazov

Особенности нарушения системы свертывания крови у больных COVID-19

Н.Г. Евтюгина^{✉1}, С.С. Санникова², А.Д. Пешкова¹, С.И. Сафиуллина^{1,3}, И.А. Андрианова¹, Г.Р. Тарасова¹, А.И. Хабирова¹, А.Г. Румянцев⁴, Ф.И. Атауллаханов^{4,5}, Р.И. Литвинов¹

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №16», Казань, Россия;

³Медицинский центр «Айболит», Казань, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить связь гемостатических нарушений с воспалением и вклад коагулопатий в течение и исходы COVID-19.

Материалы и методы. Обследованы 215 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами болезни на фоне антикоагулянтной и иммуносупрессивной терапии. Гемостаз оценивали по тестам тромбоэластографии, уровням фибриногена и D-димера, протромбиновому времени и растворимым комплексам фибрин-мономера. Показатели гемостаза сопоставляли с гемограммой и биохимией крови, включая маркеры воспаления (С-реактивный белок, интерлейкины 6 и 8), а также с клинической картиной.

Результаты. Признаки коагулопатии выявлены у подавляющего большинства обследованных. Несмотря на применение низкомолекулярных гепаринов в профилактических и лечебных дозах, коагулопатия при COVID-19 протекает преимущественно по типу гиперкоагуляции, выраженность которой прямо коррелирует с системной воспалительной реакцией и метаболическими сдвигами вследствие дисфункции печени и почек. Обнаружена прямая связь между степенью гемостатических расстройств и тяжестью течения COVID-19, включая наличие сопутствующих заболеваний и вероятность неблагоприятного исхода. Примерно в 1/4 случаев обнаружена хронотрическая гипокоагуляция в сочетании с высоким уровнем С-реактивного белка в крови, который может тормозить свертывание *in vitro* и тем самым маскировать истинную тромбофилию при активном воспалении. Персистирующие высокие уровни фибриногена и D-димера при отсутствии признаков коагулопатии потребляют свидетельствуют о преобладании локального и/или регионального микротромбоза над диффузным внутрисосудистым свертыванием крови.

Заключение. Полученные результаты обосновывают необходимость лабораторного контроля системы гемостаза и активной профилактики тромботических осложнений, включая ограничение системной воспалительной реакции, при COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, коагулопатия, тромбоэластография, воспаление

Для цитирования: Евтюгина Н.Г., Санникова С.С., Пешкова А.Д., Сафиуллина С.И., Андрианова И.А., Тарасова Г.Р., Хабирова А.И., Румянцев А.Г., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И. Особенности нарушения системы свертывания крови у больных COVID-19. Терапевтический архив. 2021;93(11):1255–1263. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201185

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Евтюгина Наталья Геннадьевна – мл. науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. Тел.: +7(917)279-30-91; e-mail: natalja.evtugyna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4950-3691

Санникова Светлана Сергеевна – врач ГАУЗ ГКБ №16. ORCID: 0000-0002-0668-1877

Пешкова Алина Дмитриевна – канд. биол. наук, науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-8790-1818

Сафиуллина Светлана Ильдаровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, врач-гематолог Медицинского центра «Айболит». ORCID: 0000-0003-4657-0140

Андрианова Изабелла Александровна – канд. биол. наук, науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0003-3973-3183

Тарасова Гульзада Рафаиловна – врач клиники ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0003-3599-1599

Хабирова Алина Ильшатовна – мл. науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-7243-8832

Румянцев Александр Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-1643-5960

Атауллаханов Фазил Иноятович – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук, проф., науч. рук. ФГБУН ЦТФ ФХФ РАН, зав. отд. биофизики и системной биологии и лабораторией биофизики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-6668-0948

Литвинов Рустем Игоревич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0003-0643-1496

[✉]Natalia G. Evtugina. E-mail: natalja.evtugyna@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4950-3691

Svetlana S. Sannikova. ORCID: 0000-0002-0668-1877

Alina D. Peshkova. ORCID: 0000-0002-8790-1818

Svetlana I. Safiullina. ORCID: 0000-0003-4657-0140

Izabella A. Andrianova. ORCID: 0000-0003-3973-3183

Gulzada R. Tarasova. ORCID: 0000-0003-3599-1599

Alina I. Khabirova. ORCID: 0000-0002-7243-8832

Aleksandr G. Rumyantsev. ORCID: 0000-0002-1643-5960

Fazoil I. Ataulakhanov. ORCID: 0000-0002-6668-0948

Rustem I. Litvinov. ORCID: 0000-0003-0643-1496

Peculiarities of blood coagulation disorders in patients with COVID-19

Natalia G. Evtugina^{✉1}, Svetlana S. Sannikova², Alina D. Peshkova¹, Svetlana I. Safiullina^{1,3}, Izabella A. Andrianova¹, Gulzada R. Tarasova¹, Alina I. Khabirova¹, Aleksandr G. Rumyantsev⁴, Fazoil I. Ataullakhanov^{4,5}, Rustem I. Litvinov¹

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²City Hospital №16, Kazan, Russia;

³Medical Center "Aibolit", Kazan, Russia;

⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

⁵Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the relationship of hemostatic disorders with inflammation and estimate their role in the course and outcomes of COVID-19.

Materials and methods. We examined 215 consecutive patients with moderate and severe forms of acute COVID-19. The patients were on anticoagulants and immunosuppressive drugs. Hemostasis was assessed using the thrombodynamics assay, thromboelastography, fibrinogen and D-dimer levels, prothrombin time, and soluble fibrin-monomer complexes (ethanol gelation test). The hemostatic parameters were correlated with hematological and biochemical tests, including markers of inflammation (C-reactive protein, interleukins 6 and 8), as well as with the disease severity and outcomes.

Results. Laboratory signs of coagulopathy were revealed in the vast majority of the cases. Despite the use of low-molecular-weight heparins in the prophylactic and therapeutic doses, coagulopathy in COVID-19 manifested predominantly as hypercoagulability that correlated directly with the systemic inflammation and metabolic changes due to liver and kidney dysfunction. A direct relationship was found between the grade of coagulopathy and the severity of COVID-19, including comorbidities and the mortality. The chronometric hypocoagulability observed in about 1/4 cases was associated with a high level of C-reactive protein, which may decelerate coagulation *in vitro* and thereby mask the true inflammatory thrombophilia. Persistent hyperfibrinogenemia and high D-dimer in the absence of consumption coagulopathy suggest the predominance of local and/or regional microthrombosis over disseminated intravascular coagulation.

Conclusion. The results obtained substantiate the need for laboratory monitoring of hemostasis and active prophylaxis and treatment of thrombotic complications in COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, coagulopathy, thrombodynamics, inflammation

For citation: Evtugina NG, Sannikova SS, Peshkova AD, Safiullina SI, Andrianova IA, Tarasova GR, Khabirova AI, Rumyantsev AG, Ataullakhanov FI, Litvinov RI. Peculiarities of blood coagulation disorders in patients with COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1255–1263. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201185

Введение

Заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 и возникшее в конце 2019 г., получило название COVID-19 и приняло характер пандемии. Несмотря на большое число исследований, результаты лечения COVID-19 остаются неудовлетворительными главным образом из-за недостатка сведений о патогенезе заболевания, который отличается от известных инфекций.

Вирус SARS-CoV-2 прямо или косвенно поражает разные органы и системы, включая систему гемостаза [1]. Внутрисосудистое тромбообразование является важнейшим патогенетическим механизмом COVID-19, что послужило основанием для тромбопрофилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [2–4]. Антикоагулянтная терапия существенно снизила летальность [5], что подтверждает важность тромбозов в патофизиологии COVID-19. Кроме того, показатели гемостаза приобрели прогностическое значение, стали критерием эффективности лечения [6], а высокие уровни фибриногена и D-димера – показанием для антикоагулянтной терапии при COVID-19 [7].

Несмотря на доказанную роль коагулопатий в патогенезе COVID-19, их связь с воспалением, клиническим течением и исходами заболевания остается во многом неясной. Какова роль системного воспаления и его медиаторов в инициации гиперкоагуляции и поддержании высокого тромботического потенциала? Есть ли корреляция между гиперкоагуляцией и тяжестью заболевания? Есть ли связь между тромботическим потенциалом и летальными исходами болезни, особенно на фоне гепаринотерапии? Насколько информативны гемостатические тесты и как велико их клиническое значение? Ответы на эти и другие вопросы составляют цель и задачи настоящей работы.

Материалы и методы

Характеристика клинического материала

Обследованы пациенты с диагнозом COVID-19, поступившие в COVID-госпиталь на базе ГАУЗ «Городская клиническая больница №16» г. Казани. Исследование проводили согласно разрешению этического комитета Казанского федерального университета (протокол №24 от 22.09.2020). Обследованы 215 пациентов в возрасте от 37 до 92 лет (средний возраст 68 лет). Критерии включения: возраст старше 18 лет; диагноз COVID-19 по данным полимеразной цепной реакции; состояние средней тяжести или тяжелое [8]; наличие инфильтратов в легких по данным компьютерной томографии.

Лечение проводилось в соответствии с Временными рекомендациями Минздрава России [8]. НМГ в стандартной профилактической, высокой профилактической или лечебной дозах получали 92% пациентов [7]. Взятие крови проводилось натощак перед очередным подкожным введением НМГ, т.е. на фоне остаточного эффекта НМГ.

Характеристика пациентов дана в табл. 1. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров – 19 (48%) мужчин и 21 (52%) женщина в возрасте от 60 до 87 лет (средний возраст 67 лет). Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Получение крови и ее компонентов

Кровь стабилизировали 3,2% цитратом натрия (9:1). Бедную тромбоцитами плазму получали центрифугированием при 2000g 10 мин, бестромбоцитную плазму – центрифугированием при 1600g 15 мин и при 10 000g 5 мин. Сыворотку получали силикатным активатором, для гематологического анализа кровь стабилизировали КЗ-этилендиаминтетраацетатом. Кровь использовали не позднее 4 ч после взятия.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с COVID-19, включенных в исследование
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the COVID-19 patients included in the study

Клинические характеристики		Число пациентов (n=215), абс. (%)
Пол	Мужчины	100 (48)
	Женщины	115 (52)
Возраст, лет	<65	75 (35)
	≥65	140 (65)
Степень тяжести заболевания	Среднетяжелая	160 (74)
	Тяжелая	55 (26)
Степень поражения легких (компьютерная томография)	1-я	43 (20)
	1–2-я	101 (47)
	3–4-я	71 (33)
Длительность заболевания на момент обследования	<7 дней от начала заболевания	17 (8)
	7–14 дней от начала заболевания	88 (41)
	>14 дней от начала заболевания	109 (51)
Исход заболевания	Благоприятный	199 (93)
	Летальный	16 (7)
<i>Сопутствующие заболевания и факторы риска тромбозов</i>		
Гемобластозы		8 (4)
Гипертоническая болезнь		118 (59)
Сахарный диабет		50 (25)
Ишемическая болезнь сердца		41 (21)
Острый инфаркт миокарда		18 (9)
Острые нарушения мозгового кровообращения		24 (12)
Тромбофлебит сосудов нижних конечностей		10 (5)
Курение		12 (6)
Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м ²)		68 (34)
<i>Лечение</i>		
НМГ (дозы по [7])	Профилактическая доза	100 (47)
	Высокая профилактическая и лечебная дозы	98 (46)
Глюкокортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон)		204 (95)
Ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб)		5 (2)
Противовирусные препараты (Ингавирин, Арбидол)		59 (30)
Муколитики (АЦЦ, амброксол)		112 (56)
Гидроксихлорохин (Плаквенил)		82 (41)
Искусственная вентиляция легких		11 (6)

Кинетику направленного формирования сгустка в плазме крови (тромбодинамика) изучали как описано ранее [9].

Тромбоэластография, коагулограмма, гематологические и биохимические исследования

В кювете TEG 5000 в плазму добавляли каолин и CaCl₂ и определяли R – время от инициации свертывания до начала образования фибрина, K – время увеличения амплитуды тромбоэластографии (ТЭГ) до 20 мм, α – угол наклона кривой, MA – максимальную амплитуду. Коагулограмма включала протромбиновое время (ПВ) и международное нормализованное отношение (МНО), концентрацию фибриногена по Клауссу и D-димер. Растворимые комплексы фибрин-мономера (РКФМ) обна-

руживали этаноловым тестом [10]. Использовали гематологический анализатор BC-3600 (Mindray, Китай) и биохимический анализатор BS-200E (Mindray, Китай). Интерлейкины (ИЛ) в сыворотке крови определяли наборами АО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистический анализ

Используя пакеты GraphPad Prism 8 и RStudio, парные сравнения осуществляли с помощью теста Манна–Уитни, а для многофакторного анализа применяли тест Краскела–Уоллиса с последующим тестом Данна. Корреляционный анализ проводился методом Спирмена. Для категориальных признаков использовали χ^2 -критерий. Уровень статистической значимости 95% ($p < 0,05$).

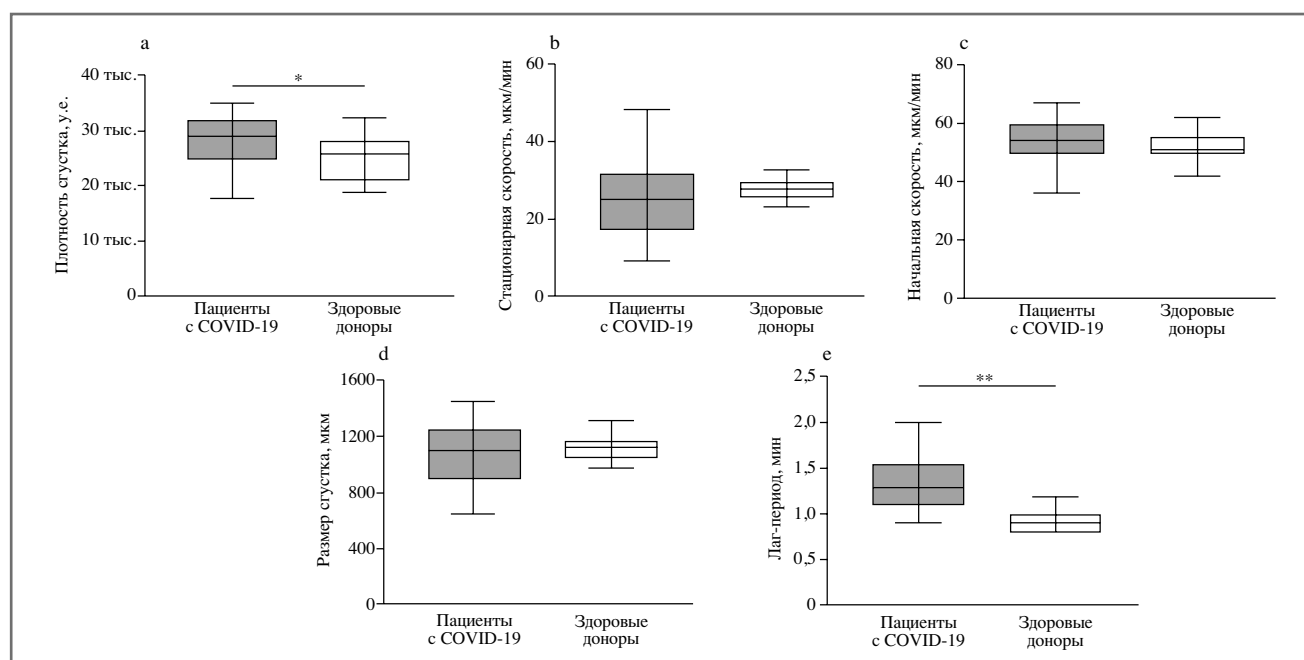


Рис. 1. Параметры тромбодинамики у пациентов с COVID-19 ($n=215$) и здоровых доноров ($n=20$):
 а – оптическая плотность сгустка роста сгустка, б – стационарная скорость, с – начальная скорость роста сгустка, д – размер сгустка, е – лаг-период.
 Здесь и далее в табл. 2, 3, 5: результаты представлены в виде медианы и ИКР (25; 75-й процентиль).
 * $p<0,01$; ** $p<0,001$, критерий Манна–Уитни.

Fig. 1. Parameters of thrombodynamics in COVID-19 patients ($n=215$) and healthy donors ($n=20$):
 а – the stationary clot growth rate, б – the initial clot growth rate, в – the initial clot growth rate, д – clot size, е – lag time.
 Hereinafter in tables 2, 3, 5: results are presented as a median and interquartile range (25 and 75th percentiles).
 * $p<0.01$; ** $p<0.001$, Mann–Whitney U-test.

Результаты

Тромбодинамика у пациентов с COVID-19

По данным тромбодинамики у пациентов с COVID-19 в сравнении с контролем обнаружено увеличение оптической плотности сгустка (рис. 1, а, табл. 2, раздел А), обусловленное гиперфибриногенемией. Так, если при уровне фибриногена <4 г/л медиана плотности сгустка была 24 401 у.е. (интерквартильный размах – ИКР 21 298–27 521), то при значениях >4 г/л оптическая плотность сгустка возрастала до 30 454 у.е. (ИКР 27 709–32 591; $p<0,001$), что указывает на прямую зависимость оптических свойств сгустка от содержания фибрин(огена).

У 15% пациентов на 10–30-й минуте после рекальцификации появлялись спонтанные сгустки, что свидетельствует о гиперкоагуляции. При этом у больных нет достоверных различий с контролем по хронометрическим параметрам тромбодинамики (см. рис. 1, б и с, табл. 2, раздел А) размеру сгустка (см. рис. 1, д, табл. 2, раздел А) и даже, напротив, наблюдается увеличение лаг-периода (см. рис. 1, е, табл. 2, раздел А), которое согласуется с удлинением ПВ и ростом МНО (табл. 3).

Связь тромбодинамики с клиническим течением COVID-19

Показатели тромбодинамики отличались в зависимости от тяжести и исходов заболевания. При летальных исходах наблюдалось снижение начальной и стационарной скорости роста сгустка и уменьшения его размера (см. табл. 2, раздел Б). При тяжелом течении наблюдалось уменьшение размеров сгустка по сравнению со среднетяжелым течением (см. табл. 2, раздел В). Следовательно, при тяже-

лой форме COVID-19, и особенно при неблагоприятном исходе, показатели тромбодинамики меняются в сторону гипокоагуляции. Это можно объяснить тем, что при выраженном воспалении в крови выше уровень С-реактивного белка (СРБ) и антифосфолипидных антител (АФА), которые замедляют свертывание крови *in vitro* [11, 12].

Результаты тромбодинамики зависели от сопутствующих заболеваний. Так, на фоне гемобластозов достоверно увеличены начальная и стационарная скорость роста сгустка и его размер (см. табл. 2, раздел Г), что указывает на более выраженную гиперкоагуляцию, чем при изолированной инфекции COVID-19.

Связь тромбодинамики с лабораторными признаками воспаления

Обнаружена положительная корреляция оптической плотности сгустка с маркерами системного воспаления, такими как уровень фибриногена, СРБ и СОЭ, а размер сгустка положительно коррелировал с количеством моноцитов в крови (табл. 4). Обнаружена прямая корреляция между уровнем ИЛ-8 в крови с начальной скоростью и размером сгустка. Повышенный уровень ИЛ-8 в крови сочетался с большей начальной скоростью роста сгустка с медианой 54,4 мкм/мин (ИКР 51,3–58,8) против медианы 49,2 мкм/мин (ИКР 43,5–52,5; $p=0,005$) при нормальных значения ИЛ-8 (<10 пг/мл).

Увеличение концентрации СРБ >10 мг/л, которое свидетельствует об остром воспалительном процессе, сочетается с уменьшением начальной и стационарной скорости роста сгустка и его размера, а также удлинением лаг-периода (см. табл. 2, раздел Д), т.е. с признаками хрономе-

Таблица 2. Параметры тромбодинамики у пациентов с COVID-19**Table 2. Parameters of thrombodynamics in the COVID-19 patients**

Группы и подгруппы сравнения	Параметры тромбодинамики				
	Стационарная скорость, мкм/мин	Лат-период, мин	Начальная скорость, мкм/мин	Размер сгустка, мкм	Оптическая плотность сгустка, у.е.
<i>А. Пациенты с COVID-19 и здоровые доноры</i>					
Пациенты ($n=200$)	25 (18; 32)	1,3 (1,1; 1,6)***	54 (50; 60)	1103 (901; 1253)	29 054 (24 911; 32 759)**
Доноры ($n=20$)	28 (26; 30)	0,9 (0,8; 1,0)	51 (50; 55)	1122 (1057; 1175)	25 764 (21 020; 28 266)
<i>Б. Зависимость от исхода заболевания</i>					
Благоприятный исход ($n=184$)	25,3 (18,2; 32,1)	1,3 (1,1; 1,5)	54,7 (49,9; 59,8)	1108 (917; 1279)	28 962 (24 756; 31 617)
Летальный исход ($n=16$)	20,1* (15,4; 25,2)	1,3 (1,1; 1,7)	50,2 (45,1; 53,2)*	910 (871; 1055)**	32 047 (28 315; 34 798)*
<i>В. Зависимость от тяжести заболевания</i>					
Среднетяжелая форма ($n=149$)	25,5 (18,0; 32,2)	1,3 (1,1; 1,5)	54,9 (49,9; 59,7)	1130 (909; 1288)	29 004 (25 168; 31 518)
Тяжелая форма ($n=51$)	25,5 (18,0; 32,2)	1,3 (1,2; 1,6)	52,2 (49,2; 57,8)	985 (881; 1118)**	29 481 (24 099; 32 768)
<i>Г. Зависимость от наличия сопутствующих гемобластозов</i>					
Есть гемобластозы ($n=8$)	32,3 (24,9; 35,8)*	1,1 (0,9; 1,3)	66,4 (55,8; 68,4)**	1364 (1109; 1449)**	26 131 (24 366; 29 378)
Нет гемобластозов ($n=207$)	24,9 (17,0; 31,4)	1,3 (1,1; 1,6)	53,9 (49,3; 59,6)	1098 (894; 1238)	29 068 (24 982; 31 860)
<i>Д. Зависимость от уровня СРБ в сыворотке крови</i>					
<10 мг/л ($n=23$)	32,1 (21,2; 36,5)*	1,1 (1,0; 1,2)**	61,3 (50,9; 66,5)**	1276 (930; 1408)*	27 019 (23 249; 29 665)**
>10 мг/л ($n=114$)	23,9 (17,6; 28,7)	1,3 (1,1; 1,5)	54,0 (49,8; 58,9)	1082 (917; 1183)	30 367 (26 438; 32 593)

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$, критерий Манна–Уитни.**Таблица 3. Параметры ТЭГ и рутинные показатели гемостаза у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми донорами****Table 3. Thromboelastography and routine laboratory hemostasis parameters in COVID-19 patients and healthy donors**

Показатели	Пациенты с COVID-19 ($n=215$)	Здоровые доноры ($n=40$)
Параметры ТЭГ		
R , мин	5,8 (4,8; 6,8)***	4 (3,5; 4,3)
K , мин	0,9 (0,8; 1,2)***	2,2 (1,3; 4,4)
Угол α°	75,6 (70,2; 78,2)	74,3 (72,1; 76,2)
MA , мм	38,6 (33,5; 44,5)***	22,7 (20,4; 25,9)
Фибриноген, г/л	5,1 (3,7; 5,9)*	4,0 (3,4; 4,5)
D-димер, нг/мл	709 (431; 1545)***	223 (149; 406)
ПВ, с	12,0 (11,0; 13,5)***	11,0 (10,6; 11,3)
МНО	1,02 (0,99; 1,08)**	0,97 (0,94; 1,04)
РКФМ (положительный этаноловый тест)	20%	0
Количество тромбоцитов в крови, $\times 10^9/\text{л}$	225 (158; 292)*	247 (220; 300)

* $p<0,01$; ** $p<0,001$; *** $p<0,0001$, критерий Манна–Уитни.

Таблица 4. Корреляционный анализ параметров тромбодинамики с другими лабораторными показателями (достоверные значения коэффициента Спирмена)**Table 4. Correlation analysis of the parameters of thrombodynamics and other laboratory parameters (significant Spearman's coefficient)**

Сопоставляемые лабораторные показатели	Параметры тромбодинамики				
	Лаг-период	Начальная скорость	Стационарная скорость	Размер сгустка	Оптическая плотность сгустка
ПВ	-0,41**	—	-0,33*	-0,38**	—
СОЭ	—	—	—	—	0,48***
Количество моноцитов	—	—	—	0,21**	—
АСТ	—	—	—	—	0,31***
Общий белок	0,26**	—	—	—	—
СРБ	0,24**	—	—	—	0,26**
ИЛ-8	—	0,31**	—	0,25*	—

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

трической гипокоагуляции. Это совпадает с тем, что СРБ, особенно на фоне гепаринотерапии [13], замедляет свертывание *in vitro*, связывая и блокируя прокоагулянтные фосфолипиды [14]. Одновременно с ростом СРБ >10 мг/л возрастает оптическая плотность сгустка, отражая гиперпродукцию фибриногена, синтез которого, как и СРБ, стимулируется ИЛ-6 [15]. Приведенные результаты указывают на связь гиперкоагуляции и воспаления у пациентов с COVID-19, подтверждая информативность теста тромбодинамики как интегрального метода, который чувствителен к коагулопатиям, в том числе обусловленным системным воспалением.

Связь гемостатических тестов с тяжестью заболевания и другими проявлениями COVID-19

По данным ТЭГ у пациентов с COVID-19 замедлено время реакции (R), которое аналогично тесту активированного частичного тромбопластинового времени (рис. 2, табл. 3), что соответствует замедлению лаг-периода в тесте тромбодинамики (см. табл. 2, раздел А). Одновременно ускорена полимеризация фибрина (K) и увеличена прочность сгустка (MA) как следствие гиперфибриногенемии (см. рис. 2, табл. 3). Замедление свертывания более выражено у пациентов с неблагоприятным исходом (медиана 6,7 мин, ИКР 6–7,2), чем у выживших (медиана 5,7 мин, ИКР 4,8–6,8; $p = 0,006$).

Рутинные тесты выявили повышение уровней фибриногена, D-димера и удлинение ПВ/увеличение МНО (см. табл. 3).

Уровень фибриногена, белка острой фазы, положительно коррелировал с СОЭ ($r = 0,47$; $p < 0,0001$) и уровнем СРБ ($r = 0,26$; $p = 0,004$). Кроме того, содержание фибриногена прямо коррелировало с уровнем аспаргатаминотрансферазы – АСТ ($r = 0,21$; $p = 0,01$), а также с количеством тромбоцитов ($r = 0,25$; $p = 0,001$), средним объемом эритроцита ($r = 0,28$; $p = 0,012$) и содержанием гемоглобина в эритроците ($r = 0,22$; $p = 0,043$), что указывает на общие воспалительные стимуляторы синтетической функции печени и гемопоза, например ИЛ-6.

Повышение D-димера связано с тяжестью заболевания. Так, при средней степени тяжести медиана D-димера была 671 нг/мл (ИКР 414–1250), а при тяжелой форме – 1134 нг/мл (ИКР 502–2111; $p = 0,018$), что значительно превышает верх-

ний предел нормы (500 нг/мл). Уровень D-димера слабо, но достоверно положительно коррелировал с общим количеством лейкоцитов ($r = 0,14$; $p = 0,048$), включая нейтрофилы ($r = 0,22$; $p = 0,002$) и лимфоциты ($r = 0,25$; $p = 0,0005$), что отражает связь внутри- или внесосудистого фибринообразования и системного воспаления. Содержание D-димера находилось в обратной зависимости от уровня гемоглобина ($r = -0,23$; $p = 0,002$), гематокрита ($r = -0,21$; $p = 0,004$) и количества эритроцитов ($r = -0,25$; $p = 0,0005$), указывая на патогенетическую связь коагулопатии, анемии и воспаления.

Этаноловый тест (на РКФМ) был положительным у 20% пациентов с преобладанием у тяжелых (33%) больных по сравнению со среднетяжелыми (16%; $p = 0,006$).

Для пациентов с COVID-19 была характерна умеренная тромбоцитопения (см. табл. 3), которая редко опускалась ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ и не имела клинических проявлений в виде геморрагического диатеза.

Воспалительные и метаболические изменения при COVID-19

Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 были повышены, несмотря на противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами и тоцилизумабом – специфическим ингибитором ИЛ-6 (см. табл. 1).

Почти у 20% пациентов концентрация ИЛ-6 была выше нормы (>10 пг/мл) и колебалась от 10 до 337 пг/мл (медиана 57 пг/мл, ИКР 22–231). Уровень ИЛ-6 у пациентов с тяжелым течением (медиана 106 пг/мл, ИКР 11–233) был намного выше, чем у пациентов со средней тяжестью (медиана 11 пг/мл, ИКР 1,2–43; $p = 0,035$). ИЛ-6 положительно коррелировал с D-димером ($r = 0,32$; $p = 0,005$), но находился в обратной зависимости от гемоглобина ($r = -0,35$; $p = 0,003$), гематокрита ($r = -0,36$; $p = 0,002$), количества тромбоцитов ($r = -0,25$; $p = 0,038$) и уровня общего белка в крови ($r = -0,29$; $p = 0,029$), подтверждая воспалительную природу анемии.

Повышенный уровень ИЛ-8 (>10 пг/мл) выявлен у 77% обследованных и колебался от 10 до 280 пг/мл (медиана 72 пг/мл, ИКР 49–139). Концентрация ИЛ-8 прямо коррелировала с количеством лейкоцитов ($r = 0,27$; $p = 0,029$) и находилась в выраженной обратной зависимости от количества эозинофилов ($r = -0,76$; $p = 0,028$), вероятно, из-за адгезии эозинофилов на эндотелии под действием ИЛ-8 [16] и/или миграции эозинофилов в ткани по градиенту концен-

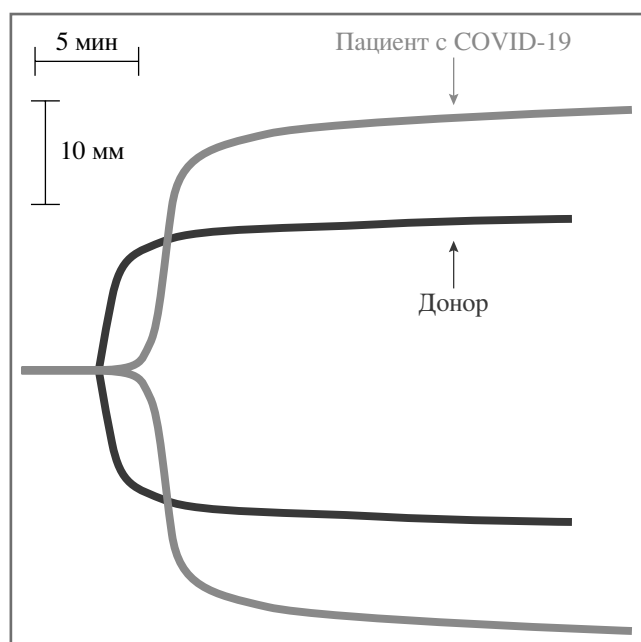


Рис. 2. Типичные тромбоэластограммы (ТЭГ) пациента с COVID-19 и здорового донора, иллюстрирующие замедление свертывания плазмы крови и увеличение прочности сгустка при COVID-19.

Fig. 2. Characteristic thromboelastograms (TEGs) of a COVID-19 patient and a healthy donor, illustrating the decelerated clotting and an increase in the clot strength in the COVID-19 plasma sample.

трации хемокина [17]. Пациенты с повышенным уровнем ИЛ-8 имели более высокий D-димер (медиана 882 нг/мл, ИКР 456–1719) по сравнению с пациентами, у которых уровень ИЛ-8 был нормальным (медиана 586 нг/мл, ИКР 293–831; $p=0,041$).

Биохимические анализы пациентов выявили достоверные отличия от здоровых (табл. 5), которые свидетельствуют о вовлеченности в патологический процесс печени и почек.

Обсуждение

Исследование посвящено гемостатическим расстройствам при COVID-19 в сопоставлении с течением и исходами заболевания, а также с лабораторными признаками воспаления и метаболических нарушений. Важно, что пациенты обследованы на фоне антикоагулянтной и противовоспалительной терапии, которая сгладила лабораторные и клинические симптомы. Несмотря на это, результаты подтверждают, что COVID-19 сопровождается коагулопатией, выраженность которой коррелирует с признаками системного воспаления и органной дисфункции.

Для выявления гемостатических нарушений наряду с традиционными показателями использовали тест тромбоэластографии [18], чувствительный как к гипер-, так и к гипокоагуляции [19], включая антикоагулянтную терапию [9, 20].

Коагулопатия при COVID-19 протекает преимущественно по типу гиперкоагуляции. Этот вывод основан на повышении уровня D-димера в крови; выраженной и стойкой гиперфибриногемии; наличии в крови РКФМ; образовании спонтанных сгустков в тесте тромбоэластографии; ускорении полимеризации и увеличении прочности сгустков на ТЭГ. Эти лабораторные сдвиги свидетельствуют о внутрисосудистой активации системы гемостаза даже на

Таблица 5. Биохимические параметры у пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми донорами

Table 5. Biochemical tests in COVID-19 patients and healthy donors

Параметры (в скобках указаны референсные значения)	Пациенты с COVID-19 (n=215)	Здоровые доноры (n=40)
Общий билирубин (5,0–20,5), мкмоль/л	9,9 (8,6; 11,8)*	8,0 (5,9; 10,0)
Аланинаминотрансфераза (4–40), ЕД/л	34 (21; 54)*	18 (13; 26)
АСТ (4–35), ЕД/л	27 (19; 36)*	18 (14; 20)
Белок общий (66–83), г/л	66 (60; 70)*	73 (70; 76)
Мочевина (2,8–8,0), ммоль/л	6,9 (5,6; 9,5)*	4,3 (3,6; 5,3)
Креатинин (44–106), мкмоль/л	75 (64; 90)*	86 (76; 97)
Глюкоза (3,9–6,4), ммоль/л	7,2 (5,6; 9,0)*	5,2 (4,8; 5,5)

* $p<0,0001$, критерий Манна–Уитни.

фоне применения антикоагулянтов. Поскольку D-димер образуется исключительно из фибрина, стабилизированного фактором XIIIa, высокий уровень D-димера указывает на внутрисосудистое отложение фибрина, локальное или распространенное [21].

У некоторых больных наблюдалась парадоксальная гипокоагуляция, которая в отличие от лабораторных признаков гиперкоагуляции имела хронометрический характер. При этом замедление свертывания отчетливо связано с высоким уровнем в крови СРБ (см. табл. 2, раздел Д). Поскольку СРБ обладает антикоагулянтной активностью, связывая прокоагулянтные фосфолипиды [14, 22], он может замедлять свертывание *in vitro*. Так же действуют АФА, образующиеся при COVID-19 [23], которые вызывают гипокоагуляцию [24], хотя *in vivo* провоцируют тромбоз, активируя эндотелиоциты и моноциты [25]. Возможно, при выраженном воспалении замедление свертывания отражает высокий уровень СРБ [14] и/или АФА [23], которые маскируют истинную гиперкоагуляцию. Это означает, что хронометрическая гипокоагуляция при COVID-19 не должна препятствовать применению антикоагулянтов.

На связь тромбофилии при COVID-19 с воспалением указывает корреляция коагулопатии с гиперпродукцией ИЛ-6, ИЛ-8, фибриногена, СРБ, нейтрофилиезом и моноцитозом. Известно, что цитокиновый шторм ведет к развитию имунотромбоза с использованием разных механизмов [26–28]. Например, избыток ИЛ-6 индуцирует экспрессию тканевого фактора на моноцитах, макрофагах и эндотелиоцитах, а фактор некроза опухоли α и ИЛ-1 способны подавлять активность антикоагулянтов [29]. Существуют и другие механизмы положительной обратной связи между воспалением и протромботическими изменениями [30], включая такой специфический механизм, как дисфункция ренин-ангиотензиновой системы в результате связывания вируса SARS-CoV-2 с ферментом ACE2 [31].

Тяжесть течения и исходы заболевания также оказались тесно связаны с лабораторными признаками нарушений гемостаза, что позволяет считать коагулопатию важным патогенетическим фактором, который вносит существенный вклад в клиническую картину COVID-19.

Нужно отметить, что наблюдаемые нами гиперфибриногенемия, умеренная тромбоцитопения и незначительное замедление свертывания не дают оснований для вывода о коагулопатии потребления и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Очевидно, при среднетяжелом и тяжелом, но не критическом состоянии пациентов повышение уровня D-димера в крови является признаком локального или регионального микротромбоза с реактивным фибринолизом. Если синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и развивается при COVID-19, то в предтерминальной стадии в сочетании с прогрессирующей полиорганной недостаточностью [8].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АСТ – аспаргатаминотрансфераза
АФА – антифосфолипидные антитела
ИКР – интерквартильный размах
ИЛ – интерлейкин
МНО – международное нормализованное отношение

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании ООО «ГемаКор» (Москва) за предоставление реактивов и расходных материалов, а также регистратора тромбодинамики, использованного в данной работе.

Acknowledgments. We thank the HemaCore Ltd. Company (Moscow) for providing reagents and supplies as well as the Thrombodynamics Analyzer System used in this study.

Финансирование. Работа выполнена за счет программы стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО КФУ и грантов Российского фонда фундаментальных исследований 19-015-00075, 18-415-160004 и Российского научного фонда 21-45-00012, 21-75-00010.

Funding source. This work was supported by the Strategic Academic Leadership (Priority 2030) at the Kazan Federal University's Program, and the Russian Foundation for Basic Research grants 19-015-00075, 18-415-160004, 20-015-00257, and the Russian Science Foundation grants 21-45-00012, 21-75-00010.

НМГ – низкомолекулярный гепарин
ПВ – протромбиновое время
РКФМ – растворимый комплекс фибрин-мономера
СРБ – С-реактивный белок
ТЭГ – тромбозластография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tal S, Spectre G, Kornowski R, Perl L. Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know so Far? *Acta Haematol.* 2020;143(5):417-24. DOI:10.1159/000508233
2. Лобастов К.В., Счастливцев И.В., Порембская О.А., и др. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике. *Амбулаторная хирургия.* 2020;(3-4):36-51 [Lobastov KV, Schastlivtsev IV, Porembskaya OA, et al. COVID-19-associated coagulopathy: review of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention. *Ambulatory surgery.* 2020;(3-4):36-51 (in Russian)]. DOI:10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51
3. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И., и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. *Кардиология.* 2020;60(5):9-19 [Arutyunov GP, Koziovala NA, Tarlovskaya EI, et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. *Kardiologiya.* 2020;60(5):9-19 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n1132
4. Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(3):2571 [Yavelov IS, Drapkina OM. COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2020;19(3):2571 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2571
5. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122-4. DOI:10.1016/j.jacc.2020.05.001
6. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. DOI:10.1111/jth.14810
7. Сафиуллина С.И., Литвинов Р.И. Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19. *Казанский медицинский журнал.* 2020;101(4):485-8 [Safiullina SI, Litvinov RI. Recommendations for the prevention and correction of thrombotic complications in COVID-19. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2020;101(4):485-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ2020-485
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения РФ. Версия 9 (26.10.2020). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. Ссылка активна на 18.11.2020 [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation. Version 9 (26.10.2020). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. Accessed: 18.11.2020 (in Russian)].
9. Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta.* 2018;180:282-91. DOI:10.1016/j.talanta.2017.12.055
10. Breen FA Jr, Tullis JL. Ethanol gelation test improved. *Ann Intern Med.* 1969;71(2):433-4. DOI:10.7326/0003-4819-71-2-433_2
11. Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(3):288-90. DOI:10.1056/nejmc2013656
12. Van Rossum AP, Vlasveld LT, van den Hoven LJM, et al. False prolongation of the activated partial thromboplastin time (aPTT) in inflammatory patients: Interference of C-reactive protein. *Br J Haematol.* 2012;157(3):394-5. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.08990.x
13. Thaker A, Chandler W. Prolongation of PTT by CRP Is Magnified in the Setting of Heparin and Warfarin Therapy. *Am J Clin Pathol.* 2016;147(Suppl. 2):S153. DOI:10.1093/ajcp/aqw191.004
14. Devreese KMJ, Verfaillie CJ, De Bisschop F, Delanghe JR. Interference of C-reactive protein with clotting times. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(5):e141-5. DOI:10.1515/cclm-2014-0906
15. Zlatko D. The Cytokines of the Immune System: The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. Academic Press; 1st edition (June 16, 2015); 2015.
16. Ulfman LH, Joosten DPH, van der Linden JAM, et al. IL-8 Induces a Transient Arrest of Rolling Eosinophils on Human Endothelial Cells. *J Immunol.* 2001;166(1):588-95. DOI:10.4049/jimmunol.166.1.588
17. Erger RA, Casale TB. Interleukin-8 is a potent mediator of eosinophil chemotaxis through endothelium and epithelium. *Am J Physiol.* 1995;268(1 Pt. 1):L117-22. DOI:10.1152/ajplung.1995.268.1.L117

18. Tuktamyshev R, Zhdanov R. The method of *in vivo* evaluation of hemostasis: Spatial thrombodynamics. *Hematology*. 2015;20(10):584-6. DOI:10.1179/1607845415Y.0000000022
19. Balandina AN, Koltsova EM, Teterina TA, et al. An enhanced clot growth rate before *in vitro* fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One*. 2019;14(5):1-19. DOI:10.1371/journal.pone.0216724
20. Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018;13(6):1-18. DOI:10.1371/journal.pone.0199900
21. Bates S. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(7):673-82. DOI:10.1055/s-0032-1326782
22. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, et al. Anti-Phospholipid Antibodies in COVID-19 Are Different From Those Detectable in the Anti-Phospholipid Syndrome. *Front Immunol*. 2020;11:584241. DOI:10.3389/fimmu.2020.584241
23. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. DOI:10.1056/NEJMc2007575
24. Dalal KS, Bridgeman MB. Cardiovascular drugs. *Nursing (Lond)*. 2017;47(11):63. DOI:10.1097/01.nurse.0000524762.35753.23
25. Близиуков О.П., Козмин Л.Д., Мартынов А.И., и др. С-реактивный белок удлиняет время свертывания крови. *Научно-практическая ревматология*. 2003;16-20 [Bliznyukov OP, Kozmin LD, Martynov AI, et al. C-reactive protein lengthens blood clotting time. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003;16-20 (in Russian)]
26. Wu W, Xie X, Yin W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;15;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
27. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747-51. DOI:10.1111/jth.14854
28. Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (covid-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):353-67. DOI:10.47360/1995-4484-2020-353-367
29. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
30. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2020;2. DOI:10.1038/S41569-020-00469-1
31. Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: Proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev*. 2021;101(2):545-67. DOI:10.1152/physrev.00035.2020

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.01.2021



Сочетанная герпесвирусная инфекция у реципиентов почечного трансплантата

Б.Т. Джумабаева[✉], Д.С. Тихомиров, А.С. Бирюкова, Т.А. Туполева, И.В. Нестеренко, Н.В. Пурло, Д.И. Чеботарев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить функцию почечного трансплантата при сочетанной герпесвирусной инфекции.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента (мужчин – 21, женщин – 11) с хронической болезнью почек терминальной стадии (ХБПС5). Медиана возраста 43 года. Методом иммуноферментного анализа определяли противовирусные иммуноглобулины, методом полимеразной цепной реакции – концентрацию ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в периферической крови, моче у реципиента до и через 1, 2, 4, 6 мес, 1 год после трансплантации аллогенной почки (ТАП) и в биоптате трансплантата донора. Концентрация ДНК менее 500 коп/10⁵ клеток или в 1 мл мочи считалась низкой, более 1000 коп – высокой.

Результаты. В 1-й месяц после ТАП выявлена ДНК ЦМВ в 50% случаев, ДНК ВЭБ – в 40% и ДНК ВГЧ-6 – в 33%. У 12 реципиентов обнаружены одновременно маркеры двух или трех вирусов. Из них у 5 реципиентов – ДНК ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6, у 4 – ДНК ЦМВ и ВЭБ, у 2 – ДНК ЦМВ и ВГЧ-6, у 1 – ВЭБ и ВГЧ-6. Повышение концентрации ДНК выявлялось прежде всего в моче, при этом в крови концентрация оставалась низкой или вообще не определялась. У 9 пациентов наблюдалось нарушение функции трансплантата при высокой концентрации ДНК одного или сразу двух/трех вирусов в моче. При низкой вирусной нагрузке как в моче, так и в крови не отмечалась дисфункция трансплантата, но у 8 из 12 реципиентов на фоне низкой концентрации одного вируса выявлялось повышение концентрации другого или присоединение бактериальной, грибковой инфекции.

Заключение. Высокая концентрация ДНК в моче одного или нескольких герпесвирусов указывает на дисфункцию почечного трансплантата. Низкая вирусная нагрузка может служить фоном для присоединения другой вирусной и бактериальной инфекции.

Ключевые слова: трансплантация почки, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса человека 6-го типа

Для цитирования: Джумабаева Б.Т., Тихомиров Д.С., Бирюкова А.С., Туполева Т.А., Нестеренко И.В., Пурло Н.В., Чеботарев Д.И. Сочетанная герпесвирусная инфекция у реципиентов почечного трансплантата. Терапевтический архив. 2021;93(11):1264–1270. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201164

Введение

Трансплантация аллогенной почки (ТАП) является высокоэффективным радикальным способом замещения утраченной функции почек, улучшает качество и продлевает продолжительность жизни у больных с терминальной стадией почечной недостаточности. Выживаемость реципиента почечного трансплантата и продолжительность функционирования донорской почки зависят от многих факторов: хирургических и урологических осложнений, развития реакции отторжения, токсичности применяемых лекарственных препаратов и инфекционных осложнений. Совершенствование иммуносупрессивной терапии сократило вероятность и частоту отторжения трансплантата, но не снизило вероятность и частоту возникновения инфекционных осложнений, которые по-прежнему являются серьезной проблемой. Среди инфекционных осложнений особое место занимают герпесвирусные инфекции.

Специфика герпесвирусов такова, что первичное инфицирование обычно происходит в детском возрасте, после чего вирус сохраняется в организме пожизненно, как правило, ничем себя не проявляя [1, 2]. Однако в случае нарушений со стороны иммунной системы, например после пересадки солидного органа, повышается вероятность реактивации вирусной инфекции, протекающей с клинически значимыми симптомами [3, 4]. Среди всех герпесвирусов человека у реципиентов почки после трансплантации наиболее часто обнаруживаются маркеры цитомегаловируса (ЦМВ), который нередко служит причиной реакции отторжения трансплантата [5–10]. Клиника ЦМВ-инфекции после ТАП разнообразна, может протекать как латентно, так и с выраженной клинической симптоматикой, что, вероятно, зависит от свойств вирусного штамма и вирусной нагрузки. Однако это предположение требует подтверждающих исследований.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Джумабаева Болдукиз Толгонбаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-организационного отд. по гематологии, трансфузиологии, донорству. Тел.: +7(926)271-92-82; e-mail: bola.blood@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7390-2190

Тихомиров Дмитрий Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научной лаб. вирусной безопасности трансфузий крови и ее компонентов. ORCID: 0000-0002-2553-6579

Бирюкова Людмила Семеновна – д-р мед. наук, консультат, врач-нефролог отд-ния хирургии. ORCID: 0000-0003-2774-1805

Туполева Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, зав. отд. вирусологической диагностики. ORCID: 0000-0003-4668-9379

Нестеренко Игорь Викторович – д-р мед. наук, врач-хирург отд-ния хирургии. ORCID: 0000-0002-1634-3724

Пурло Наталья Владимировна – канд. мед. наук, врач-нефролог отд-ния анестезиологии и реанимации. ORCID: 0000-0002-2905-5959

Чеботарев Дмитрий Ильич – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния. ORCID: 0000-0003-2146-0818

[✉]Boldykyz T. Dzhumabaeva. E-mail: bola.blood@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7390-2190

Dmitry S. Tikhomirov. ORCID: 0000-0002-2553-6579

Lyudmila S. Biryukova. ORCID: 0000-0003-2774-1805

Tatiana A. Tupoleva. ORCID: 0000-0003-4668-9379

Igor V. Nesterenko. ORCID: 0000-0002-1634-3724

Natalia V. Purlo. ORCID: 0000-0002-2905-5959

Dmitry I. Chebotarev. ORCID: 0000-0003-2146-0818

Herpesviruses in patients after renal transplantation

Boldykyz T. Dzhumabaeva[✉], Dmitry S. Tikhomirov, Lyudmila S. Biryukova, Tatiana A. Tupoleva, Igor V. Nesterenko, Natalia V. Purlo, Dmitry I. Chebotarev

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To estimate graft function after kidney transplantation during active herpesviruses or superinfection

Materials and methods. The study included 32 patients (men – 21, women – 11) with end-stage chronic kidney disease. The median age was 43 years. Cytomegalovirus (CMV), Epstein–Barr virus (EBV) and human herpes virus 6 (HHV-6) DNAs were screened by RT-PCR in the donor's transplant biopsy, and recipients' peripheral blood and urine after kidney transplantation (KT) on 0, 1, 2, 4, 6, 12 months. Antiviral antibodies (IgM and IgG) were also screened by Enzyme-linked immunoassay analysis (ELISA) along with PCR. The 500 or less copies of viral DNA per 10⁵ nuclear cells or 1 ml of urine was considered as low, more than 1000 copies – high.

Results. On the first month after KT CMV DNA was detected in 50% of pts., EBV DNA – in 40% and HHV-6 DNA – in 33%. During first year after KT two or three viruses simultaneously were found in 12 recipients: CMV, EBV, and HHV-6 were detected in 5 recipients; CMV and EBV – in 4 patients; CMV and HHV-6 – in 2 pts; EBV and HHV-6 – in 1 pt. Graft dysfunction was observed in 9 patients with a high concentration of viral DNA of one, two or three viruses simultaneously. An upraise of the concentration of virus DNA (CMV, EBV and HHV – 6) was detected primarily in the urine, while in the blood its concentration was less than 500 cop or undetectable. Renal dysfunction was not observed on the background of low concentrations of viral DNA in urine and blood. However, with an increase of DNA concentration, an impaired graft function in 8 of 12 patients appeared. Low viral DNA level proved to be a background for another virus activation or bacterial/fungal superinfection.

Conclusion. Graft dysfunction occurs at high viral DNA levels detection during mono-or superinfection. Low viral load can serve as a background for another virus activation and/or bacterial/fungal superinfection.

Keywords: kidney transplantation, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, human herpes virus type 6

For citation: Dzhumabaeva BT, Tikhomirov DS, Biryukova LS, Tupoleva TA, Nesterenko IV, Purlo NV, Chebotarev DI. Herpesviruses in patients after renal transplantation. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1264–1270. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201164

Несколько реже, чем ЦМВ, у реципиентов почечного трансплантата выявляется инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), которая может быть причиной различных осложнений, от спонтанно регрессирующих до развития посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний. Патогенетическое значение ВЭБ в развитии посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний отмечено в ряде работ [10, 11]. Значение ЦМВ в онкогенезе малоизучено, как и роль вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в развитии инфекций у реципиентов почечного трансплантата.

Малоизученным также является значение комбинированной герпесвирусной инфекции, когда в организме имеет место одновременная репликация нескольких вирусов герпетической группы. Их сочетанное влияние на функцию трансплантата практически не освещено в данных литературы. В частности, имеются работы, описывающие взаимное влияние ЦМВ и ВК-вируса (полиомавирус), приводящие к дисфункции трансплантата [12]. В единичных работах описано сочетание ЦМВ и ВЭБ, но данные о характере их взаимодействия противоречивы. Авторы указывают как на синергизм, так и на интерференцию вирусов, при которой идет их взаимное подавление [12–15]. Влияние ассоциированной вирусной инфекции на развитие дисфункции трансплантата тоже неясно. Сведения о клинически значимом взаимодействии ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 практически отсутствуют.

Цель исследования – мониторинг появления маркеров репликации ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 у реципиентов почечного трансплантата в течение 1 года после трансплантации на фоне иммуносупрессивной терапии, оценка потенциального взаимодействия между вирусами, их сочетанного влияния на функцию трансплантата.

Материалы и методы

В исследование включены 32 пациента (мужчин – 21, женщин – 11) с хронической болезнью почек терминальной стадии (ХБПС5). Медиана возраста составила 43 года. Методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови больных определяли противо-

вирусные иммуноглобулины (Ig) различных классов: анти-тела острой фазы ЦМВ-инфекции (IgM) и ВЭБ-инфекции (IgM к вирусному капсидному и IgG к раннему антигену ВЭБ), а также титр анамнестических антител к ЦМВ и ВЭБ: суммарные анти-ЦМВ IgG и IgG к ядерному антигену ВЭБ I класса (IgG-EBNA-1).

Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определяли концентрацию вирусной ДНК ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 в биоптате артерии и вены трансплантата донора и в периферической крови и моче реципиента до и через 1, 2, 4, 6 мес и через 1 год после ТАП. Концентрация ДНК вируса менее 500 копий геном-эквивалент/10⁵ ядродержащих клеток (коп/10⁵ клеток) или в 1 мл образца мочи (коп) считалась низкой, более 1000 коп/10⁵ клеток – высокой.

По риску развития посттрансплантационной вирусной инфекции и на основании панели вирусных маркеров пациенты до трансплантации почки разделены на 2 группы: высокого и стандартного риска. В группу высокого риска включены серонегативные пациенты (без анамнестических антител в крови), пациенты, у которых в материале биоптата (артерия или мочеточник) донора выявлены вирусные ДНК, либо пациенты, у которых до ТАП выявлялись вирусные ДНК или антигена острой фазы инфекции. Так, в группе высокого риска выделены 4 варианта сочетаний: Донор(Д)/Реципиент(Р)+, Д+/Р-, Д-/Р+ и Д-/Р- серонегативные. В группу стандартного риска включались пациенты с наличием анамнестических антител, но без маркеров активной инфекции до ТАП (Д-/Р- серопозитивные – наличие анамнестических IgG); **табл. 1**.

После ТАП проводилась индукционная иммуносупрессивная терапия, которая включала:

- 1) Солу-Медрол 1000 мг;
- 2) моноклональное антитело – анти-CD25 (базиликсимаб) 20 мг в 1 и 4-й день после ТАП.

Базисная иммуносупрессивная терапия включала:

- 1) преднизолон 0,5 мг/кг;
- 2) ингибиторы кальциневрина (такролимус) по 0,2–0,3 мг/кг в сутки;
- 3) азатиоприн 100 мг/сут.

Таблица 1. Распределение пациентов по группам риска в зависимости от выявления вирусных маркеров у них и в биоматериале донора**Table 1. Distribution of patients by risk groups depending on the detection of viral markers in them and in the donor biomaterial**

Группа риска	Сочетания наличия маркеров у Д и Р	Наличие маркеров вирусной репликации и анamnестических антител		
		ЦМВ (n=32)	ВЭБ (n=32)	ВГЧ-6 (n=32)
Высокий	Д+/Р+	0	2	3
	Д+/Р-	2	8	7
	Д-/Р+	1	6	6
	Д-/Р-, серонегативные	8	4	Не исследовалось
Всего, абс. (%)		11 (34,4)	20 (62,5)	16 (50)
Стандартный	Д-/Р-, серопозитивные	21 (65,6%)	12 (37,5%)	Не исследовалось

Примечание. Д – донор, Р – пациент, Д+/Р+ – наличие вирусной ДНК в трансплантате донора и у пациента, Д+/Р- – наличие вирусной ДНК только в биоптате трансплантата у донора, Д-/Р+ – наличие вирусной ДНК только у пациента, Д-/Р-, серонегативные – пациенты, у которых не выявлено анamnестических антител, а также вирусных ДНК ни в биоптате донора, ни у пациента, Д-/Р-, серопозитивные – пациенты, у которых выявлены анamnестические антитела, но не выявлена ДНК ни в биоптате донора, ни у пациента.

Таблица 2. Мониторинг частоты появления новых случаев маркеров активной герпесвирусной инфекции в течение 1 года наблюдения**Table 2. Monitoring the incidence of new cases of markers of active herpesvirus infection during 1 year of follow-up**

Тип вируса	Группа риска	Число новых случаев появления вирусной ДНК, %					Всего за время наблюдения
		1 мес (n=30)	2 мес (n=29)	4 мес (n=25)	6 мес (n=25)	1 год (n=16)	
ЦМВ	Высокий	7	0	0	0	0	7
	Стандартный	8	1	0	3	0	12
	Всего	15 (50%)	1 (3,4%)	0	3 (12%)	0	19
ВЭБ	Высокий	9	3	1	0	0	13
	Стандартный	3	0	1	0	1	5
	Всего	12 (40%)	3 (10%)	2 (8%)	0	1 (6%)	18
ВГЧ-6	Высокий	10 (33%)	3 (10%)	0	0	1 (6%)	14

Пациенты группы высокого риска получали профилактическую противовирусную терапию валганцикловиром 450 мг/сут в течение 3 мес.

Результаты

При исследовании биоптата артерии и вены трансплантата донора ДНК ЦМВ обнаружена в 2 (6%), ДНК ВЭБ – в 10 (31%) и ДНК ВГЧ-6 – в 10 (31%) образцах (см. табл. 1). Маркеры, указывающие на репликацию ЦМВ до трансплантации почки, обнаружены у 1 (3%) из 32 пациентов, маркеры ВЭБ – у 8 (25%), ДНК ВГЧ-6 – у 9 (28%). Анamnестические антитела к ЦМВ выявлены в крови у 21 (65,6%) пациентов, ВЭБ – у 12 (37,5%).

Учитывая полученные результаты, в группу высокого риска включены 11 пациентов с положительными результатами по ЦМВ, 20 пациентов с положительными результатами по ВЭБ и 16 пациентов, у которых выявлена ДНК ВГЧ-6. В группу стандартного риска включен серопозитивный по ЦМВ 21 пациент и по ВЭБ 12 пациентов, в крови которых обнаружены анamnестические антитела анти-ЦМВ и анти-ВЭБ-антитела, но отсутствовали маркеры вирусной репликации (см. табл. 1).

Через 1 мес после ТАП на фоне иммуносупрессивной терапии у 15 (50%) из 30 реципиентов обнаружена репликация ДНК ЦМВ. Из этих 15 реципиентов 7 принадлежа-

ли группе высокого риска, а 8 – группе стандартного риска (табл. 2). У 4 пациентов из группы высокого риска зафиксирован профиль маркеров, соответствующих первичной ЦМВ-инфекции. Новые случаи репликации ДНК ЦМВ зафиксированы через 2 мес у 1, а через 6 мес – у 3 реципиентов почечного трансплантата.

ДНК ВЭБ через 1 мес после ТАП обнаружена у 12 (40%) из 30 пациентов: у 9 из группы высокого и 3 из группы стандартного риска (см. табл. 2). У 1 пациента из группы высокого риска зафиксирован профиль вирусных маркеров, соответствующий первичной ВЭБ-инфекции. Новые случаи репликации ВЭБ выявлены через 2 мес после ТАП у 3 реципиентов из группы высокого риска, через 4 мес – у 2 (1 из группы высокого и 1 из группы стандартного риска). Через 6 мес не зарегистрированы новые случаи репликации ВЭБ, но через 1 год зафиксирован 1 случай у реципиента из группы стандартного риска.

ДНК ВГЧ-6 через 1 мес после ТАП выявлена у 10 (33%) из 30 реципиентов, все пациенты из группы высокого риска. Новые случаи репликации ДНК вируса обнаружены через 2 мес после ТАП у 3 и через 1 год у 1 реципиента почечного трансплантата, все пациенты также из группы высокого риска (см. табл. 2).

При анализе нарушения функции трансплантата в зависимости от вирусной нагрузки отмечено, что у паци-

Таблица 3. Дисфункция трансплантата при высокой концентрации маркера одного или одновременно двух вирусов
Table 3. Graft dysfunction with a high concentration of a marker of one or two viruses at once

Код пациента	ДНК ЦМВ, копий		ДНК ВЭБ, копий		ДНК ВГЧ-6, копий		Общий анализ крови					Креатинин, мкмоль/л	Дисфункция трансплантата
	моча	кровь	моча	кровь	моча	кровь	RBC, 10 ¹² /л	HGB, г/л	PLT, 10 ⁹ /л	WBC, 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч		
6	15 000	>500	н	н	н	н	3,0	89	241	8,2	32	190	Да
9	8700	>500	5100	>500	>500	н	4,1	121	212	14,8	20	180	Да
10	н	2500	н	н	>500	н	3,4	79	156	6,2	54	154	Да
12	9000	>500	н	н	>500	н	3,2	100	159	5,2	20	379	Да
8	19 600	0	н	н	н	н	3,6	110	194	8,8	24	140	Да
15	9500	>500	н	н	>500	н	4,0	93	332	8,5	12	156	Да
28	5000	>500	9000	500	н	н	2,95	83	141	2,8	25	184	Да
32	9100	>500	5000	н	н	н	2,6	77	243	14	30	224	Да
31	2700	н	н	н	>500	н	2,7	103	318	14	32	172	Да

Примечание. н – маркеры вируса не обнаружены, RBC (red blood cells) – эритроциты, HGB (hemoglobin) – гемоглобин, PLT (platelets) – тромбоциты, WBC (white blood cells) – лейкоциты.

Таблица 4. Инфекционные осложнения на фоне выявления маркеров вирусной инфекции

Table 4. Infectious complications under detection of viral infection markers

Код пациента	Возраст/пол	Концентрация вирусной ДНК, коп			Бактериальная инфекция	Инфекционные осложнения	Исход эпизода инфекционного осложнения после антибактериальной и противовирусной терапии
		ЦМВ	ВЭБ	ВГЧ-6			
С	25/ж	11 000	0	>500	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	Пневмония, сепсис, инфицирование трансплантата	Удаление трансплантата
Се	33/ж	0	>500	0	<i>Enterococcus faecium</i>	Инфицирование трансплантата	Удаление трансплантата
З	63/м	>500	>500	0	Туберкулез, пневмоцисты, антитела к маннани	Пневмония	Положительный эффект. Удовлетворительная функция трансплантата
Ст	44/ж	>500	28000	>500	Флора неизвестна	Сепсис	Смерть

ентов с низкой концентрацией вирусных ДНК – менее 500 коп/10⁵ клеток клинические симптомы вирусной инфекции и признаки дисфункции почек не наблюдались.

У 12 реципиентов после ТАП выявлялись лабораторные признаки одновременной репликации двух или трех вирусов. У 5 из 12 реципиентов одновременно обнаружены ДНК ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6, у 4 – ДНК ЦМВ и ВЭБ, у 2 – ДНК ЦМВ и ВГЧ-6, у 1 – ВЭБ и ВГЧ-6. На фоне низкой концентрации одного из вирусов через 1 мес у 8 из 12 реципиентов отмечалось значительное повышение концентрации другого вируса.

При высокой концентрации ДНК (от 2500 до 1 854 500 коп/10⁵ клеток) одного или сразу двух вирусов при их одновременном выявлении наблюдалась дисфункция трансплантата (табл. 3). Повышение концентрации ДНК ЦМВ у 8 из 10 реципиентов зафиксировано сначала в моче (более 2500 копий на мл), при этом в крови ви-

русная нагрузка составляла менее 500 коп/10⁵ клеток или не определялась вовсе. Только в 1 случае отмечено повышение ДНК ЦМВ в крови при отсутствии в моче. Высокая вирусная нагрузка ДНК ВЭБ определена также в моче в 4 случаях, в то время как в крови этот показатель также не превышал 500 коп/10⁵ клеток или являлся нулевым. Концентрация ДНК ВГЧ-6 оказалась высокой только в 1 случае, а в остальных вирусная нагрузка находилась в области низких значений и во всех случаях выявлялась в моче.

У 4 пациентов на фоне наличия вирусной ДНК наблюдалась тяжелая комбинированная инфекция (табл. 4). У 1 реципиента выявлены высокая концентрация ДНК ЦМВ, ВЭБ и наличие бактериальной инфекции с поражением трансплантата. У другого пациента также выявлено инфицирование трансплантата по данным биопсии почки и бактериального исследования, но из вирусных маркеров в крови выявлена только ДНК ВЭБ в низкой концентрации.

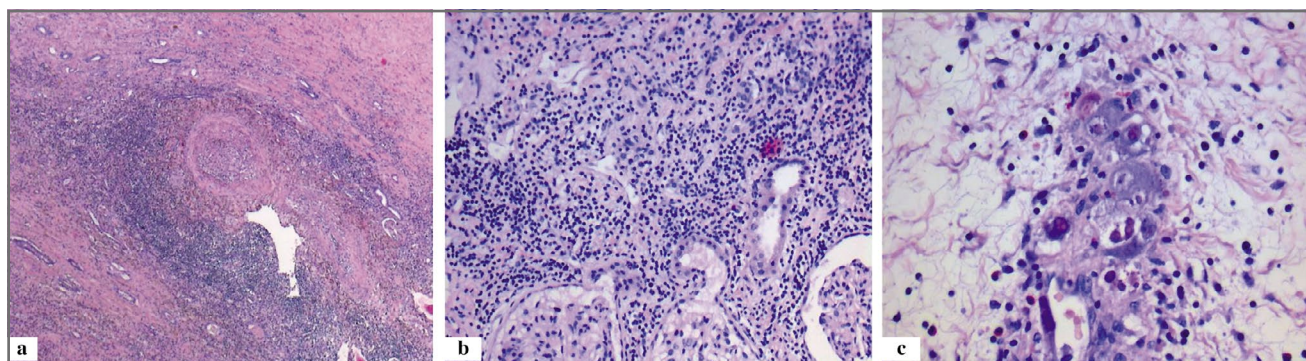


Рис. 1: а – крупный участок некроза. На границе с некротизированной тканью присутствует артерия крупного калибра инфильтрацией стенки лимфоидными клетками, значительным сужением просвета за счет пролиферации эндотелия. Выражена периваскулярная лимфоидная инфильтрация с примесью единичных гранулоцитов, окраска гематоксин-эозином, $\times 50$; б – в ткани почки лимфоидная инфильтрация носит очаговый, периваскулярный характер, присутствуют мелкие фокусы тубулита, окраска гематоксин-эозином, $\times 200$; в – артериола с наличием в стенке гигантских клеток с эозинофильными внутриядерными включениями (косвенные признаки активной ЦМВ-инфекции), окраска гематоксин-эозином, $\times 400$.

Fig. 1: а – a large necrotic area. On the border with the necrotic tissue, there is a large-caliber artery with an infiltration of its wall by lymphoid cells and a significant narrowing of its lumen due to endothelial proliferation. There is a significant perivascular lymphoid infiltration with single granulocytes, staining with hematoxylin-eosin, $\times 50$; б – in the renal parenchyma, lymphoid infiltration is focal and perivascular, there are small foci of tubulitis, staining with hematoxylin-eosin, $\times 200$; в – an arteriole with giant cells containing eosinophilic intranuclear inclusions in the arteriole wall (indirect signs of active cytomegalovirus infection), staining with hematoxylin-eosin, $\times 400$.

В обоих описанных случаях генерализация инфекции потребовала выполнения трансплантатэктомии. В 3-м случае на фоне низкой вирусной нагрузки ЦМВ и ВЭБ через 1 мес после трансплантации установлена пневмония туберкулезной, грибковой и пневмоцистной этиологии. Приводим клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка С., 26 лет, диагноз: хронический гломерулонефрит, ХБПС5. На программном гемодиализе с 2015 г. В 2016 г. выполнена трансплантация аллогенной трупной почки. На 4-е сутки после ТАП на фоне индукционной иммуносупрессивной терапии отмечено уменьшение темпа диуреза. Уровень креатинина составлял 527 мкмоль/л, мочевины – 31,4 ммоль/л. По данным ультразвукового исследования отмечено повышение индекса резистентности артерий почечного трансплантата, $IR=1$. При гистологическом исследовании биоптата трансплантата обнаружена картина острого гуморального отторжения (рис. 1).

После проведенных 6 сеансов плазмообмена с замещением свежезамороженной плазмой по 2000 мл и введения антилимфоцитарного Ig в дозе 750 мг №6 в течение 12 дней функция почечного трансплантата восстановлена, концентрации азотистых метаболитов снизились до нормальных значений. Однако через 1 мес после выписки из стационара появилась лихорадка до $38,4^{\circ}\text{C}$, эмпирически назначенная антибактериальная терапия и редукция иммуносупрессивной терапии оказались неэффективны. Пациентка в тяжелом состоянии с продолжающейся лихорадкой, анемией (гемоглобин 65 г/л), тромбоцитопенией ($104 \times 10^9/\text{л}$), лейкопенией ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) госпитализирована в клинику, где при обследовании выявлена нижнедолевая правосторонняя пневмония (на основании исследования методом компьютерной томографии). Обнаружена высокая концентрация ДНК ЦМВ в крови – 11 тыс. коп/10⁵ клеток и в моче 5800 коп/мл. При бактериологическом исследовании в крови выявлена *Escherichia coli*, в моче – *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Функция трансплантата удовлетворительная (креатинин 100 мкмоль/л, мочевины 5,4 ммоль/л). Про-

водилась противовирусная (ганцикловир 10 мг/кг в сутки) и антибактериальная терапия (имипенем 2 г/сут, колистин 2 млн ЕД/сут). Проведена замена такролимуса на циклоспорин с минимизацией дозы. Однако состояние пациентки ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность. Пациентка переведена в реанимационное отделение, где ей начата искусственная вентиляция легких. Учитывая тяжесть состояния пациентки, обусловленную развитием пневмонии, сепсиса, дыхательной недостаточности, инфицирование трансплантата, отменена иммуносупрессивная терапия и выполнена трансплантатэктомия. В послеоперационный период в течение 1 мес продолжена антибактериальная, противовирусная терапия на фоне программного гемодиализа. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение 2

Пациент 3., 63 года. Болен с 2012 г., когда установлен диагноз: врожденная ангиомиолипома обеих почек; интерстициальный нефрит, ХБПС5; диффузная В-крупноклеточная лимфома non-GCB тип, BCL-2 позитивная с высоким уровнем митотической и пролиферативной активностью с поражением печени, кожи, мягких тканей, периферических и висцеральных лимфатических узлов. Программный гемодиализ с 2012 г. Состояние после 6 курсов R-СНОР. Полная ремиссия от 2013 г. В 2016 г. обследован, абсолютных противопоказаний к выполнению трансплантации почки не выявлено. Выполнена ТАП 30.01.2017. В течение 1-го месяца после ТАП купирована уремия (креатинин 106 мкмоль/л, мочевины 6,6 ммоль/л), восстановлена функция трансплантата, концентрация азотистых метаболитов снижена до референсных значений. Однако в крови обнаружались маркеры вирусной репликации (ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ менее 500 коп/10⁵ клеток), в связи с чем проводилась профилактическая противовирусная терапия (валганцикловир 450 мг/сут). Через 1 мес после ТАП (с 10.02.2017) наблюдалось повышение температуры тела в утренние часы до 38°C , сопровождавшееся ознобом, периодически сухим кашлем. При контрольном вирусологическом исследовании концентрация ДНК ЦМВ и ДНК ВЭБ оставалась

низкой (менее 500 коп/10⁵ клеток), но в крови выявлены антитела к маннану, что указывало на развитие кандидозной инфекции. К лечению добавлена противогрибковая терапия (флуконазол). На компьютерной томографии органов грудной клетки (10.02.2017) обнаружено уплотнение легочной ткани с неровными контурами в 3, 4, 9, 10-м сегментах правого легкого, в прикорневой зоне в 1, 2, 6-и сегментах, в языковых сегментах левого легкого. Размеры лимфатических узлов: паратрахеальных 0,6 см, аортопульмонального окна – 1,7 см. Обнаруживались бронхопульмональные лимфоузлы с обеих сторон, конгломерат лимфоузлов ниже бифуркации трахеи. Костальная плевро справа в нижней доле утолщена до 1,2 см. При исследовании промывных вод из нижней доли правого легкого обнаружены ДНК микобактерии туберкулеза и пневмоцисты. Методом иммуноферментного анализа выявлены противотуберкулезные антитела в высоком титре. Пациент переведен в специализированное учреждение, где под наблюдением врачей фтизиатров получал противотуберкулезную терапию (пиразинамид, этамбутол, протионамид) в течение 6 мес на фоне иммуносупрессивной, антибактериальной, противогрибковой и профилактической противовирусной терапии. В течение 1 мес терапии купированы температурная реакция, кашлевой синдром. При обследовании через 1 год после терапии: отмечено фиброзирование с участками кальцинирования уплотнений в прикорневой зоне и верхней доле правого легкого. Маркеры туберкулезной и вирусной инфекции не выявлялись. Состояние пациента в настоящее время удовлетворительное. Функция трансплантата удовлетворительная (креатин 113 мкмоль/л, мочевины 6,8 ммоль/л). Показатели общего анализа крови в пределах референсных значений. Пациент продолжает принимать иммуносупрессивную терапию, находится под наблюдением врача-гематолога, нефролога и фтизиатра.

В описанном первом случае наличие высокой концентрации ДНК ЦМВ свидетельствовало об активном вирусном процессе. Пневмония, развитие сепсиса на фоне бактериальной и вирусной инфекции привели к тяжелой дыхательной недостаточности. Несмотря на интенсивную противовирусную, антибактериальную терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность, что послужило основанием для отмены иммуносупрессивной терапии и выполнения трансплантатаэктомии.

Во втором случае на фоне незначительной концентрации вирусных ДНК и иммуносупрессивной терапии у пациента развилась пневмония пневмоцистной, грибковой и туберкулезной этиологии. Ранняя диагностика и своевременная терапия позволили купировать специфический процесс в легких и сохранить удовлетворительную функцию трансплантата. Следовательно, в части случаев низкая концентрация репликации ДНК одного вируса служит фоном для реактивации другого, а также присоединением бактериальной инфекции.

Обсуждение

В данной работе проанализирована частота выявления маркеров ЦМВ-, ВЭБ- и ВГЧ-6-инфекции в течение первого года после ТАП и их влияние на функцию трансплантата. Отмечено, что наиболее часто в 1-й месяц после трансплантации обнаруживаются маркеры ЦМВ и ВЭБ, реже ВГЧ-6 – 50, 40 и 33% соответственно. Профиль маркеров герпесвирусных инфекций соответствовал реактивации эндогенного вируса на фоне иммуносупрессивной терапии, нежели передаче вируса с донорским органом. Предположение о последнем требует доказательств с применением секвенирования для подтверждения идентичности штам-

мов у донора (в материале трансплантата). Первичная вирусная инфекция встречается редко в связи с высокой степенью серопозитивности реципиентов.

Всем пациентам группы высокого риска назначена профилактическая противовирусная терапия. Эффективность профилактической терапии при ЦМВ-инфекции хорошо известна и не вызывает сомнений, но в отношении ее эффективности против ВЭБ и ВГЧ-6 имеются противоречивые данные [15]. Тем не менее, по данным нашего исследования, на фоне профилактической противовирусной терапии отмечено снижение частоты реактивации ЦМВ и ВЭБ у реципиентов почечного трансплантата начиная с 4-го месяца до 1 года, а реактивация ВГЧ-6 начиная с 4-го месяца вовсе не наблюдалась.

При сочетанной вирусной инфекции механизм взаимного влияния ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6 до конца неясен. С одной стороны, тропизм вирусов, а следовательно, и клетки-мишени у этих вирусов отличаются: ЦМВ пантропен и способен поражать практически все ядросодержащие клетки, а следовательно, и системы организма, ВЭБ преимущественно размножается в CD21-позитивных лимфоцитах, а ВГЧ-6 – преимущественно в Т-лимфоцитах. В нашем исследовании у некоторых реципиентов обнаруживалась высокая вирусная нагрузка одного или одновременно двух вирусов (ЦМВ и ДНК ВЭБ или ВЭБ и ВГЧ-6), что сопровождалось дисфункцией трансплантата. В то же время на фоне низкой концентрации ДНК вируса нарушения функции трансплантата не отмечалось. Но на фоне такой низкой вирусной нагрузки нескольких вирусов в более поздние сроки наблюдалось либо повышение концентрации ДНК одного из вирусов и появление клинической симптоматики инфекции, либо присоединение бактериальной инфекции с тяжелыми клиническими проявлениями, влекущими за собой потерю трансплантата. Полученные данные указывают на синергизм одновременной репликации герпесвирусов на фоне иммуносупрессивной терапии, что требует дальнейшего изучения. Отмечено, что у реципиентов почечного трансплантата первоначально повышение концентрации ДНК вируса прежде всего выявляется в моче, что может быть начальным признаком активации вирусной инфекции, инфицирования трансплантата и развития дисфункции трансплантата.

Заключение

Повышение концентрации ДНК вирусов у реципиентов почечного трансплантата прежде всего выявляется в моче, что может быть начальным признаком активации вирусной инфекции, инфицирования трансплантата и развития его дисфункции. Нарушение функции трансплантата наблюдается при высокой концентрации ДНК одного или нескольких вирусов в случаях одновременной репликации ЦМВ и ВЭБ или ВЭБ и ВГЧ-6, что указывает на синергизм вирусов. При низкой концентрации ДНК вируса у реципиентов почечного трансплантата не наблюдаются клинические симптомы вирусной инфекции и признаки дисфункции почки, но низкая вирусная нагрузка может служить фоном для активации другой вирусной инфекции и присоединения бактериальной и грибковой инфекции. Следовательно, при низкой вирусной нагрузке следует проводить противовирусную терапию в профилактических дозах, а при высокой вирусной нагрузке оправданно назначение препаратов в лечебной дозе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВГЧ-6 – вирус герпеса человека 6-го типа
ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр
ТАП – трансплантация аллогенной почки

ХБПС5 – хроническая болезнь почек терминальной стадии
ЦМВ – цитомегаловирус
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Le Page AK, Mackie FE, McTaggart SJ, Kennedy SE. Cytomegalovirus & Epstein–Barr virus serostatus as a predictor of the long-term outcome of kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(12):813–9. DOI:10.1111/nep.12149
2. Babel N, Volk HD, Reinke P. BK polyomavirus infection and nephropathy: the virus – immune system interplay. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(7):399–406. DOI:10.1038/nrneph.2011.59
3. Egli A, Binggeli S, Bodaghi S. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):426. DOI:10.1093/ndt/gfm648
4. Petrarra MR, Giunco S, Serraino D, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: from epidemiology to pathogenesis-driven treatment. *Cancer Lett*. 2015;369(1):37–44. DOI:10.1016/j.canlet.2015.08.007
5. Инфекции в трансплантологии. Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь, 2010 [Infections in transplantation. Edited by SV Gautier. Moscow–Tver, 2010 (in Russian)].
6. Горайнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., и др. Влияние цитомегаловируса на результаты трансплантации почек. *Клин. медицина*. 2015;93(11):42–5 [Goryainov VA, Kaabak MM, Babenko NN, et al. Effect of cytomegalovirus on the outcome of renal transplantation. *Clinical medicine*. 2015;93(11):42–5 (in Russian)].
7. Nguyen JM, Daguin P, Hourmant M, et al. Mycophenolate mofetil does not modify the incidence of cytomegalovirus (CMV) disease after kidney transplantation but prevents CMV-induced chronic graft dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(8):1758–63. DOI:10.1681/ASN.V1281758
8. Guirado L, Rabella N, Díaz JM, et al. Prophylactic and pre-emptive therapy for cytomegalovirus infection in kidney transplant patients using oral valganciclovir. *Nefrología*. 2008;28(3):293–300.
9. Fehr T, Cippà PE, Mueller NJ. Cytomegalovirus post kidney transplantation: prophylaxis versus pre-emptive therapy? *Transpl Int*. 2015;28(12):1351–6. DOI:10.1111/tri.12629
10. Le J, Durand CM, Agha I, Brennan DC. Epstein–Barr virus and renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(1):55–60. DOI:10.1016/j.tre.2016.12.001
11. Ng SB, Khoury JD. Epstein–Barr virus in lymphoproliferative processes: an update for the diagnostic pathologist. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(1):40–55. DOI:10.1097/PAP.0b013e3181916029
12. Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wittenbrink N, et al. BKV, CMV, and EBV interactions and their effect on graft function one year post-renal transplantation: results from a large multi-centre Study. *EBioMedicine*. 2018;34:113–21. DOI:10.1016/j.ebiom
13. Meyer T, Scholz D, Warnecke G, et al. Importance of simultaneous active cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infection in renal transplantation. *Clin Diagn Virol*. 1996;6(2–3):79–91. DOI:10.1016/0928-0197(96)00230-9
14. Mañez R, Breinig MC, Linden P, et al. Posttransplant lymphoproliferative disease in primary Epstein–Barr virus infection after liver transplantation: the role of cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 1997;176(6):1462–7. DOI:10.1086/514142
15. Paulsen G, Cumagun P, Mixon E, et al. Cytomegalovirus and Epstein–Barr virus infections among pediatric kidney transplant recipients at a center using universal Valganciclovir Prophylaxis. *Pediatr Transplant*. 2019;23(3):e13382. DOI:10.1111/ptr.13382

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.08.2019



OMNIDOCTOR.RU

Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных описторхозом в зависимости от степени выраженности фиброза печени

В.В. Цуканов^{✉1}, Е.Г. Горчилова², О.А. Коленчукова¹, И.И. Гвоздев¹, А.А. Савченко¹, Э.В. Каспаров¹, А.В. Васютин¹, Ю.А. Тонких¹, А.Г. Борисов¹, О.С. Ржавичева²

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр”» Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск, Россия;

²ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Красноярск», Красноярск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить активность нейтрофильных гранулоцитов у больных описторхозом в зависимости от выраженности фиброза печени.

Материалы и методы. Всего обследованы 74 больных хроническим описторхозом (39 мужчин и 35 женщин, средний возраст 42,3 года) и 32 практически здоровых пациента (17 мужчин и 15 женщин, средний возраст 41,5 года) в возрасте от 24 до 60 лет. Диагностика описторхоза осуществлялась двумя методами: копроовоскопия и выявление яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом. Фиброз печени определялся методом эластометрии по шкале METAVIR у всех 74 больных описторхозом. Исследование функциональной активности нейтрофилов в крови проведено всем 74 больным описторхозом и 32 здоровым лицам из группы контроля методом хемилюминесцентного анализа с измерением интенсивности выработки активных форм кислорода в спонтанной и зимозаниндуцированной реакции в люцигенин- и люминолзависимых процессах.

Результаты. Фиброз печени F2 по METAVIR зарегистрирован у 20,3% обследованных лиц, фиброз печени F3–F4 по METAVIR определялся у 17,6% больных описторхозом. У больных описторхозом с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR регистрировалось значительное снижение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в сравнении с лицами с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR, о чем свидетельствовало значительное снижение максимальной интенсивности выработки активных форм кислорода ($I_{\max}$) и площади под кривой (S) хемилюминесценции в люцигенин- и люминолзависимых процессах как в спонтанной реакции, так и в индуцированной зимозаном реакции. Заключение. Полученные результаты дают новую информацию для объяснения механизмов развития фиброза печени у больных описторхозом и создают перспективы для развития диагностических и лечебно-профилактических технологий.

Ключевые слова: описторхоз, фиброз печени, нейтрофилы, функциональная активность

Для цитирования: Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Коленчукова О.А., Гвоздев И.И., Савченко А.А., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.А., Борисов А.Г., Ржавичева О.С. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у больных описторхозом в зависимости от степени выраженности фиброза печени. Терапевтический архив. 2021;93(11):1271–1277. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201165

Информация об авторах / Information about the authors

✉Цуканов Владислав Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. клиническим отд-нием патологии пищеварительной системы взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ. Тел.: +7(391)256-81-71; e-mail: gastro@impn.ru; ORCID: 0000-0002-9980-2294

Горчилова Екатерина Германовна – врач-гастроэнтеролог гастро-энтерологического отд-ния ЧУЗ «КБ “РЖД-Медицина” города Красноярск»

Коленчукова Оксана Александровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ. ORCID: 0000-0001-9552-447X

Гвоздев Иван Игоревич – мл. науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ. ORCID: 0000-0002-1041-9871

Савченко Андрей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ. ORCID: 0000-0001-5829-672X

Каспаров Эдуард Вильямович – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ медицинских проблем Севера, зам. дир. по научно-организационной работе ФГБНУ ФИЦ КНЦ. ORCID: 0000-0002-5988-1688

Васютин Александр Викторович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинического отд-ния патологии пищеварительной системы взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ. ORCID: 0000-0002-6481-3196

Тонких Юлия Леонгардовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отд-ния патологии пищеварительной системы взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ. ORCID: 0000-0001-7518-1895

✉Vladislav V. Tsukanov. E-mail: gastro@impn.ru; ORCID: 0000-0002-9980-2294

Ekaterina G. Gorchilova

Oksana A. Kolenchukova. ORCID: 0000-0001-9552-447X

Ivan I. Gvozdev. ORCID: 0000-0002-1041-9871

Andrei A. Savchenko. ORCID: 0000-0001-5829-672X

Eduard V. Kasparov. ORCID: 0000-0002-5988-1688

Aleksandr V. Vasyutin. ORCID: 0000-0002-6481-3196

Julia L. Tonkikh. ORCID: 0000-0001-7518-1895

Functional activity of blood neutrophilic granulocytes in patients with opisthorchiasis, depending on the severity of liver fibrosis

Vladislav V. Tsukanov^{✉1}, Ekaterina G. Gorchilova², Oksana A. Kolenchukova¹, Ivan I. Gvozdev¹, Andrei A. Savchenko¹, Eduard V. Kasparov¹, Aleksandr V. Vasyutin¹, Juliia L. Tonkikh¹, Aleksandr G. Borisov¹, Olga S. Rzhavicheva²

¹Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center", Krasnoyarsk, Russia;

²Clinical hospital "RZD-Medicine" of the city of Krasnoyarsk, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Aim. To study the activity of neutrophilic granulocytes in patients with opisthorchiasis, depending on the severity of liver fibrosis.

Materials and methods. A total of 74 patients with chronic opisthorchiasis (39 men and 35 women, average age 42.3 years) and 32 practically healthy patients (17 men and 15 women, average age 41.5 years) aged 24 to 60 years were examined. Diagnosis of opisthorchiasis was carried out by two methods: coproscopy and identification of eggs or bodies of adult parasites in duodenal content. Liver fibrosis was determined by the method of elastometry according to the METAVIR scale in all 74 patients with opisthorchiasis. The study of the functional activity of neutrophils in the blood was performed to all 74 patients with opisthorchiasis and 32 healthy individuals from the control group by chemiluminescent analysis with measurement of the reactive oxygen species (ROS) production intensity in a spontaneous and zymosan-induced reaction in lucigenin and luminol-dependent processes.

Results. Liver fibrosis F2 by METAVIR was registered in 20.3% of the examined individuals, liver fibrosis F3–F4 by METAVIR was detected in 17.6% of patients with opisthorchiasis. In patients with opisthorchiasis with liver fibrosis F3–F4 by METAVIR, a significant decrease in the functional activity of neutrophilic granulocytes was registered in comparison with individuals with liver fibrosis F0–F1 by METAVIR, as evidenced by a significant decrease in the maximum intensity of ROS production (Imax) and the area under the curve (S) chemiluminescence in lucigenin and luminol-dependent processes both in the spontaneous and zymosan-induced reaction.

Conclusion. These results provide new information to explain the mechanisms of liver fibrosis in patients opisthorchiasis and create opportunities for the development of diagnostics and preventive technologies.

Keywords: opisthorchiasis, liver fibrosis, neutrophils, functional activity

For citation: Tsukanov VV, Gorchilova EG, Kolenchukova OA, Gvozdev II, Savchenko AA, Kasparov EV, Vasyutin AV, Tonkikh JuL, Borisov AG, Rzhavicheva OS. Functional activity of blood neutrophilic granulocytes in patients with opisthorchiasis, depending on the severity of liver fibrosis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1271–1277. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201165

Введение

Фиброз печени является общим патологическим ответом на хроническое воспаление печени, которое может быть вызвано различными этиологическими агентами [1]. Патогенез фиброза печени является сложным процессом, который возникает вследствие множественных взаимодействий между экстрацеллюлярным матриксом, звездчатыми клетками, эндотелиальными клетками и иммунной системой [2]. Иннатная иммунная система является 1-й линией защиты против повреждающих факторов, вызывающих воспаление печени. В печени иннатную иммунную систему образует комплекс NK-клеток (натуральных киллеров), дендритных клеток, нейтрофилов, эозинофилов. Нейтрофилы играют особенно важную роль в защите печени от различных инфекций [3]. Помимо своей способности лизировать патогены нейтрофилы обладают высоким потенциалом регулирования иммунного ответа [4]. В этой связи изучение активности нейтрофильных гранулоцитов у больных описторхозом в зависимости от выраженности фиброза печени представляется безусловно перспективным.

Другой аспект актуальности заключается в широкой распространенности различных видов трематод, являющихся возбудителями описторхоза у человека. *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* вызывают патологию у 45 млн

человек в странах Южной, Юго-Восточной и Восточной Азии [5]. В России инвазия *Opisthorchis felineus* определяется в эндемичных очагах у 10–15% населения [6]. В этой связи Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла резолюцию WHO 54.19, включающую Рамочную программу контроля и профилактики геогельминтозов в Европейском регионе ВОЗ на 2016–2020 гг., которая содержит призыв к наращиванию усилий по контролю и элиминации геогельминтозов.

Цель исследования – изучить активность нейтрофильных гранулоцитов у больных описторхозом в зависимости от выраженности фиброза печени.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе терапевтического отделения клиники ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС и гастроэнтерологического отделения ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Красноярск». Всего обследованы 74 больных хроническим описторхозом (39 мужчин и 35 женщин, средний возраст 42,3 года) и 32 практически здоровых пациента (17 мужчин и 15 женщин, средний возраст 41,5 года) в возрасте от 24 до 60 лет.

Для диагностики описторхоза использовались эпидемиологические, паразитологические, иммунологические

Информация об авторах / Information about the authors

Борисов Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФГБНУ ФИЦ КНЦ. ORCID: 0000-0002-9026-2615

Ржавичева Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отд-нием ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Красноярск»

Aleksandr G. Borisov. ORCID: 0000-0002-9026-2615

Olga S. Rzhavicheva

Таблица 1. Характеристики функциональной активности нейтрофилов в люминолзависимом процессе у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами**Table 1. Characteristics of neutrophil functional activity in the luminol-dependent process in patients with opisthorchiasis in comparison with healthy individuals**

Показатель		Пациенты с описторхозом (n=74)	Здоровые лица (n=32)	p
		Me	Me	
		(Q ₂₅ –Q ₇₅)	(Q ₂₅ –Q ₇₅)	
Спонтанная реакция	Время выхода на максимум хемилюминесценции, с (Tmax)	1395 (255–2399)	968 (422–1846)	0,5
	Максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, о.е. (Imax)	12 495 (7246–21 722)	29 535 (21 513–59 322)	<0,001
	Площадь под кривой хемилюминесценции, ×10 ³ о.е. (S)	44 020 (22 510–74 610)	87 970 (64 189–207 122)	<0,001
Зимозан-индуцированная реакция	Время выхода на максимум хемилюминесценции, с (Tmax)	1121 (627–1822)	972 (677–1132)	0,7
	Максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, о.е. (Imax)	38 612 (17 673–72 755)	184 438 (89 636–236 610)	<0,001
	Площадь под кривой хемилюминесценции, ×10 ³ о.е. (S)	127 400 (44 320–198 700)	439 016 (259 634–643 438)	<0,001
ИА фагоцитоза		2,64 (1,72–3,79)	3,68 (2,16–4,98)	0,2

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: достоверность различий показателей определена с помощью критерия Манна–Уитни; о.е. – относительные единицы.

Таблица 2. Характеристики функциональной активности нейтрофилов в люцигенинзависимом процессе у пациентов с описторхозом в сравнении со здоровыми лицами**Table 2. Characteristics of neutrophil functional activity in the lucigenin-dependent process in patients with opisthorchiasis in comparison with healthy individuals**

Показатель		Пациенты с описторхозом (n=74)	Здоровые лица (n=32)	p
		Me	Me	
		(Q ₂₅ –Q ₇₅)	(Q ₂₅ –Q ₇₅)	
Спонтанная реакция	Время выхода на максимум хемилюминесценции, с (Tmax)	1665 (1010–2363)	1279 (934–1836)	0,5
	Максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, о.е. (Imax)	2837 (1198–5408)	13 538 (6113–23 063)	<0,001
	Площадь под кривой хемилюминесценции, ×10 ³ о.е. (S)	8716 (3898–18 800)	42 524 (23 651–88 288)	<0,001
Зимозан-индуцированная реакция	Время выхода на максимум хемилюминесценции, с (Tmax)	1288 (984–1538)	1164 (897–1495)	0,8
	Максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, о.е. (Imax)	4671 (2617–7095)	18 518 (10 963–45 006)	<0,001
	Площадь под кривой хемилюминесценции, ×10 ³ о.е. (S)	13 665 (7170–21 290)	65 540 (34 814–162 326)	<0,001
ИА фагоцитоза		1,72 (0,86–2,80)	1,46 (0,95–2,28)	0,6

Таблица 3. Характеристики функциональной активности нейтрофилов в люминолзависимом процессе у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени**Table 3. Characteristics of neutrophil functional activity in the luminol-dependent process in patients with opisthorchiasis depending on the degree of liver fibrosis**

Показатель		Пациенты с описторхозом и фиброзом F0–F1 по METAVIR (n=46)	Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR (n=15)	Пациенты с описторхозом и фиброзом F3–F4 по METAVIR (n=13)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
		<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Me</i>			
		(Q ₂₅ –Q ₇₅)	(Q ₂₅ –Q ₇₅)	(Q ₂₅ –Q ₇₅)			
Спонтанная реакция	Время выхода на максимум хемилюминес- ценции, с (Tmax)	1214 (257–2067)	1026 (252–1988)	2168 (686–2907)	0,7	0,01	0,02
	Максимальное значение интен- сивности хеми- люминесценции, о.е. (Imax)	17 156 (8156–27 836)	10 867 (6384–21 541)	9648 (3447–17 115)	0,2	0,6	0,01
	Площадь под кривой хеми- люминесценции, ×10 ³ о.е. (S)	46 345 (28 564–73 932)	29 407 (21 653–53 579)	18 381 (9866–44 583)	0,1	0,08	0,006
Зимозан- индуцированная реакция	Время выхода на максимум хемилюминесцен- ции, с (Tmax)	1142 (663–1636)	1112 (721–1507)	1191 (658–1785)	0,9	0,8	0,9
	Максимальное значение интен- сивности хемилю- минесценции, о.е. (Imax)	36 278 (19 689–56 702)	79 853 (39 404–112 389)	10 233 (1374–41 587)	0,01	0,005	0,01
	Площадь под кривой хеми- люминесценции, ×10 ³ о.е. (S)	120 300 (75 450–194 000)	227 400 (124 400–373 100)	32 665 (1948–134 400)	0,02	0,008	0,03
ИА фагоцитоза		2,64 (1,99–3,11)	6,50 (4,82–7,78)	1,77 (1,34–2,17)	<0,001	<0,001	0,002

и клинико-инструментальные методы. Клиническая симптоматика и анамнестические сведения изучались с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих международных классификаций.

Основными методами лабораторной диагностики являлись паразитологические исследования с определением яиц или тел взрослых паразитов в дуоденальном содержимом и/или в кале, которые применялись у всех 74 пациентов. Также всем 74 больным описторхозом и 32 лицам из контрольной группы определялись антитела к описторхисам.

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы и фиброгастроскопию.

Фиброз печени изучался у всех 74 пациентов с описторхозом методом эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Производилось графическое изображение движения сдвиговой волны и количественная оценка эластичности обследуемого участка ткани в кПа.

Оценка фиброза проводилась по шкале METAVIR [7]. Выделялось 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 – фиброз отсутствует (5,8 кПа); F1 – (5,9–7,2 кПа), что соответствует портальному и перипортальному фиброзу без септ; F2 – (7,3–9,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу с единичными септами; F3 – (9,6–12,5 кПа) – портальному и перипортальному фиброзу со множественными септами – (мостовидными) с порто-портальными и портоцентрными септами; F4 – цирроз (12,6 кПа).

Группа контроля набиралась из здоровых лиц, которые во время профилактического осмотра не предъявляли гастроэнтерологических жалоб, не имели выраженных хронических заболеваний различных органов и систем, характеризовались нормальными показателями клинического и биохимического анализов крови, отсутствием маркеров к вирусным гепатитам и антител к описторхисам и отрицали в анамнезе сведения о злоупотреблении алкоголем.

Таблица 4. Характеристики функциональной активности нейтрофилов в люцигенинзависимом процессе у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени**Table 4. Characteristics of neutrophil functional activity in the lucigenin-dependent process in patients with opisthorchiasis depending on the degree of liver fibrosis**

Показатель		Пациенты с описторхозом и фиброзом F0–F1 по METAVIR (n=36)	Пациенты с описторхозом и фиброзом F2 по METAVIR (n=12)	Пациенты с описторхозом и фиброзом F3–F4 по METAVIR (n=10)	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
		<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Me</i>			
		(Q ₂₅ –Q ₇₅)	(Q ₂₅ –Q ₇₅)	(Q ₂₅ –Q ₇₅)			
Спонтанная реакция	Время выхода на максимум хемилюминесцен- ции, с (Tmax)	1510 (887–2205)	1907 (1396–2479)	2124 (1274–2892)	0,3	0,7	0,2
	Максимальное значение интен- сивности хемилю- минесценции, о.е. (Imax)	3554 (1405–5467)	3889 (1436–6482)	1587 (518–3034)	0,8	0,04	0,05
	Площадь под кривой хемилю- минесценции, ×10 ³ о.е. (S)	9104 (3252–19 290)	10 670 (4481–21 270)	3590 (1679–9480)	0,8	0,01	0,02
Зимозан- индуцированная реакция	Время выхода на максимум хемилюминесцен- ции, с (Tmax)	1320 (967–1538)	1275 (1163–1345)	1348 (968–2180)	0,8	0,5	0,8
	Максимальное значение интен- сивности хемилю- минесценции, о.е. (Imax)	5181 (2617–7830)	3944 (3262–4875)	2195 (487–8862)	0,6	0,1	0,03
	Площадь под кривой хемилю- минесценции, ×10 ³ о.е. (S)	15 695 (7170–21 840)	10 370 (8516–13 690)	6032 (1554–16 210)	0,3	0,7	0,02
ИА фагоцитоза		1,72 (1,01–2,69)	1,05 (0,72–2,13)	1,68 (0,94–2,83)	0,1	0,1	0,9

Исследование функциональной активности нейтрофилов в крови проведено всем 74 больным описторхозом и 32 здоровым лицам из группы контроля. Хемилюминесцентный анализ применялся для изучения интенсивности выработки активных форм кислорода (АФК) в культуре нейтрофильных гранулоцитов крови, в том числе в ответ на внешний стимул (зимозан). Определялась активность люцигенин- и люминолзависимой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Первичные АФК (супероксидный анион) исследовались с помощью активатора люцигенина и вторичные АФК (H₂O₂, ·OH, HClO) – с помощью люминола. По спонтанной хемилюминесцентной реакции изучали базовый уровень функциональной активности нейтрофилов, при стимуляции зимозаном определяли резервные возможности клеток. Хемилюминесцентная активность оценивалась в течение 90 мин на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе CL3606 (Россия). Определяли следующие характеристики функциональной активности клеток: время

выхода на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax) и площадь под кривой (S) хемилюминесценции. Вычисляли индекс активации (ИА) фагоцитоза путем отношения S в зимозаниндуцированной реакции к S в спонтанной реакции.

Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол №4 от 02.08.2019). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для количественных показателей описание выборок производили с помощью подсчета медианы (*Me*) и интерквартильного размаха в виде 1 и 3-го квартилей (C₂₅ и C₇₅).

Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовался критерий χ^2 . Для оценки факторов риска применялось вычисление отношения шансов и доверительного интервала для отношения шансов. Достоверным считается уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Фиброз печени F2 по METAVIR зарегистрирован у 20,3% обследованных лиц, фиброз печени F3–F4 по METAVIR определялся у 17,6% больных описторхозом. Полученные факты указывают на то, что описторхоз является предиктором выраженного фиброза печени и его следует относить к факторам риска канцерогенеза.

Следует заметить, что Международное агентство по исследованию рака с 1994 г. отнесло *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis viverrini* к 1-й группе канцерогенов [8]. В России встречается преимущественно *Opisthorchis felinus* [9]. Работ по изучению канцерогенности для *Opisthorchis felinus* недостаточно, что, по-видимому, связано с меньшей его распространенностью за рубежом, однако российские ученые подтверждают высокую вероятность промотерной роли этого паразита в канцерогенезе [10]. Следует подчеркнуть, что мы впервые продемонстрировали значительную долю определения выраженного фиброза печени у больных с инвазией *Opisthorchis felinus*.

Мы исследовали выработку АФК методом хемилюминесцентного анализа, характеризующего функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов. Определяли спонтанную выработку АФК фагоцитами, а также применяли их стимулирование зимозаном для оценки их способности отвечать на дополнительную антигенную нагрузку. Люминолзависимая реакция определяет продукцию всего пула АФК. Люцигенинзависимый процесс позволяет изучить продукцию супероксид-анион радикала ферментом НАДФН-оксидазой на внешней мембране нейтрофильных гранулоцитов. Фермент НАДФН-оксидаза способствует выработке супероксид-анион радикала на стадии киллинга в процессе фагоцитоза нейтрофилами.

У больных описторхозом регистрировалось значительное снижение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в сравнении со здоровыми лицами, о чем свидетельствовало значительное снижение максимальной интенсивности выработки АФК (Imax) и площади под кривой (S) хемилюминесценции в люминолзависимом процессе как в спонтанной, так и в индуцированной зимозаном реакции (табл. 1). Аналогичные закономерности зарегистрированы при исследовании функции нейтрофилов в люцигенинзависимом процессе (табл. 2).

При изучении функциональной активности нейтрофилов крови в люминолзависимом процессе у пациентов с описторхозом в зависимости от степени фиброза печени мы обнаружили следующие закономерности. В спонтанной реакции у пациентов с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR Imax и S ниже, а Tmax больше, чем у лиц с фи-

брозом печени F0–F1 по METAVIR. В зимозаниндуцированной реакции Imax и S у больных описторхозом с фиброзом F2 достоверно выше, чем у пациентов с F0–F1 и F3–F4. При этом данные показатели ниже в группе F3–F4, в сравнении с группой F0–F1. В итоге ИА у пациентов с фиброзом печени степени F2 значительно повышен, а в группе F3–F4 снижен в сравнении с группой F0–F1 (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с умеренным фиброзом отмечается повышенная реакция нейтрофилов на антигенную нагрузку, а прогрессирование фиброза в степень F3–F4 приводит к значительному снижению ответа нейтрофилов на дополнительный антиген.

В люцигенинзависимом процессе функциональная активность нейтрофилов крови значительно снижалась у больных описторхозом с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0–F1 и F2 по METAVIR в спонтанной реакции, о чем свидетельствовало значительное снижение Imax и S. В зимозаниндуцированной реакции Imax и S снижены у пациентов с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в сравнении с лицами с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR (табл. 4).

Роль нейтрофилов в развитии фиброза и цирроза печени активно изучается в последние годы. В систематическом обзоре группа исследователей показала прогностическую ценность отношения количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов крови у больных циррозом печени [11]. В других исследованиях отношение нейтрофилов к лимфоцитам крови ассоциировано с неблагоприятным исходом у пациентов с циррозом печени [12, 13]. Известно, что некоторые субпопуляции нейтрофилов способны ингибировать Т-клеточный ответ [4]. Показано, что нейтрофилы могут играть роль в регулировании активности НК-клеток [14]. В свою очередь, НК-клетки индуцируют апоптоз звездчатых клеток и тормозят развитие фиброза печени [15, 16]. В этой связи возник термин «дефект функциональной активности нейтрофилов», исследование которого может дать новые результаты [17].

Заключение

Мы обнаружили, что выраженный фиброз печени наблюдается у значительной доли больных описторхозом. Хемилюминесцентный анализ продемонстрировал значительное снижение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в крови у больных описторхозом в сравнении со здоровыми лицами, а также у больных описторхозом с выраженным фиброзом печени в сравнении с пациентами с описторхозом с минимальным фиброзом печени. Полученные результаты дают новую информацию для объяснения механизмов развития фиброза печени у больных описторхозом и создают перспективы для развития диагностических и лечебно-профилактических технологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АФК – активные формы кислорода

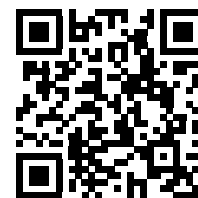
ИА – индекс активации

НАДФН-оксидаза – никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol*. 2013;3(4):1473-92. DOI:10.1002/cphy.c120035
2. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: an update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7260-76. DOI:10.3748/wjg.v20.i23.7260
3. Xu R, Huang H, Zhang Z, Wang FS. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2014;11(3):224-31. DOI:10.1038/cmi.2014.2
4. Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J Clin Invest*. 2012;122(1):327-36. DOI:10.1172/JCI57990
5. Prueksapanich P, Piyachaturawat P, Aumpansub P, et al. Liver fluke-associated biliary tract cancer. *Gut Liver*. 2018;12(3):236-45. DOI:10.5009/gnl17102
6. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Гилюк А.В., и др. Диагностика, клиника и лечение описторхоза. *Доктор.Ру*. 2019;(8):49-53 [Tsukanov VV, Tonkikh YL, Gilyuk AV, et al. Diagnostika, klinika i lechenie opistorkhoza. *Doctor.Ru*. 2019;(8):49-53 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-163-8-49-53
7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32. DOI:10.1016/s0140-6736(96)07642-8
8. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-2. DOI:10.1016/s1470-2045(09)70096-8
9. Цуканов В.В., Горчилова Е.Г., Васютин А.В., и др. Современные принципы ведения больных с описторхозом. *Врач*. 2019;30(12):25-8 [Tsukanov VV, Gorchilova EG, Vasyutin AV, et al. Sovremennyye printsipy vedeniya bol'nykh s opistorkhozom. *Vrach*. 2019;30(12):25-8 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2019-12-07
10. Максимова Г.А., Жукова Н.А., Кашина Е.В., и др. Роль *Opisthorchis felinus* в индукции рака желчных протоков. *Паразитология*. 2015;49(1):3-11 [Maksimova GA, Zhukova NA, Kashina EV, et al. Rol' *Opisthorchis felinus* v induktsii raka zhelchnykh protokov. *Parazitologiya*. 2015;49(1):3-11 (in Russian)].
11. Peng Y, Li Y, He Y, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):503-13. DOI:10.1080/17474124.2018.1463158
12. Rice J, Dodge JL, Bambha KM, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associates independently with mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(11):1786-91. DOI:10.1016/j.cgh.2018.04.045
13. Bakshi SS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):799. DOI:10.1016/j.cgh.2018.09.009
14. Jaeger BN, Donadieu J, Cognet C, et al. Neutrophil depletion impairs natural killer cell maturation, function, and homeostasis. *J Exp Med*. 2012;209(3):565-80. DOI:10.1084/jem.20111908
15. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, et al. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology*. 2006;130(2):435-52. DOI:10.1053/j.gastro.2005.10.055
16. Melhem A, Muhanna N, Bishara A, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. *J Hepatol*. 2006;45(1):60-71. DOI:10.1016/j.jhep.2005.12.025
17. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;55(3):574-81. DOI:10.1016/j.jhep.2010.11.034

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2020



OMNIDOCTOR.RU

Энцефалиты неясной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией: клиническая и патологоанатомическая расшифровка

С.Л. Вознесенский^{✉1}, В.И. Шахгильдян², Е.В. Петрова³, Г.М. Кожевникова¹, Т.Н. Ермак², О.А. Тишкевич³, Е.С. Самоделкина³, З.А. Соболева³, К.Ч. Емероле¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. У больных ВИЧ-инфекцией наиболее сложным для этиологической расшифровки является поражение центральной нервной системы (ЦНС).

Цель. Установление природы и характера поражения ЦНС по данным патологоанатомического исследования умерших больных ВИЧ-инфекцией с прижизненным диагнозом «энцефалит неясной этиологии».

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-лабораторных показателей 225 больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в 2018 г. в отделение интенсивной терапии ИКБ №2 с диагнозом «энцефалит неуточненной этиологии, осложненный отеком головного мозга» (ГМ). Умерли 183 (67,9%) пациента. Патологоанатомическое исследование проведено у 43 (23,5%) больных.

Результаты. Поражение ЦНС имело место у 58,8% больных отделения интенсивной терапии. Прижизненно диагностировали: токсоплазмоз – в 12,1% случаев, ВИЧ-энцефалит – 6,6%, лимфому ЦНС – 5,1%, криптококковый менингоэнцефалит – 3,6%, цитомегаловирусную инфекцию – 3,0%, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию – в 2,1% случаев. У 225 (68% имевших поражение ЦНС) пациентов причина патологии осталась неустановленной. Антиретровирусную терапию большинство больных не получали. Посмертно этиология заболевания определена в 67,4% случаев (29 человек), в частности: ВИЧ-энцефалит – в 34,5% случаев, токсоплазмоз – 10,3%, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия – 3,4%. В 20,7% случаев природа поражения ГМ осталась не установленной даже на аутопсии. В 8 (27,6%) случаях – диагностирован продуктивный лептоменингит, свидетельствующий о длительности воспалительного процесса. У 48,1% больных с подострыми и продуктивными изменениями в ГМ догоспитальный период был более 30 дней в отличие от 11,1% пациентов с острыми патологическими процессами в ЦНС ($p < 0,05$). У 14 (32,6%) больных на аутопсии не отмечено воспалительных изменений в ГМ, но в 93,3% случаев имел место отек ГМ, в 60% – геморрагический синдром.

Заключение. Ретроспективное точное установление этиологии поражения ЦНС с оценкой прижизненных характеристик патологического процесса играет существенную роль в дальнейшем формировании диагностических подходов при развитии поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: энцефалит неясной этиологии, ВИЧ-инфекция, аутопсия

Для цитирования: Вознесенский С.Л., Шахгильдян В.И., Петрова Е.В., Кожевникова Г.М., Ермак Т.Н., Тишкевич О.А., Самоделкина Е.С., Соболева З.А., Емероле К.Ч. Энцефалиты неясной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией: клиническая и патологоанатомическая расшифровка. Терапевтический архив. 2021;93(11):1278–1282. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201197

Информация об авторах / Information about the authors

✉Вознесенский Сергей Леонидович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. Тел.: +7(926)213-73-80; e-mail: voznensenskiy_sl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5669-1910

Шахгильдян Василий Иосифович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. СНИО ЭП СПИД ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0002-8686-0487

Петрова Елена Викторовна – зав. отд-нием интенсивной терапии для больных ВИЧ-инфекцией ГБУЗ ИКБ №2. ORCID: 0000-0002-6896-6851

Кожевникова Галина Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-2758-9313

Ермак Татьяна Никифоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. СНИО ЭП СПИД ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-9490-7129

Тишкевич Олег Александрович – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния ГБУЗ ИКБ №2. ORCID: 0000-0002-0789-7709

Самоделкина Елена Сергеевна – врач-инфекционист отд-ния интенсивной терапии для больных ВИЧ-инфекцией ГБУЗ ИКБ №2. ORCID: 0000-0002-0533-9412

Соболева Зинаида Александровна – врач-инфекционист отд-ния интенсивной терапии для больных ВИЧ-инфекцией ГБУЗ ИКБ №2. ORCID: 0000-0003-3204-9143

Емероле Карл Чуквуемека – канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-0636-2710

✉Sergey L. Voznesenskiy. E-mail: voznensenskiy_sl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5669-1910

Vasily I. Shakhgildyan. ORCID: 0000-0002-8686-0487

Elena V. Petrova. ORCID: 0000-0002-6896-6851

Galina M. Kozhevnikova. ORCID: 0000-0003-2758-9313

Tatiana N. Ermak. ORCID: 0000-0001-9490-7129

Oleg A. Tichkevich. ORCID: 0000-0002-0789-7709

Elena S. Samotolkina. ORCID: 0000-0002-0533-9412

Zinaida A. Soboleva. ORCID: 0000-0003-3204-9143

Karl C. Emerole. ORCID: 0000-0002-0636-2710

Unspecified encephalitis in HIV-infected patients: clinical and postmortem evaluation

Sergey L. Voznesenskiy^{✉1}, Vasilii I. Sakhgildyan², Elena V. Petrova³, Galina M. Kozhevnikova¹, Tatiana N. Ermak², Oleg A. Tishkevich³, Elena S. Samotolkina³, Zinaida A. Soboleva³, Karl C. Emerole¹

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Infectious Clinical Hospital №2, Moscow, Russia

Abstract

Background. The search for an aetiology of central nervous system (CNS) lesions in HIV patients can be extremely challenging.

Aim. To establish the nature and character of CNS lesion according to the data of pathological examination of deceased HIV-patients who had an antemortem clinical diagnosis of unspecified encephalitis.

Materials and methods. We analysed clinical and laboratory data of 225 HIV-patients admitted to the ICU at the Infectious Clinical Hospital №2 (Moscow, 2018). The principal diagnosis was unspecified encephalitis characterized by cerebral oedema. Had died 183 (67.9%) patients. We conducted pathological examination in 43 (23.5%).

Results. CNS lesions occurred in 331 patients (58.8% of 563 ICU). The antemortem diagnosis established were as follows: 12.1% – toxoplasmosis; 6.6% – HIV-encephalitis; 5.1% – CNS lymphoma; 3.6% – cryptococcal meningoencephalitis; 3.0% – cytomegaloviral diseases; 2.1% – progressive multifocal leukoencephalopathy. The cause of the pathology remained unidentified in 225 patients (68% with CNS lesions). Majority of patients were ART-naïve. Post-mortem verification was conducted in 29 (67.4%) deceased patients, of which HIV-encephalitis – 34.5%, toxoplasmosis – 10.3%, progressive multifocal leukoencephalopathy – 3.4%. The nature of brain damage in the remaining 20.7% cases was not established even after post-mortem investigation. Productive lepto-meningitis – 8 (27.6%), indicating a prolonged duration of the inflammatory process. In the brain 48.1% patients with subacute and productive changes, had a pre-hospital time of more than 30 days, in contrast to 11.1% of patients who had acute pathological processes in the CNS ($p < 0.05$). Autopsy didn't reveal any inflammatory changes in the brain in 14 (32.6%) patients, though cerebral oedema – 93.3%, haemorrhagic syndrome – 60% cases.

Conclusion. Accurate retrospective identification of the aetiology of CNS lesions combined with assessing in vivo characterisation of the pathological process plays an essential role in subsequent formation of diagnostic approaches in pathologies of the CNS in HIV-patients.

Keywords: encephalitis of unknown origin, HIV-infection, autopsy

For citation: Voznesenskiy SL, Sakhgildyan VI, Petrova EV, Kozhevnikova GM, Ermak TN, Tishkevich OA, Samotolkina ES, Soboleva ZA, Emerole KC. Unspecified encephalitis in HIV-infected patients: clinical and postmortem evaluation. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1278–1282. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201197

Введение

У больных ВИЧ-инфекцией одним из частых и наиболее сложных для этиологической расшифровки состояний является поражение центральной нервной системы (ЦНС). По данным научной литературы, до 90% умерших больных имеют разной степени выраженности патологические изменения в головном мозге (ГМ) [1–3]. Ведущей причиной неврологической патологии у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является церебральный токсоплазмоз, имеющий место в 30–35% случаев поражения ЦНС. Высока частота туберкулезного менингита (15–18%). Увеличивается доля ВИЧ-энцефалита, прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ); сохраняют свое значение цитомегаловирусный энцефаловентрикулит, криптококковый менингит, лимфомы ГМ, вторичные бактериальные энцефалиты, менингоэнцефалит сифилитической природы [4, 5].

Опубликованы исследования, демонстрирующие сохранение значительного количества ВИЧ-инфицированных лиц, имеющих нейрокognитивные нарушения различной выраженности, несмотря на проводимую антиретровирусную терапию (АРТ) [2, 3, 6, 7]. По данным A. Silva и соавт. (2012 г.), доля больных ВИЧ-энцефалитом составила 11,1% среди больных на стадии СПИДа на фоне АРТ [7].

Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией остается высокая доля энцефалитов или менингоэнцефалитов неясной этиологии. Данный факт может быть объясним невозможностью проведения в ряде случаев необходимых инструментальных и лабораторных методов исследования, прежде всего магнитно-резонансной томографии ГМ с контрастированием и исследованием спинномозговой жидкости (СМЖ) на наличие ДНК возбудителей вторичных заболеваний. В результате нередко звучат такие диагнозы, как «СПИД-деменция», «энцефалопатия», «энцефалит неясной этиологии» [8]. С другой стороны, даже при про-

ведении комплексного инструментально-лабораторного обследования нередко природа поражения ГМ остается неустановленной.

Патоморфологические изменения в ГМ могут быть представлены воспалительной периваскулярной инфильтрацией, пролиферацией клеток сосудистой стенки, очагами некрозов, дегенеративными изменениями белого вещества и очаговой демиелинизацией. Поражение ГМ и мозговых оболочек может быть проявлением вторичных нейроинфекций, а также ВИЧ-энцефалита или неопластических процессов, нарушения мозгового кровообращения [9, 10].

Материалы и методы

Для расшифровки этиопатогенетических процессов, происходящих в ЦНС, у больных ВИЧ-инфекцией проведен анализ клинико-лабораторных показателей 225 пациентов с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в 2018 г. в отделении интенсивной терапии (ОИТ) Инфекционной клинической больницы №2 с диагнозом «энцефалит неуточненной этиологии, осложненный отеком ГМ» (ОГМ). Диагноз выставляли на основании клинической картины (интоксикационный синдром, общемозговой синдром, очаговая симптоматика), отрицательных результатов специфических методов лабораторной диагностики (бактериологических и молекулярно-биологических исследований СМЖ с использованием тест-систем методом полимеразной цепной реакции производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора) и результатов инструментальных методов исследования.

Умерли 183 пациента. Аутопсия проведена у 43 (23,5%) из них. Критериями патологоанатомического диагноза поражения ЦНС определенной этиологии служили наличие характерных макроскопических и гистологических признаков поражения вещества и оболочек ГМ в сочетании с результатами дополнительных исследований аутопсийных материалов [11].

Статистические методы

Полученные результаты свели в таблицы, рассчитали данные обобщающей статистики с использованием программы Excel. Для оценки статистической достоверности ($p < 0,05$) показателей применяли критерий χ^2 .

Результаты

Среди 563 больных ВИЧ-инфекцией, находившихся под наблюдением в ОИТ ИКБ №2 в 2018 г., поражение ЦНС той или иной природы имело место у 331 (58,8%) пациента. В структуре клинических диагнозов церебральный токсоплазмоз занимал лидирующую позицию (12,1% случаев), ВИЧ-энцефалит диагностировали у 6,6% больных, лимфому ЦНС – 5,1%, криптококковый менингоэнцефалит – 3,6%, цитомегаловирусная инфекция с поражением ЦНС – 3,0%, ПМЛ – у 2,1% пациентов.

У остальных 225 (68%) больных причина патологии осталась неустановленной. Из них у 109 (48,4%) человек присутствовала токсикометаболическая энцефалопатия, развившаяся как вследствие экзогенных, так и эндогенных причин. Гендерная характеристика 225 пациентов с энцефалитом неясной этиологии характеризовалась преобладанием мужчин – 156 (69,3%). Медиана возраста составила 39 лет. У всех больных диагностирована стадия вторичных заболеваний 4В (СПИД). Пациенты находились в тяжелом состоянии, уровень сознания характеризовался оглушением или сопором. Больные получали лечение согласно клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции в России [12].

Летальность у пациентов с поражением ЦНС неясной этиологии составила 81,3% (183 человека). Патологоанатомическое исследование проведено в 23,5% (43 больных) случаев. Большинство из них (76,7%) не получали АРТ, 11,7% находились на лечении до госпитализации, в 11,6% случаев терапию назначили в отделении.

Воспалительные изменения в ГМ подтвердили в 67,4% случаев. Этиология поражения ЦНС у больных с прижизненным диагнозом «энцефалит неясной этиологии» по данным аутопсии представлена в **табл. 1**. Наиболее частая причина энцефалита связана с ВИЧ. В 4 (13,7%) случаях имели место оппортунистические заболевания, не распознанные прижизненно. У одного пациента был вторичный гнойный менингит. У 6 (20,7%) больных природу поражения ГМ не удалось установить даже на аутопсии.

В 8 (27,6%) случаях посмертно диагностировали продуктивный (или адгезивный) лептоменингит (воспаление мягкой и паутинной мозговых оболочек), характеризующийся развитием обширных спаек и сращений мозговых оболочек, что может быть причиной отсутствия изменений при исследовании ликвора. Также данные изменения свидетельствуют о длительности воспалительного процесса. Суммируя все подострые и продуктивные изменения, можно предположить, что у 39,5% пациентов имело место продолжительное повреждающее воздействие на ЦНС, что подкрепляют данные по срокам догоспитального периода у больных ОИТ (**рис. 1**). Как видно на **рис. 1**, у пациентов с подострым и продуктивным поражением ЦНС короткий догоспитальный период заболевания встречался в 5 раз реже, чем при острых состояниях ($p < 0,05$).

У 14 (32,6%) умерших больных на аутопсии не отмечено воспалительных изменений как в веществе ГМ, так и в его оболочках, однако у 93,3% из них на секции обнаружили ОГМ, а у 60% определено наличие геморрагического синдрома (ГС). ОГМ может быть следствием генерализации острых инфекционных заболеваний, приводящих к де-

Таблица 1. Этиология поражения ЦНС

у ВИЧ-инфицированных больных с прижизненным диагнозом «энцефалит неясной этиологии» по данным аутопсии ($n=29$)

Table 1. Etiology of central nervous system (CNS) lesions in HIV-infected patients with an intravital diagnosis of "encephalitis of unknown etiology" according to autopsy data ($n=29$)

Патологическое состояние ЦНС	Абс.	%
Подострый ВИЧ-энцефалит	10	34,5
Токсоплазмоз ГМ	3	10,3
ПМЛ	1	3,4
Вторичный гнойный менингит	1	3,4
Продуктивный лептоменингит	8	27,6
Энцефалит неуточненный	4	13,8
Лейкоэнцефалопатия неуточненной этиологии	2	6,9

Таблица 2. Показатели СМЖ при различных патологических процессах, выявленных на аутопсии

Table 2. Cerebrospinal fluid parameters in various pathological processes identified at autopsy

Патологическое состояние	СМЖ		
	цитоз (кл/мкл), $M \pm m$	белок (г/л), $M \pm m$	глюкоза (ммоль/л), $M \pm m$
Энцефалиты с установленной этиологией	11,6 $\pm$ 8,8	1,0 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,3
Энцефалит неуточненный	6,2 $\pm$ 4,6	0,4 $\pm$ 0,1	3,0 $\pm$ 0,6
Без первичного поражения ЦНС	10,4 $\pm$ 8,2	1,0 $\pm$ 0,4	3,4 $\pm$ 0,5

компенсации сердечно-сосудистой, почечной и печеночной недостаточности, эндогенной интоксикации или нейротоксического эффекта лекарственных средств или употреблявшихся психоактивных препаратов [13, 14]. У 8 пациентов этой группы на аутопсии выявили фибринозно-гнойную пневмонию, осложнившуюся легочно-сердечной недостаточностью, отеком легких, ОГМ и ГС. Среди сочетанных состояний у 4 из этих больных пневмонией также имела место хроническая экзогенная интоксикация ввиду употребления психотропных препаратов и алкоголя, у 2 – цирроз печени как исход хронического гепатита С, у 1 – цитомегаловирусный аденолит. У 4 пациентов летальный исход был следствием генерализованного микобактериоза, осложнившегося отеком легких, ОГМ и ГС. В одном случае основным заболеванием являлся мелкоклеточный рак легкого с множественными метастазами, в том числе в надпочечник, с развитием ОГМ, из-за полиорганной недостаточности и интоксикационного синдрома.

Диагностическое исследование СМЖ, включая детекцию генетического материала возбудителей вторичных заболеваний, является одним из основных способов подтверждения возможной нейроинфекции. Однако ОГМ, присутствовавший практически у всех пациентов исследуемой группы, наличие тромбоцитопении у 1/2 умерших больных препят-

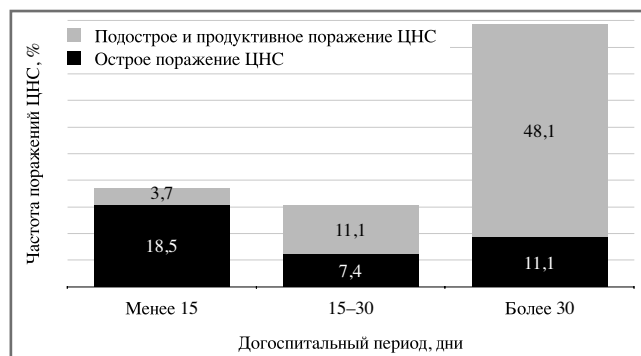


Рис. 1. Поражение ЦНС и длительность догоспитального периода.

Fig. 1. CNS lesions and prehospital period duration.

ствовали в ряде случаев проведению диагностической люмбальной пункции. Кроме того, у 18,6% пациентов госпитальный период был крайне короток (1 сут и менее), что сделало невозможным проведение большинства диагностических инструментальных и лабораторных исследований.

Результаты микроскопии и общеклинического исследования СМЖ представлены в 3 группах умерших пациентов: с выявленным этиологическим фактором воспалительного процесса, воспалительным процессом неустановленной этиологии и отсутствием воспалительных изменений ГМ по результатам аутопсии (табл. 2). Ни в одном случае количество клеток в ликворе не превышало 100 в микролитрах, наибольшие значения цитоза обнаружили в группе больных с энцефалитом установленной этиологии, статистически различия с другими группами незначимы. Содержание белка, близкое к нормальным значениям, определяли только в группе пациентов с выявленным на секции энцефалитом неясной этиологии. Уровень глюкозы, превышающий 5,0 ммоль/л, отметили у больных мелкоочаговым раком легкого и лейкоэнцефалопатией неуточненной этиологии. Наиболее выраженное снижение содержания глюкозы (<1,0 ммоль/л) выявили у 2 пациентов разных групп – при фибринозно-гнойной пневмонии и продуктивном лептоменингите.

Обсуждение

Несмотря на широкое использование лабораторных и инструментальных методов диагностики, прижизненная этиологическая расшифровка поражений ЦНС осталась неустановленной у 40% среди всех госпитализированных в ОИТ пациентов и 68% больных, имевших неврологическую симптоматику центрального генеза, что согласуется с данными ранее опубликованных работ [15]. По этой причине патологоанатомические исследования, которые необходимо проводить в обязательном порядке у всех погибших больных, и глубокий анализ аутопсийного материала служат важным инструментом для совершенствования знаний этиопатогенеза изменений в ЦНС [16].

Опубликовано достаточное количество сравнительных исследований по спектру и характеру патологии ЦНС

у больных ВИЧ-инфекцией в эру до АРТ и на фоне ее проведения [7, 15, 17]. Основные различия заключаются в более редкой частоте вторичных инфекций ЦНС на фоне АРТ, но в возрастании значения ВИЧ-связанных нейрокогнитивных нарушений, а также увеличения частоты фиброзных изменений в веществе ГМ и изменениях со стороны микроглии [18]. В нашем исследовании АРТ отсутствовала более чем у 73% умерших пациентов. В этом случае следовало бы ожидать значительной доли вторичных инфекций при секционном исследовании, однако она составила лишь 13,7% случаев (из них 10,3% – церебральный токсоплазмоз, 3,4% – ПМЛ). В то же время была высока доля ВИЧ-энцефалита (34,5% случаев), что подчеркивает существенную роль самого ВИЧ в развитии патологии ЦНС [2, 3, 7]. Для улучшения прижизненной расшифровки природы поражения ЦНС следует стремиться к более «агрессивному» поиску этиологического фактора с обязательным проведением магнитно-резонансной томографии ГМ и исследованием СМЖ на наличие ДНК как «классических» (включая ВИЧ), так и малоизученных (JC-вируса, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса человека 6 и 7-го типов с количественной оценкой генетического материала) возбудителей нейроинфекций.

У 1/3 больных по результатам аутопсии не удалось установить этиологию выявленных воспалительных изменений в ЦНС, что может быть как следствием длительного патологического процесса со значительным развитием менингеального фиброза, неспецифическими гемодинамическими изменениями работы иммунной системы ЦНС и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера [1, 2, 15, 17], так и ограниченного использования дополнительных молекулярно-биологических и иммуногистохимических методов исследования аутопсийного материала.

У 32,6% пациентов на аутопсии не отмечено воспалительных изменений в ЦНС. Причинами гипердиагностики являлся ОГМ, который был следствием внечерепных патологических состояний, к ним относились различные бактериальные поражения, носившие генерализованный характер, вторичные инфекции, имевшие зачастую сочетанный характер и осложненное течение, хроническая экзогенная интоксикация, сопутствующее поражение печени.

Заключение

Прижизненная своевременная расшифровка этиологии поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией, позволяющая в короткие сроки начать этиотропную терапию, по-прежнему является актуальной проблемой, решение которой во многих случаях сохранит жизнь пациентам и предотвратит наступление инвалидности. Ретроспективное установление этиологии поражения ЦНС с оценкой прижизненных клинико-лабораторных характеристик патологического процесса играет существенную роль в дальнейшем построении диагностических алгоритмов при развитии поражения ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АРТ – антиретровирусная терапия
ГМ – головной мозг
ГС – геморрагический синдром
ОГМ – отек головного мозга

ОИТ – отделение интенсивной терапии
ПМЛ – прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
СМЖ – спинномозговая жидкость
ЦНС – центральная нервная система

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Макаров А.Ю., Чикова Р.С., Улюкин И.М., Помников В.Г. Неврологические синдромы при ВИЧ-инфекции. *Неврологический журнал*. 2004;5:45-52 [Makarov AYu, Chikova RS, Ulyukin IM, Pomnikov VG. Neurological syndromes in HIV infection. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;5:45-52 (in Russian)].
- Tauber SC, Staszewski O, Prinz M, et al. HIV encephalopathy: glial activation and hippocampal neuronal apoptosis, but limited neural repair. *HIV Med*. 2016;17(2):143-51. DOI:10.1111/hiv.12288
- Maslah E, DeTeresa RM, Mallory ME, et al. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS*. 2000;14:69-74. DOI:10.1097/00002030-200001070-00008
- ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [VICH-infektsiia i SPID. Natsionalnoe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop. Ed. VV Pokrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Перегудова А.Б., Ермак Т.Н., Шахгильдян В.И., и др. Церебральный токсоплазмоз в структуре поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013;1:26-30 [Peregudova AB, Ermak TN, Shakhgildyan VI, et al. Cerebral toxoplasmosis in the pattern of central nervous system lesions in HIV-infected patients. *Epidemiology and infectious diseases*. 2013;1:26-30 (in Russian)]
- Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2016;8(3):107-15 [Shelomov AS, Stepanova EV, Leonova ON, Smirnova NL. Opportunistic diseases as the cause of damage to the central nervous system in patients with HIV-infection. *Zhurnal infekologii*. 2016;8(3):107-15 (in Russian)].
- Silva AC, Rodrigues BS, Micheletti AM, et al. Neuropathology of AIDS: An Autopsy Review of 284 Cases from Brazil Comparing the Findings Pre- and Post-HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) and Pre- and Postmortem Correlation. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:186850. DOI:10.1155/2012/186850
- Кравченко А.В., Ладная Н.Н., Козырина Н.В., и др. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2008–2018 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2020;10(3):63-9 [Kravchenko AV, Ladnaia NN, Kozyrina NV, et al. Causes of deaths among HIV-infected persons in the Russian Federation in 2008–2018. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;10(3):63-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2020.10.3.63-9
- Цинзерлинг В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей многопрофильных стационаров. Под ред. В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005 [Tsinslerling VA. Infektsionnye porazheniia nervnoi sistemy: voprosy etiologii, patogeneza i diagnostiki. Rukovodstvo dlia vrachei mnogoprofilnykh statsionarov. Ed. VA Tsinslerling, ML Chukhlovina. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2005 (in Russian)].
- Тимченко В.Н., Гузеева В.И., Архипова Ю.А. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции. *Детские инфекции*. 2009;1:32-5 [Timchenko VN, Guzeeva VI, Arkhipova UA. Porazhenie nervnoi sistemy pri VICH-infektsii. *Detskie infektsii*. 2009;1:32-5 (in Russian)].
- Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Мазус А.И. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Литтера, 2016 [Parkhomenko IuG, Ziuzia IuR, Mazus AI. Morfologicheskie aspekty VICH-infektsii. Moscow: Littera, 2016 (in Russian)].
- Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., и др. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2020;10(S4):1-87 [Pokrovsky VV, Yurin OG, Kravchenko AV, et al. Recommendations for the treatment of HIV infection and related diseases, chemoprophylaxis of HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;10(S4):1-87 (in Russian)].
- Badaut J, Plesnila N. Brain Edema: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. Academic Press is an imprint of Elsevier. 2017.
- Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(N3):513-38.
- Гоженко А.И., Гуменюк Н.А., Бурлаченко В.П., и др. Особенности изменения гематоэнцефалического барьера ВИЧ-инфицированных больных с разными этиологическими возбудителями менингоэнцефалита. *Международный неврологический журнал*. 2012;4(50):29-32 [Gozhenko AI, Gumenyuk NA, Burlachenko VP, et al. Features of blood-brain barrier changes in HIV-infected patients with various etiological agents of meningoencephalitis. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal*. 2012;4(50):29-32 (in Russian)].
- Langford TD, Letendre SL, Larrea GJ, Maslah E. Changing patterns in the neuropathogenesis of HIV during the HAART era. *Brain Pathology*. 2003;13(2):195-210. DOI:10.1111/j.1750-3639.2003.tb00019
- Jellinger K, Setinek U, Drlicek M, et al. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. *Acta Neuropathol*. 2000;100:213-20. DOI:10.1007/s004010000245
- Kumar AM, Borodowsky I, Fernandez B, et al. Human immunodeficiency virus type 1 RNA Levels in different regions of human brain: quantification using real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Neurovirol*. 2007;13:210-24.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинический портрет пациента с COVID-19. Опыт многопрофильной клиники

Г.Е. Баймаканова¹, И.Е. Хатьков¹, Г.А. Дудина¹, А.С. Чегодарь¹, К.А. Румянцев¹, Ф.С. Свиридов^{1,2},
А.В. Осипова¹, А.М. Данишевич¹, К.К. Носкова¹, Е.С. Пинашина¹, Н.В. Орлова¹, В.М. Слезингер¹,
М.Е. Чернова¹, К.А. Товстыко¹, Н.А. Бодунова^{✉1}

¹ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценка клинической картины у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материалы и методы. В статье представлены клинические и инструментальные данные 1169 больных, включенных в одноцентровое смешанное исследование. Пациентам проведены тестирование на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, исследован уровень антител, собраны данные клинического анамнеза.

Результаты. У больных с подтвержденным COVID-19 поражение легких и положительный тест на антитела наблюдались в 75,5 и 45,2% случаев соответственно. Наиболее частые симптомы COVID-19: повышение температуры тела (73,2%), слабость (72,7%), кашель (62,8%) и одышка (55,4%). Пациенты с визуализируемым на КТ поражением легких чаще имели симптомы COVID-19 и повышенный уровень антител к вирусу SARS-CoV-2. Наличие хронических заболеваний эндокринной системы, системы кровообращения и органов дыхания коррелировали с более тяжелым течением болезни и выраженностью симптомов (КТ-1–4: 91,2–96,3%), чем у пациентов без хронических заболеваний (КТ-1–4: 85,1%).

Заключение. Составлен клинический портрет больных COVID-19, выделены наиболее значимые клинические характеристики, соответствующие более тяжелому течению болезни. Показано, что пациенты с хроническими заболеваниями требуют персонализированного подхода и разработки специальных критериев диагностики и лечения COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, клинические признаки, диагностика

Для цитирования: Баймаканова Г.Е., Хатьков И.Е., Дудина Г.А., Чегодарь А.С., Румянцев К.А., Свиридов Ф.С., Осипова А.В., Данишевич А.М., Носкова К.К., Пинашина Е.С., Орлова Н.В., Слезингер В.М., Чернова М.Е., Товстыко К.А., Бодунова Н.А. Клинический портрет пациента с COVID-19. Опыт многопрофильной клиники. Терапевтический архив. 2021;93(11):1283–1289. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201191

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бодунова Наталья Александровна** – канд. мед. наук, зав. Центром персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(919)109-60-06; e-mail: n.bodunova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-3119-7673

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – д-р мед. наук, зав. отделением пульмонологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-8198-9313

Хатьков Игорь Евгеньевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-4088-8118

Дудина Галина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. отделением онкогематологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-9673-1067

Чегодарь Анжелика Сергеевна – врач клинко-лабораторной диагностики Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7753-3698

Румянцев Константин Алексеевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-3184-5439

Свиридов Филипп Спартакович – мл. науч. сотр. Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», науч. сотр. лаб. мутагенеза ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: 0000-0003-3767-9339

Осипова Алена Валерьевна – мл. науч. сотр. Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-9664-0931

Данишевич Анастасия Михайловна – врач-генетик Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3573-8342

Носкова Карина Кадиевна – канд. мед. наук, зав. клинко-диагностической лаб. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-5134-0995

Пинашина Евгения Сергеевна – врач-ординатор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0223-2302

✉ **Natalia A. Bodunova.** E-mail: n.bodunova@mknc.ru; ORCID: 0000-0002-3119-7673

Gulsara E. Baimakanova. ORCID: 0000-0001-8198-9313

Igor E. Khatkov. ORCID: 0000-0002-4088-8118

Galina A. Dudina. ORCID: 0000-0001-9673-1067

Anzhelika S. Chegodar. ORCID: 0000-0001-7753-3698

Konstantin A. Rumyantsev. ORCID: 0000-0003-3184-5439

Filipp S. Sviridov. ORCID: 0000-0003-3767-9339

Alena V. Osipova. ORCID: 0000-0001-9664-0931

Anastasiia M. Danishevich. ORCID: 0000-0002-3573-8342

Karina K. Noskova. ORCID: 0000-0001-5134-0995

Evgeniia S. Pinashina. ORCID: 0000-0002-0223-2302

Clinical portrait of a patient with COVID-19. The experience of a multidisciplinary clinic

Gulsara E. Baimakanova¹, Igor E. Khatkov¹, Galina A. Dudina¹, Anzhelika S. Chegodar¹, Konstantin A. Rumyantsev¹, Filipp S. Sviridov^{1,2}, Alena V. Osipova¹, Anastasiia M. Danishevich¹, Karina K. Noskova¹, Evgeniia S. Pinashina¹, Nataliia V. Orlova¹, Viacheslav M. Slezinger¹, Marina E. Chernova¹, Karina A. Tovstyko¹, Natalia A. Bodunova^{✉1}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

²Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

Abstract

Aim. Evaluation of the clinical characteristics in patients with COVID-19.

Materials and methods. The article presents clinical and instrumental data of 1169 patients included in a single-center mixed study. Patients were tested for COVID-19 using polymerase chain reaction, computed tomography (CT), and antibody screening. Clinical history data were collected.

Results. In patients with confirmed COVID-19, lung damage and a positive test for antibodies were observed in 75.5 and 45.2% of cases, respectively. The most common symptoms of COVID-19 were: fever (73.2%), weakness, (72.7%) dry cough (62.8%) and shortness of breath (55.4%). Patients with CT-visualized lung lesions were more likely to have clinical symptoms and elevated levels of antibodies. Patients with chronic diseases of the endocrine system, circulatory system, and respiratory system had a more severe course of the disease (CT-1–4: 91.2–96.3%) than patients without chronic diseases (CT-1–4: 85.1%).

Conclusion. We have compiled a clinical profile of patients with COVID-19 and highlighted the most significant clinical characteristics corresponding to a more severe course of the disease. Our data showed that patients with chronic diseases require a personalized approach and the development of specific criteria for the diagnosis and treatment of COVID-19.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, clinical features, diagnostics

For citation: Baimakanova GE, Khatkov IE, Dudina GA, Chegodar AS, Rumyantsev KA, Sviridov PS, Osipova AV, Danishevich AM, Noskova KK, Pinashina ES, Orlova NV, Slezinger VM, Chernova ME, Tovstyko KA, Bodunova NA. Clinical portrait of a patient with COVID-19. The experience of a multidisciplinary clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1283–1289. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201191

Введение

В декабре 2019 г. в китайской провинции Ухань зарегистрировали первую вспышку новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила данному событию статус пандемии [1]. Инфекционный агент – вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). [2, 3] Заражение происходит от инфицированного человека, находящегося в инкубационном периоде или являющегося бессимптомным носителем. Пик контагиозности приходится на последние 2–3 дня инкубационного периода, который длится от 1 до 14 дней (в среднем 5–7 дней) [2, 4, 5]. Входными воротами инфекции являются эпителий верхних дыхательных путей (ВДП) и эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вирус связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2, что позволяет ему проникнуть в клетку для последующей репликации. Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 находятся в мембране клеток большинства тканей человеческого организма, что объясняет клинический полиморфизм заболевания [2, 4–6]. К основным симптомам коронавирусной болезни относят: повышение температуры тела, сухой кашель, одышку, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке [4, 5]. Из-за схожести COVID-19 с другими острыми респираторными вирусными инфекциями ключевым фактором для предупреждения и снижения массового распростране-

ния заболевания приобрели быстрые и высокоточные тесты, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), определяющей фрагменты РНК-вируса SARS-CoV-2 на серологических тестах, которые фиксируют количество специфических антител против SARS-CoV-2, а также на лучевой диагностике посредством компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) [7]. Сложившийся на основе этих методик подход к диагностике COVID-19 стал общепринятым как в России, так и за рубежом, обеспечив необходимый уровень диагностической точности [2, 4, 5].

Через 2 года после начала эпидемии все еще остаются недостаточно изученными вопросы региональной специфичности наблюдаемой клинической картины заболевания и особенности развития инфекционного процесса с точки зрения его диагностики и наличия предрасположенностей. Большая часть опубликованных исследований сфокусирована на изучении клинической картины заболевания и исходов у тяжелых больных, госпитализированных в специальные COVID-19-госпитали или находящихся в отделениях интенсивной терапии. В связи с этим наша работа посвящена описанию клинической и лабораторной картины течения COVID-19 у пациентов широкой выборки на основе ретроспективного и проспективного анализа симптоматики, данных ПЦР, серологического анализа, КТ ОГК, а также поиску взаимосвязей между этими показателями и наличием хронических заболеваний.

Информация об авторах / Information about the authors

Орлова Наталья Владимировна – зав. рентгенологическим отделением ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-9007-7911

Nataliia V. Orlova. ORCID: 0000-0002-9007-7911

Слезингер Вячеслав Минуцевич – зам. глав. врача по санитарно-эпидемиологической работе ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-2049-4146

Viacheslav M. Slezinger. ORCID: 0000-0002-2049-4146

Чернова Марина Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. инфекционно-эпидемиологическим отд., врач-инфекционист ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6127-1723

Marina E. Chernova. ORCID: 0000-0002-6127-1723

Товстыко Карина Александровна – администратор Центра персонализированной медицины ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-1989-0333

Karina A. Tovstyko. ORCID: 0000-0003-1989-0333

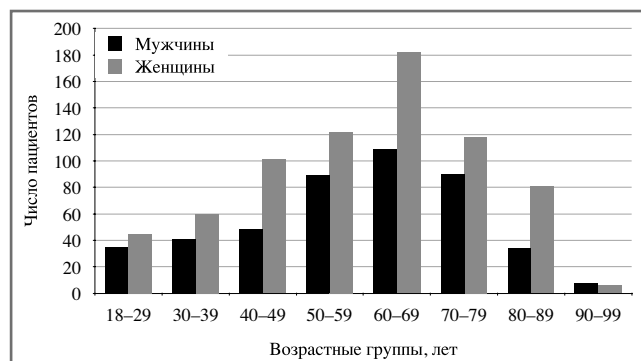


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам и полу.

Fig. 1. Age and sex distribution among patients.

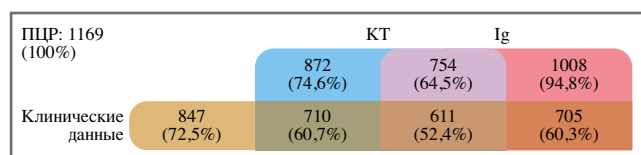


Рис. 2. Данные, собранные по пациентам, представленные в виде диаграммы Венна. Ig – выполнена серологическая диагностика (красный). Проведена КТ (синий). Клинические данные – получены данные о клинической картине заболевания и собран анамнез (оранжевый).

Fig. 2. Patient data distribution presented as Venn diagram. Ig – serological diagnostics was available (red). Computed tomography was available (blue). Clinical data – clinical data were available (orange).

Материалы и методы

Дизайн и участники исследования

Данное исследование является смешанным одноцентровым и поисковым. В ходе работы проанализированы результаты обследования 1169 пациентов, обратившихся за амбулаторной или стационарной помощью в ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», а также поступавших на лечение в COVID-филиал этого же учреждения с 24 апреля 2020 по 31 марта 2021 г. Из них мужчин – 454, женщин – 715. Средний возраст пациентов 58,8±16,9 года, минимальный возраст 19 лет, максимальный – 96. Все больные, принявшие участие в данном исследовании, прошли обследование и лечение согласно актуальным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, разработанным Минздравом России [4, 5].

Пациенты, включенные в исследование, сдавали мазки из носоглотки и ротоглотки, кровь в вакуумную пробирку с активатором свертывания и разделительным гелем и проходили КТ ОГК.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- положительный результат тестирования на присутствие РНК-вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР;
- согласие на участие в научном исследовании.

Критерии не включения:

- отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- отказ от участия в исследовании;
- отсутствие анализов помимо положительного результата тестирования на присутствие РНК-вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Таблица 1. Поражение легочной ткани у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19

Table 1. Lung tissue damage of COVID-19-positive patients

Всего	КТ-0	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4
872 (100%)	214 (24,5%)	383 (43,9%)	202 (23,2%)	50 (5,7%)	23 (2,6%)
658 (75,5%)					

Лабораторные исследования

Сбор, транспортировка и хранение биоматериала осуществлялись согласно актуальным методическим рекомендациям [4, 5]. ПЦР-анализ на присутствие РНК SARS-CoV-2 проводили при помощи 2 методик: стандартной обратной транскрипционной ПЦР (ОТ-ПЦР) [8] и обратной транскрипционной петлевой изотермической амплификации (RT-LAMP). Принцип 2-й методики отличается осуществлением всех этапов реакции при постоянной температуре 65°C за счет использования специальных праймеров и полимеразы с вытесняющей активностью. Эти особенности ускоряют и упрощают детекцию без потери специфичности [9]. Тесты проводили и интерпретировали согласно рекомендациям производителей. В случае сомнительных результатов, а также для подтверждения положительных образцов биоматериал анализировали повторно с применением другой тест-системы [7].

Определение специфических антител классов М и G (иммуноглобулины – IgM, IgG) против SARS-CoV-2 в сыворотке крови пациентов осуществлялось иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе CL-2000i (Mindray, Китай) наборами реагентов SARS-CoV-2 IgM (CLIA) [№ПЗН 2021/13843] и SARS-CoV-2 IgG (CLIA) [№ПЗН 2021/13224] (Mindray, Китай). Результаты тестирования интерпретировали согласно рекомендациям производителя.

Лучевая диагностика

КТ ОГК выполняли на аппарате Somatom perspective (Siemens, Германия). Толщина срезов составляла 0,5–1 мм. Результаты анализа КТ объясняли согласно актуальным рекомендациям Минздрава России: КТ-0 – нет поражения легочной ткани; КТ-1 – поражено до 25%; КТ-2 – повреждено от 25 до 50%; КТ-3 – поражено от 50 до 75%; КТ-4 – повреждено более 75%. К характерным признакам поражения легочной ткани относили очаговые изменения по типу «матового стекла», а также диффузное повреждение альвеол и возможное появление ателектаз [4, 5, 10].

Телефонный опрос пациентов

Для сбора клинико-эпидемиологических данных при их недостаточном объеме в медицинской документации проведен телефонный опрос пациентов. У больных уточняли наличие симптомов COVID-19, хронических заболеваний и факт проживания с другими лицами в период заболевания.

Статистический анализ

Обработка результатов проводилась методом описательной статистики. Достоверность статистических данных проверялась с использованием специализированного программного обеспечения Prism GraphPad 9. Данные представлены в виде абсолютных значений (частота в процентах), среднего (± стандартное отклонение) либо медианы (25–75-й перцентили) в зависимости от типа и распре-

Таблица 2. Уровень Ig к SARS-CoV-2 у пациентов с положительным результатом ПЦР-диагностики**Table 2. SARS-CoV-2 immunoglobulin level in patients with positive polymerase chain reaction testing**

Всего	Среднее значение IgM	Среднее значение IgG	IgM<2, IgG<10	IgM≥2, IgG<10	IgM<2, IgG≥10	IgM≥2, IgG≥10
1008 (100%)	2,42±4,77	42,84±76,94	552 (54,8%)	48 (4,8%)	197 (19,5%)	211 (20,9%)
					456 (45,2%)	

Таблица 3. Клинические проявления у пациентов, болеющих COVID-19**Table 3. Clinical manifestations in patients with COVID-19**

Симптомы	Число людей, абс. (%)
Без симптомов	141 (16,6)
Повышение температуры тела	620 (73,2)
Слабость	616 (72,7)
Кашель	532 (62,8)
Одышка	469 (55,4)
Поражение ВДП	237 (28,0)
Аносмия и/или агевзия	147 (17,4)
Поражение ЖКТ	71 (8,4)
Всего	847 (100)

деления данных. Анализ различий между группами после проверки нормальности распределения (тест Колмогорова–Смирнова) проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критериев Краскела–Уоллиса, χ^2 и точного критерия Фишера. Двустороннее значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

В исследование включены результаты обследования 1169 пациентов ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», у которых наличие SARS-CoV-2 подтверждено методом ПЦР. Анализ распределения больных по возрастным группам выявил преобладание группы 60–69 лет, составлявших 27%, в то время как лица моложе 40 лет составили 16% от всех участников исследования (рис. 1). Распределение по полу выявило преобладание женщин (61,2% против 38,8%).

В ходе анализа участников исследования разбили на несколько групп в зависимости от полноты собранных данных (рис. 2). В дальнейшем при представлении данных за 100% принималось число пациентов, входивших в соответствующую группу.

Поражение легочной ткани по данным КТ ОГК выявили у большинства лиц с подтвержденным COVID-19 (табл. 1). Наиболее часто встречалось поражение легочной ткани КТ-1. Анализ уровня IgM и IgG к SARS-CoV-2 в крови показал относительно невысокий процент положительных анализов для обоих классов антител (табл. 2). Пациенты с положительными IgM составили 25% участников, с положительными IgG – 40,5%.

По результатам телефонного опроса, а также выписок пациентов, госпитализированных в филиал ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» на ул. Павлова г. Москвы, составлен перечень наиболее частых симптомов, ассоциированных с COVID-19 (табл. 3). Течение заболевания сопровождалось

Таблица 4. Наличие взаимосвязи КТ-картины с уровнем Ig, полом, возрастом и клиническими проявлениями (n=611)**Table 4. The relationship between computed tomography results, Ig level, sex, age and clinical manifestations (n=611)**

Всего	611		
Критерий	КТ-0	КТ-1/2/3/4 (+)	p-значение
Число людей	78 (12,8%)	533 (87,2%)	
Женщины	48 (61,5%)	286 (53,7%)	0,2235
Возраст, лет	52,1±17,5; 53 (37–66)	65,0±15,4; 67 (57–77)	<0,0001
IgM, Ед/мл	0,71±1,15	3,59±5,97; 193 (36,2%)	<0,0001
Количество ≥2	6 (7,7%)		
IgG, Ед/мл	28,33±55,94	53,10±84,89	0,0005
Количество ≥10	29 (37,2%)	248 (46,5%)	
Симптомы COVID-19	30 (38,5%)	524 (98,3%)	<0,0001
Повышение температуры тела	22 (28,2%)	486 (91,2%)	<0,0001
Слабость	20 (25,6%)	496 (93,1%)	<0,0001
Кашель	12 (15,4%)	445 (83,5%)	<0,0001
Одышка	13 (16,7%)	406 (76,2%)	<0,0001
Поражение ВДП	11 (14,1%)	178 (33,4%)	0,0004
Аносмия и/или агевзия	12 (15,4%)	53 (9,9%)	0,1667
Поражение ЖКТ	5 (6,4%)	49 (9,2%)	0,5251

возникновением симптомов в 83,4% случаев, однако не всегда соответствовало моменту постановки диагноза (ПЦР или КТ ОГК), опережая последний на 9,4±8,8 дня. Повышение температуры тела являлось самым частым симптомом и наблюдалось у пациентов в течение 4,8±3,2 дня.

Сравнение клинико-лабораторной картины COVID-19 у больных с разной степенью поражения легких выявило значимые различия в возрасте пациентов, уровнях IgM и IgG, а также в наличии симптомов (табл. 4). Статистически незначимыми были различия в появлении у больных аносмии, агевзии и поражения ЖКТ.

Анализ данных о заражениях COVID-19 в близком круге общения пациентов с положительным результатом ПЦР выявил достаточно высокий процент внутрисемейных заражений. Из опрошенных больных 11,1% пациентов, про-

Таблица 5. Взаимосвязь хронических заболеваний и течения коронавирусной инфекции**Table 5. The relationship between chronic diseases and the course of the coronavirus infection**

Хронические заболевания (n=611)	Без – 175 (28,64%)	C* – 58 (9,49%)	E** – 139 (22,75%)	I# – 299 (48,94%)	J## – 57 (9,33%)	K### – 98 (16,04%)
Женщины, абс. (%)	88 (50,3)	39 (67,2)	71 (51,1)	178 (59,5)	30 (52,6)	53 (54,1)
Возраст, лет	51,9±17,2; 54 (40–66)	65,3±13,2; 65 (58,8–74)	69,0±12,1; 70 (61–78)	71,2±11,7; 72 (64–80)	67,3±13,9; 69 (59–76)	62,4±13,9; 69 (59–76)
КТ-0, %	26–14,9	19–32,8	5–3,6	11–3,7	5–8,8	27–27,6
КТ(+), %	149–85,1	39–67,2	134–96,4	288–96,3	52–91,2	71–72,0
IgM, Ед/мл	3,36±5,50	0,91±1,48	3,86±6,83	3,48±5,85	2,91±4,54	2,66±5,92
Количество ≥2, %	58–29,1	9–4,8	48–30,0	106–28,3	24–31,6	24–14,5
IgG, Ед/мл	57,34±94,56	42,40±79,60	50,48±77,88	46,45±75,29	43,46±70,26	41,23±67,66
Количество ≥10, %	88–44,2	19–10,2	61–38,1	130–34,8	28–36,8	44–26,5
Наличие симптомов COVID-19, абс. (%)	152 (86,9)	43 (74,1)	137 (98,6)	293 (98,0)	57 (100)	80 (81,6)
Повышение температуры тела, абс. (%)	141 (80,6)	36 (62,1)	128 (92,1)	270 (90,3)	55 (96,5)	66 (67,3)
Слабость, абс. (%)	142 (81,1)	42 (72,4)	125 (89,9)	274 (91,6)	47 (82,5)	70 (71,4)
Кашель, абс. (%)	123 (70,3)	31 (53,4)	119 (85,6)	250 (83,6)	52 (91,2)	60 (61,2)
Одышка, абс. (%)	109 (62,3)	28 (48,3)	110 (79,1)	232 (77,6)	46 (80,7)	51 (52,0)
Поражение ВДП, абс. (%)	53 (30,3)	9 (15,5)	42 (30,2)	108 (36,1)	19 (33,3)	31 (31,6)
Аносмия и/или агевзия, абс. (%)	21 (12,0)	7 (12,1)	11 (7,9)	22 (7,4)	8 (14,0)	9 (9,2)
Поражение ЖКТ, абс. (%)	11 (6,3)	7 (12,1)	12 (8,6)	25 (8,4)	9 (15,8)	10 (10,2)

Примечание. Выделение соответствует значениям $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой без хронических заболеваний; *новообразования; **болезни эндокринной системы; #болезни системы кровообращения; ##болезни органов дыхания; ###хронические заболевания системы пищеварения.

живавших в период заболевания с другими людьми, заявили, что у находившихся с ними на карантине также выявили COVID-19.

На следующем этапе анализа мы провели поиск различий в картине течения COVID-19 у больных с разными хроническими заболеваниями (табл. 5). Выявлены значимые отличия по возрасту между пациентами с хроническими заболеваниями и без них. В группе с новообразованиями достоверно больше женщин, выше средний возраст и частота поражения легких как по данным КТ, так и по симптоматике (температура, кашель, поражение ВДП). Эндокринные заболевания и болезни системы кровообращения проявились в более тяжелом поражении легких и большей частоте основных 4 симптомов COVID-19. Участники исследования с хроническими заболеваниями органов дыхания отмечались более высокой частотой симптоматического течения COVID-19, а также возникновения кашля и одышки. Пациенты с хроническими заболеваниями ЖКТ имели большую частоту положительных результатов КТ и повышения температуры тела. Статистически значимые отличия в уровне антител наблюдались только в группе больных с новообразованиями, а аносмия, агевзия и поражение ЖКТ не имели статистически значимых отклонений между группами.

На заключительном этапе анализа мы собрали данные по летальным исходам (табл. 6). Умершие пациенты относились к пожилой возрастной группе, имели равное соотношение мужчин и женщин, наиболее высокий процент поражения легких уровня КТ-4 из всех проанализированных групп, а также относительно низкие уровни IgM и IgG.

Симптомы COVID-19 наблюдались у всех больных в пропорции, схожей с другими группами пациентов. Сведения о причинах смертей собрать не удалось.

Обсуждение

Описанная выборка пациентов с подтвержденным при помощи ПЦР COVID-19 представляет собой группу относительно пожилых людей с характерным поражением легких. Распределение по полу в нашем исследовании выявило преобладание женщин, что отличается от статистики по России (46,4% мужчин и 53,6% женщин) и разнится с данными других исследований, в которых большую часть исследуемой группы составляли лица мужского пола [11–17]. Эти различия объяснимы несколькими факторами, к которым можно отнести как большой поток пациенток, проходивших ПЦР-тесты на COVID-19 в клиниках женского здоровья ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», так и более высокую готовность женщин пройти телефонный опрос по поводу перенесенной инфекции.

Ввиду того, что ПЦР-диагностика имеет обязательный характер и происходит на ранних этапах, в нашем исследовании диагностическая ценность тестов на антитела к SARS-CoV-2 оказалась ниже 50%, в то время как лучевая диагностика показала высокую корреляцию с ПЦР-диагностикой. Сравнение с данными литературы затруднительно, поскольку в них рассматриваются преимущественно госпитализированные пациенты [10–13, 15].

Анализ симптоматики COVID-19 показал картину, схожую с данными других исследований. Однако в отличие от

Таблица 6. Характеристика группы пациентов с летальными исходами**Table 6. Characteristics of patient group with lethal outcomes**

Летальные исходы	22 (3,6%)
Женщины	11 (50,0%)
Возраст, лет	76,2±14,0; 82 (70–84)
КТ	КТ-0 – 0 (0%) КТ-1 – 3 (13,6%) КТ-2 – 6 (27,3%) КТ-3 – 6 (27,3%) КТ-4 – 9 (40,9%)
IgM, Ед/мл	1,22±2,18
Количество ≥2	4 (18,2%)
IgG, Ед/мл	21,25±35,4
Количество ≥10	8 (36,4%)
Симптомы COVID-19	22 (100%)

данных литературы повышение температуры тела (73,2%) и кашель (62,8%) у больных из нашей выборки наблюдались реже, чем по результатам других исследований: 94,0–98,6 и 76,0–88,0% соответственно [12, 14, 15]; слабость, наоборот, наблюдалась чаще – 72,7% против 55,8–69,6% [12, 13]. Подобные отклонения могут быть связаны как с региональными различиями в типе протекания инфекции, так и с особенностями интерпретации вопросов интервьюера в телефонном опросе.

Данные КТ ОГК стали важным диагностическим критерием для выявления и оценки тяжести течения COVID-19 за время эпидемии вируса SARS-CoV-2 [18]. В нашем исследовании тяжесть поражения легких по КТ значительно коррелировала с большим количеством параметров, что в дальнейшем, возможно, позволит использовать их для предварительной оценки тяжести поражения легких, своевременной госпитализации пациентов и предотвращения летальных исходов.

В ходе исследования мы оценили внутрисемейную передачу коронавирусной инфекции. Выявленный нами процент заражений среди близкого круга общения пациентов (11,1%) согласуется с данными литературы. К примеру, в работе L. Luo и соавт. процент передачи инфекции людям, находившимся в постоянном продолжительном контакте с больным, достигает 10,3% случаев [19]. При соблюдении социальной дистанции и ношении маски процент внутрисемейного инфицирования снижается до 1,8% [20].

Связь хронических заболеваний и течения COVID-19 активно исследуется [12, 15, 16]. Выявленные различия между группами пациентов с разными хроническими заболеваниями указывают на влияние последних на клиническую картину и течение COVID-19. Наиболее значительно выделяется группа больных с новообразованиями, у которых инфицирование COVID-19 реже приводит к поражению легких, но в то же время снижает долгосрочный иммунный ответ (уровень IgG). Также в этой группе пациентов сокращены частота и степень проявления симптомов COVID-19, что может быть связано как с проведением им-

мунной терапии и гиперактивацией иммунного ответа до заражения вирусом, так и, наоборот, с ослаблением организма в результате длительного лечения. Разграничение этих факторов требует дополнительных исследований лабораторных показателей гемостаза, факторов иммунного ответа и общего состояния организма для группы больных с новообразованиями. Пациенты с хроническими заболеваниями ЖКТ также переносят COVID-19 в менее тяжелой форме, что, вероятно, можно объяснить большей настроенностью этих больных в питании и приеме иммуносупрессоров для профилактики воспалительных заболеваний кишечника, занимающих ведущую позицию среди хронических заболеваний ЖКТ.

Более тяжелое течение COVID-19 по данным КТ ОГК и частоты основных симптомов в группах пациентов с хроническими болезнями эндокринной системы, системы кровообращения и органов дыхания указывает на необходимость оптимизации профилактических мер для этих больных и разработки специальных алгоритмов лечения.

Анализ группы пациентов, умерших от COVID-19, показал, что это преимущественно пожилые люди, у которых развивается генерализованное поражение легких при недостаточной защитной реакции иммунитета.

Заключение

Инфекция COVID-19 стала большим вызовом для системы здравоохранения и принятых подходов к лечению инфекционных заболеваний. Потребность продолжать лечение пациентов по основным заболеваниям, несмотря на значительный процент инфицированных людей в популяции, выдвинула на первый план новые методы диагностики и стратификации больных. Высокая частота симптомов и вероятность заражения при COVID-19 подтверждают необходимость относиться ко всем пациентам с простудной симптоматикой как к потенциально инфицированным SARS-CoV-2, требующим изоляции или госпитализации, что могло бы снизить риски внутрисемейного инфицирования.

Корреляция между данными ПЦР и КТ ОГК диагностики указывает на высокую специфичность определения COVID-19 по картине поражения легких (по типу «матового стекла») и оправданность использования критерия КТ-1 (поражение более 25% легочной ткани) для установки диагноза в условиях ограниченной доступности ПЦР-диагностики. Также можно сделать вывод о сохраняющемся преимуществе ПЦР-диагностики перед серологическими методами исследования в выявлении COVID-19 на ранних стадиях.

Особого контроля и дополнительных исследований требуют группы пациентов с хроническими заболеваниями: с новообразованиями, болезнями эндокринной системы, системы кровообращения и органов дыхания. Отличающиеся характеристики клинической картины течения COVID-19 у таких больных предполагают персонализированный подход и создание специальных алгоритмов диагностики и лечения в профильных учреждениях здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВДП – верхние дыхательные пути
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КТ – компьютерная томография

ОГК – органы грудной клетки
ПЦР – полимеразная цепная реакция
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Accessed: 09.08.2021.
2. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). BMJ Best Practice. Last updated 22.07.2021. Available at: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/pdf/3000201/Coronavirus_disease_2019_%28COVID-19%29.pdf. Accessed: 09.08.2021.
3. Чучалин А.Г. COVID-19 и безопасность человека. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):253-4 [Chuchalin AG. COVID-19 and human security. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):253-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200717
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 6 от 28.04.2020). Минздрав России. Режим доступа: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf. Ссылка активна на 09.08.2021 [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection COVID-19 (version 6 of 28.04.2020). Ministry of Health of Russia. Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf. Accessed: 09.08.2021 (in Russian)].
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10 от 08.02.2021). Минздрав России. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Ссылка активна на 09.08.2021 [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection COVID-19 (version 10 of 08.02.2021). Ministry of Health of Russia. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf. Accessed: 09.08.2021 (in Russian)].
6. Бахареv С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., и др. COVID-19 и тонкая кишка. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):343-7 [Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, et al. COVID-19 and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):343-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200662
7. Перевезенцев О.А., Холодная Т.О., Самсонов А.Е., Бурцев Д.В. Методы специфического лабораторного тестирования новой коронавирусной инфекции. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(3):27-33 [Perevesentsev OA, Chlodnaya TO, Samsonov AE, Burtsev DV. Methods of specific laboratory testing of new coronavirus infection. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):27-33 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-8075-2020-11-3-27-33
8. Sule WF, Oluwayelu DO. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J*. 2020;35(Suppl. 2):121. DOI:10.11604/pamj.supp.2020.35.24258
9. Augustine R, Hasan A, Das S, et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a rapid, sensitive, specific, and cost-effective point-of-care test for coronaviruses in the context of COVID-19 pandemic. *Biology*. 2020;9(8):1-17. DOI:10.3390/biology9080182
10. Устюжанин Д.В., Белькинд М.Б., Гаман С.А., и др. КТ-картина коронавирусной болезни: результат по итогам работы COVID-центра на базе НМИЦ кардиологии. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2020;10(2):27-38 [Ustyuzhanin DV, Belkind MB, Gaman S, et al. CT findings of coronavirus disease: results by experience of the COVID-center in the national medical research center of cardiology. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(2):27-38 (in Russian)]. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38
11. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):e558-65. DOI:10.1093/cid/ciaa1268
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
13. Akbariomi M, Hosseini MS, Rashidani J, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized COVID-19 patients with diabetes: A single-center, retrospective study in Iran. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;169:1-10. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108467
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
15. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, et al. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis*. 2020;7(2):91-6. DOI:10.1515/dx-2020-0046
16. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775
17. Azarkar G, Osmani F. Clinical characteristics and risk factors for mortality in COVID-19 inpatients in Birjand, Iran: a single-center retrospective study. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):79. DOI:10.1186/s40001-021-00553-3
18. Pezzutti DL, Wadhwa V, Makary MS. COVID-19 imaging: Diagnostic approaches, challenges, and evolving advances. *World J Radiol*. 2021;13(6):171-91. DOI:10.4329/wjr.v13.i6.171
19. Luo L, Liu D, Liao X, et al. Contact Settings and Risk for Transmission in 3410 Close Contacts of Patients With COVID-19 in Guangzhou, China: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(11):879-87. DOI:10.7326/M20-2671
20. Bundgaard H, Bundgaard JS, Raaschou-Pedersen DET, et al. Effectiveness of Adding a Mask Recommendation to Other Public Health Measures to Prevent SARS-CoV-2 Infection in Danish Mask Wearers: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(3):335-43. DOI:10.7326/M20-6817

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии

П.О. Богомолов^{✉1,2}, В.Т. Ивашкин³, А.О. Буеверов^{1,3}, И.В. Маев², О.И. Сагалова⁴, С.С. Слепцова⁵, Н.Д. Юшук², Д.А. Гусев⁶, К.В. Жданов⁷, В.П. Чуланов^{3,8}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

⁶ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение эффективности и безопасности булевертида – ингибитора проникновения вирусов гепатита В и D в клетку у пациентов с циррозом печени HDV-этиологии.

Материалы и методы. Анализ результатов применения булевертида в режиме монотерапии и двойной терапии с пегилированным интерфероном альфа-2а (ПЕГ-ИФН) в рандомизированных контролируемых открытых сравнительных исследованиях MYR202 и MYR203 у 56 пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита D.

Результаты. Монотерапия булевертидом в течение 24 нед в исследовании MYR202 у 46 пациентов с компенсированным циррозом печени продемонстрировала: 1) высокую частоту вирусологического (100%) и биохимического ответа (нормализация аланинаминотрансферазы – 45,7%) на лечение; 2) превосходство булевертида в эффективности над контрольной группой (тенюфовином); 3) сопоставимость эффективности лечения у пациентов с циррозом и без; 4) отсутствие прогрессирования фиброза печени при эластометрии у большей части пациентов.

Высокая вирусологическая и биохимическая эффективность булевертида в режиме монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН подтверждена в течение 48 нед в исследовании MYR203 у 10 пациентов с компенсированным циррозом печени: частота вирусологического ответа составила 80%, нормализации аланинаминотрансферазы – 70%.

Отмечалась хорошая переносимость булевертида, не выявлено ухудшения переносимости по сравнению с пациентами без цирроза, отсутствовали серьезные нежелательные явления и случаи отмены лечения из-за нежелательных явлений.

Заключение. Булевертид рекомендуется в качестве 1-й линии лечения хронического гепатита D у пациентов с компенсированным циррозом печени в режиме монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН.

Ключевые слова: хронический гепатит D, цирроз печени, булевертид, монотерапия, двойная терапия с пегилированным интерфероном

Для цитирования: Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маев И.В., Сагалова О.И., Слепцова С.С., Юшук Н.Д., Гусев Д.А., Жданов К.В., Чуланов В.П. Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии. Терапевтический архив. 2021;93(11):1290–1299. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201163

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Богомолов Павел Олегович** – канд. мед. наук, рук. отд-ния гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(495)631-74-66; e-mail: hepatology@monikiweb.ru; ORCID: 0000-0003-2346-1216

Ивашкин Владимир Трофимович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)». ORCID: 0000-0002-6815-6015

Буеверов Алексей Олегович – д-р мед. наук, проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», вед. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0002-5041-3466

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Сагалова Ольга Игоревна – д-р мед. наук, зав. инфекционным отд-нием Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0003-3814-7342

Слепцова Снежана Спиридоновна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: 0000-0002-0103-4750

✉ **Pavel O. Bogomolov.** E-mail: hepatology@monikiweb.ru; ORCID: 0000-0003-2346-1216

Vladimir T. Ivashkin. ORCID: 0000-0002-6815-6015

Alexey O. Bueverov. ORCID: 0000-0002-5041-3466

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Olga I. Sagalova. ORCID: 0000-0003-3814-7342

Snezhana S. Sleptsova. ORCID: 0000-0002-0103-4750

Efficacy and safety of bulevirtide in patients with chronic hepatitis D and compensated cirrhosis

Pavel O. Bogomolov^{1,2}, Vladimir T. Ivashkin³, Alexey O. Bueverov^{1,3}, Igor V. Maev², Olga I. Sagalova⁴, Snezhana S. Sleptsova⁵, Nikolay D. Yushuk², Denis A. Gusev⁶, Konstantin V. Zhdanov⁷, Vladimir P. Chulanov^{3,8}

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁵Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

⁶Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁷Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁸National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of bulevirtide, the HBV and HDV entry inhibitor.

Materials and methods. Analysis of the results of using bulevirtide in randomized controlled open-label comparative studies MYR202 and MYR203 in 56 patients with chronic hepatitis D and compensated cirrhosis, in monotherapy and combination with pegylated interferon alpha-2a (PEG-IFN).

Results. Monotherapy with bulevirtide for 24 weeks in the MYR202 study in 46 patients with compensated liver cirrhosis demonstrated: 1) a high rate of virological (100%) and biochemical response (alanine aminotransferase normalization rate – 45.7%), 2) superiority of bulevirtide in efficacy over the control group (tenofovir), 3) comparability of treatment efficacy in patients with and without cirrhosis, 4) no progression of liver fibrosis with elastometry in most patients.

Treatment with bulevirtide in monotherapy and combination with PEG-IFN for 48 weeks in 10 patients with compensated liver cirrhosis in the MYR203 study was accompanied by a high rate of virological response (80%) and normalization of alanine aminotransferase (70%).

Bulevirtide was well tolerated, there was no deterioration in tolerability compared with patients without cirrhosis, there were no serious adverse events and cases of treatment cancellation due to adverse events.

Conclusion. Bulevirtide is recommended as the first line of treatment for chronic hepatitis D in patients with compensated cirrhosis in monotherapy and combination with PEG-IFN.

Keywords: chronic hepatitis D, liver cirrhosis, bulevirtide, monotherapy, combined therapy with pegylated interferon

For citation: Bogomolov PO, Ivashkin VT, Bueverov AO, Maev IV, Sagalova OI, Sleptsova SS, Yushuk ND, Gusev DA, Zhdanov KV, Chulanov VP. Efficacy and safety of bulevirtide in patients with chronic hepatitis D and compensated cirrhosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021;93(11): 1290–1299. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201163

Вирус гепатита D (HDV) – открытый в 1977 г. М. Риццетто дефектный вирус-сателлит вируса гепатита В (HBV), не имеющий собственных ферментных систем (полимераз) и собственной оболочки, использующий для репликации полимеразы клетки, для построения оболочки – HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В) [1, 27]. Распространенность хронической инфекции HDV составляет в среднем 4,5% от HBsAg-позитивных лиц, что соответствует 12 млн инфицированных HDV в мире [2, 3]. Присоединение HDV к текущей инфекции HBV (суперинфекции HDV) приводит с высокой частотой (до 90%) к развитию хронического гепатита D (ХГД) – наиболее тяжелой и быстро прогрессирующей формы вирусного ге-

патита, характеризующейся ускоренным формированием цирроза печени (у 70–80% пациентов – в течение 5–10 лет, у 15% – в течение 2 лет) и значительно более высоким по сравнению с HBV риском печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы и смерти [4–6].

До последнего времени ХГД оставался единственным видом вирусного гепатита без эффективных режимов лечения. Отсутствие ферментных систем (полимераз) вируса, которые могли бы выступать в роли потенциальных терапевтических мишеней, делает невозможной разработку прямых противовирусных препаратов. Аналоги нуклеозидов, подавляющие репликацию HBV (энтекавир, тенофовир), неэффективны в отношении контроля репли-

Информация об авторах / Information about the authors

Юшук Николай Дмитриевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-1928-4747

Гусев Денис Александрович – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-9202-3231

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3679-1874

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ, проф. каф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)». ORCID: 0000-0001-6303-9293

Nikolay D. Yushuk. ORCID: 0000-0003-1928-4747

Denis A. Gusev. ORCID: 0000-0001-9202-3231

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Таблица 1. Дизайн регистрационных исследований MYR202 (а) и MYR203 (б)**Table 1. Registration studies MYR202 (a) and MYR203 (b) design**

а) Исследование MYR202 (n=120)				
Группа А (n=28)	TDF	Булевиртид 2 мг + TDF	Наблюдение (TDF)	
Группа В (n=32)	TDF	Булевиртид 5 мг + TDF	Наблюдение (TDF)	
Группа С (n=30)	TDF	Булевиртид 10 мг + TDF	Наблюдение (TDF)	
Группа D (n=30)	TDF	TDF	Наблюдение (TDF)	
	12 нед	24 нед	24 нед	
б) Исследование MYR203 (n=60)				
Группа А (n=15)	ПЕГ-ИФН		Наблюдение	
Группа В (n=15)	Булевиртид 2 мг + ПЕГ-ИФН		Наблюдение	
Группа С (n=15)	Булевиртид 5 мг + ПЕГ-ИФН		Наблюдение	
Группа D (n=15)	Булевиртид 2 мг		Наблюдение	
	48 нед		24 нед	

Примечание. TDF – тенофовир, ПЕГ-ИФН – пегинтерферон альфа-2а.

кации и неблагоприятных исходов HDV, не влияют на синтез HBsAg (продолжающийся в клетке за счет интегрированной HBV ДНК) [7, 8]. Пегилированный интерферон (ПЕГ-ИФН), применяемый в течение многих лет для лечения ХГД off-label (по незарегистрированному показанию), в рандомизированных контролируемых исследованиях HIDEIT-1 и HIDEIT-2 продемонстрировал крайне низкую эффективность, отсутствие выгоды при увеличении сроков лечения с 48 до 96 нед и комбинации с тенофовиром. Частота достижения неопределяемого уровня HDV РНК через 24 нед после завершения лечения ПЕГ-ИФН составила 31 и 23% после 48 и 96 нед лечения соответственно, однако повторное тестирование высокочувствительным методом выявило наличие HDV РНК в 1/4–1/3 образцов крови, считавшихся «авиремичными». В течение 5 лет наблюдения более чем у 50% ответивших фиксировались поздние (через 6 мес и более) рецидивы. Остаточная виремия (менее 100 МЕ/мл) на 48 и 96-й неделях лечения ПЕГ-ИФН оказалась предиктором высокого риска рецидива после лечения (у 67 и 77% пациентов соответственно) [9–11].

В ноябре 2019 г. в России впервые в мире зарегистрирован инновационный препарат для лечения ХГД – булевиртид, ингибитор проникновения HBV и HDV в клетку. В июле 2020 г. препарат одобрен к применению в странах Европейского союза в качестве Priority Medicine (приоритетного препарата) Европейского агентства по лекарственным препаратам (European Medicines Agency – EMA), ожидается регистрации в США в статусе breakthrough therapy (прорывной терапии), присвоенном Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration – FDA).

Булевиртид представляет собой синтетический липопептид, состоящий из 47 аминокислот PreS1 области L-HBsAg с присоединенным остатком миристиновой кислоты (насыщенной жирной кислоты), и по структуре повторяет участок оболочки HDV (L-HBsAg), который взаимодействует с рецептором входа HDV и HBV в клетку на базолатеральной мембране гепатоцитов – натрий-таурохолат котранспортным полипептидом (NTCP), транспортером солей желчных кислот [12]. Присоединяясь к NTCP, булевиртид блокирует рецептор, препятствуя проникновению вируса в гепатоцит, что делает невозможным последу-

ющие этапы жизненного цикла вируса внутри клетки (репликации, построения оболочки), приводит к элиминации вируса из печени и крови, исчезновению некровоспалительных изменений в печени [13–17].

Разработка концепции ингибирования входа вируса в клетку, ведущей терапевтической стратегии ХГД в настоящее время, проводилась с 1997 г. под руководством профессора Ш. Урбана в Гейдельбергском университете (Германия) и Национальном институте здоровья и медицинских исследований (INSERM, Франция). Регистрационные исследования булевиртида, инициированные в России, являлись рандомизированными контролируемые открытыми сравнительными многоцентровыми и различались по дизайну [18–24]; **табл. 1**.

В исследовании MYR202 (NCT03546621) [**табл. 1, а**] 120 пациентов в 19 центрах России и Германии получали булевиртид в дозах 2, 5 и 10 мг или тенофовир в течение 24 нед; все участники принимали тенофовир в течение 12 нед перед началом исследования и весь период лечения и наблюдения. В исследовании MYR203 (NCT02888106) (**табл. 1, б**) с участием 60 пациентов в 7 центрах России лечение проводилось в течение 48 нед в режиме монотерапии булевиртидом 2 мг и двойной терапии булевиртидом 2 и 5 мг в комбинации с ПЕГ-ИФН α2а в сравнении с группой монотерапии ПЕГ-ИФН α2а.

Критериями ответа на лечение в соответствии с современными требованиями рассматривались: достижение неопределяемого уровня HDV РНК или снижение более 2 log₁₀ МЕ/мл от исходного уровня (вирусологический ответ); снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) от исходного или нормализация уровня АЛТ (биохимический ответ); снижение уровня HBsAg, исчезновение HBsAg (функциональное излечение гепатита В), HBsAg-сероконверсия (серологический ответ) [25]; показатели оценивались во время противовирусной терапии и через 24 нед после ее завершения. Для оценки эффективности анализировались:

1) все рандомизированные пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата во время исследования [модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (modified intention-to-treat, mITT, MYR202), общая популяция, подлежащая анализу (full analysis set, FAS, MYR203)];

Таблица 2. Вирусологический и биохимический ответ, динамика плотности печени при эластометрии у пациентов с циррозом печени (исследование MYR202)**Table. 2. Virological and biochemical responses, changes in liver stiffness with elastometry in patients with liver cirrhosis (MYR202 study)**

Популяция mITT (пациенты с циррозом печени)	Группы булевиртида				Группа тененофора
Доза булевиртида, мг	2 (n=15)	5 (n=15)	10 (n=16)	Всего (n=46)	(n=13)
<i>Вирусологический ответ</i>					
HDV РНК, log₁₀ МЕ/мл, медиана [мин; макс]					
Исходно	5,54 [3,86; 7,11]	5,11 [1,70; 7,30]	5,58 [3,95; 6,69]	5,45 [1,70; 7,30]	6,11 [3,08; 6,81]
Через 24 нед лечения	3,62 [1,70; 6,51]	3,57 [0,00; 5,69]	2,64 [1,70; 4,48]	3,39 [0,00; 6,51]	5,41 [2,32; 5,86]
Снижение от исходного уровня, log ₁₀ МЕ/мл, медиана [мин; макс]	-2,16 [-3,70; 1,86] (n=15)	-2,29 [-3,64; 0,60] (n=13)	-2,64 [-3,58; -1,12] (n=15)	-2,43 [-3,7; 1,86] (n=43)	-0,41 [-2,72; 1,91] (n=10)
Вирусологический ответ, %	53,3	53,3	81,3	63,0	7,7
<i>Биохимический ответ</i>					
АЛТ, Ед/л, медиана [мин; макс]					
Исходно	75,0 [44; 344]	115,0 [51; 231]	96,0 [32; 341]	98,5 [32; 344]	91,0 [36; 267]
Через 24 нед лечения	50,0 [21; 138] (n=15)	41,0 [23; 95] (n=13)	37,0 [19; 72] (n=16)	41,5 [19; 138] (n=44)	75,0 [32; 196] (n=10)
Нормальный уровень АЛТ, %					
Исходно	0	0	0	0	0
Через 24 нед лечения	40,0 (n=15)	40,0 (n=13)	56,3 (n=16)	45,7 (n=44)	0 (n=10)
<i>Плотность ткани печени, кПа, медиана [мин; макс]</i>					
Исходно	16,90 [12,0; 28,4] (n=12)	21,20 [9,0; 46,4] (n=14)	19,20 [16,6; 36,9] (n=11)	19,20 [9,0; 46,4] (n=37)	19,10 [9,6; 34,8] (n=9)
Через 24 нед лечения					
Изменение от исходного уровня, кПа, медиана [мин; макс]	-3,40 [-8,3; 2,9] (n=12)	-4,50 [-12,6; 11,8] (n=13)	-6,50 [-9,1; 2,8] (n=11)	-4,55 [-12,6; 11,8] (n=36)	0,80 [-1,3; 5,3] (n=6)
Отсутствие прогрессирования фиброза печени, %	73,3 (n=12)	66,7 (n=13)	56,3 (n=11)	65,2 (n=36)	15,4 (n=6)

2) пациенты mITT- и FAS-популяций, завершившие период лечения без значительных отклонений от протокола, с наличием результатов оценки эффективности в момент завершения лечения (популяция пациентов по протоколу); для оценки безопасности – пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата во время исследования.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SAS® (Statistical Analysis Software, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) версии 9.4.

Исследования MYR202, MYR203 проводились в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и принципами Надлежащей клинической практики, согласно действующему российскому законодательству. Перед началом исследований получены разрешения Совета по этике Минздрава России. Протоколы исследования и информационные листки пациента одобрены Независимым этическим комитетом каждого центра, принимавшего участие в исследовании. Каждым участником исследования подписано информированное согласие до проведения процедур исследования.

В исследованиях преобладали пациенты европейской расы, мужского пола, с генотипом 1 HDV, исходно высокой вирусной нагрузкой, повышенным уровнем АЛТ, в возрасте от 18 до 64 лет. Основными критериями не включения в исследования являлись некомпенсированный цирроз печени (классы В и С по Чайлду–Пью), коинфекция HCV или ВИЧ, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, уровень общего билирубина в крови более 2 мг/дл.

Результаты исследований продемонстрировали преимущества булевиртида в эффективности по сравнению с тененофавиром и ПЕГ-ИФН и позволили рекомендовать препарат в качестве 1-й линии лечения ХГД [1]. Эффективность лечения повышалась с увеличением длительности лечения с 24 до 48 нед.

При монотерапии булевиртидом 2 мг в течение 48 нед частота вирусологического ответа составила 60% (медиана снижения уровня HDV РНК -2,84 log₁₀ МЕ/мл от исходного), частота нормализация АЛТ – 73%.

Двойная терапия булевиртидом (2 мг) в течение 48 нед продемонстрировала наиболее высокие показатели от-

Таблица 3. Вирусологический и биохимический ответ при монотерапии булевиртидом 2 мг у пациентов с циррозом и без цирроза (исследование MYR202)**Table 3. Virological and biochemical responses with Bulevirtide 2 mg monotherapy in patients with and without cirrhosis (MYR202 study)**

Популяция mITT (булевиртид 2 мг, монотерапия)	Пациенты с циррозом (n=15)	Пациенты без цирроза (n=13)	Всего (n=28)
<i>Вирусологический ответ</i>			
HDV РНК, log₁₀ МЕ/мл, медиана [мин; макс]			
Исходно	5,54 [3,86; 7,11]	5,73 [1,70; 6,86]	5,60 [1,70; 7,11]
Через 24 нед лечения	3,62 [1,70; 6,51] (n=15)	4,26 [0,00; 6,15] (n=13)	3,63 [0,00; 6,51] (n=28)
Снижение от исходного уровня, log ₁₀ МЕ/мл, медиана [мин; макс]	-2,16 [-3,70; 1,86]	-1,92 [-3,16; -0,06]	-2,14 [-3,70; 1,86]
Вирусологический ответ, %	53,3	53,8	53,6
<i>Биохимический ответ</i>			
АЛТ, Ед/л, медиана [мин; макс]			
Исходно	75,0 [44; 344]	74,0 [33; 217]	74,5 [33; 344]
Через 24 нед лечения	50,0 [21; 138]	37,0 [17; 83]	44,0 [17; 138]
Нормальный уровень АЛТ, %			
Исходно	0	15,4	7,1
Через 24 нед лечения	40,0	46,2	42,9

вета на лечение, когда-либо сообщенные в исследованиях при ХГД (вследствие синергизма препаратов с разным механизмом действия – предотвращения инфицирования интактных и делящихся гепатоцитов под влиянием булевиртида и ИФН, соответственно [24]). Частота вирусологического ответа составила 100% (медиана снижения уровня HDV РНК -5,21 log₁₀ МЕ/мл от исходного), частота достижения неопределяемого уровня HDV РНК – 80%, сохранения вирусологического ответа через 24 нед после лечения – 73%, снижения уровня HBsAg – 47% (в том числе исчезновения HBsAg – 20%, HBsAg-сероконверсии – 13%).

Монотерапия и двойная терапия характеризовались высоким уровнем безопасности и хорошей переносимостью, отсутствием серьезных нежелательных явлений (НЯ) во время лечения и случаев отмены препарата из-за нежелательных явлений; наблюдалась высокая приверженность пациентов лечению.

Исходя из поздней диагностики HDV-инфекции в реальной практике и высоких темпов прогрессирования ХГД представляют интерес возможности терапии булевиртидом у пациентов с циррозом печени – наиболее тяжелой и часто встречающейся к моменту установления диагноза категории пациентов.

В связи с этим нами проанализированы результаты применения булевиртида в регистрационных исследованиях у пациентов с циррозом печени HDV-этиологии.

Эффективность Исследование MYR202

Группы лечения исходно были стратифицированы по признаку цирроза печени (есть/нет), пациенты с циррозом равномерно распределены между группами. К началу исследования цирроз печени имели 59 (50%) пациентов, в том числе в группах булевиртида: 2 мг – 15 (53,6%); 5 мг – 15 (46,9%); 10 мг – 16 (53,3%), в группе тенофовира – 13 (46,4%) пациентов. Всего лечение булевиртидом получили 46 пациентов с циррозом.

Исходная характеристика

Медиана уровня HDV РНК в группах булевиртида составляла от 5,11 до 5,58 log₁₀ МЕ/мл, в группе тенофовира – 6,11 log₁₀ МЕ/мл; показатели HDV РНК были сопоставимы у пациентов с циррозом и без. Все пациенты имели повышенный уровень АЛТ. Плотность ткани печени при эластомерии в группах булевиртида варьировала в диапазоне от 16,90 до 21,20 кПа, в группе тенофовира составила 19,10 кПа.

Проведены анализ вирусологического и биохимического ответа и динамики плотности ткани печени при эластомерии у пациентов с циррозом печени в группах булевиртида по сравнению с контрольной группой (тенофовир); **табл. 2**, а также сравнение показателей вирусологического и биохимического ответа у пациентов с циррозом и без (**табл. 3**).

Вирусологический ответ

Через 24 нед лечения показатели вирусологической эффективности в группах булевиртида превосходили показатель в группе тенофовира. Частота вирусологического ответа составила: в группе булевиртида 2 мг – 53,3% (8/15 пациентов), 5 мг – 53,3% (8/15), 10 мг – 81,3% (13/16), в группе тенофовира – 7,7% (1/13); **рис. 1**. Снижение медианы уровня HDV РНК от исходного уровня – -2,16, -2,29 и -2,64 и -0,41 log₁₀ МЕ/мл соответственно ($p < 0,0001$); **рис. 2**.

Показатели вирусологической эффективности были сопоставимы у пациентов с циррозом и без: частота вирусологического ответа в группе булевиртида 2 мг – 53,3% (8/15 пациентов) и 53,8% (7/13), снижение медианы уровня HDV РНК от исходного – -2,16 и -1,92 log₁₀ МЕ/мл соответственно ($p < 0,05$); **см. табл. 3, рис. 3**.

Биохимический ответ

Через 24 нед лечения показатели биохимического ответа в группах булевиртида превосходили показатели в груп-

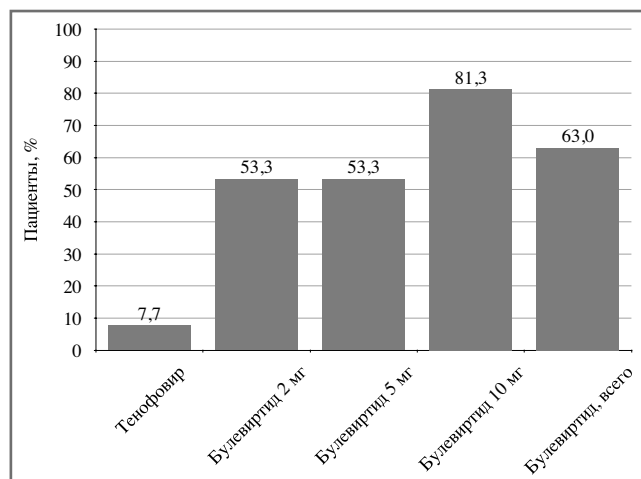


Рис. 1. Частота вирусологического ответа у пациентов с циррозом, %, 24 нед лечения (исследование MYR202), $p < 0,0001$ (группы будевиридила по сравнению с группой тенофовира).

Fig. 1. Virological response rate in cirrhotic patients, %, 24 weeks of treatment (MYR202 study), $p < 0,0001$ (Bulevirtide groups vs Tenofovir group).

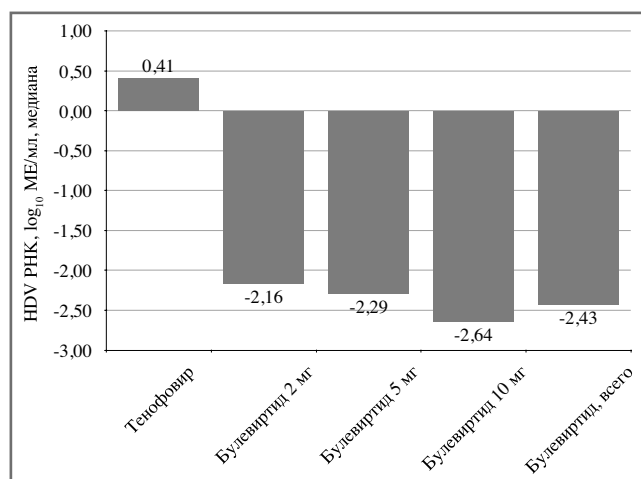


Рис. 2. Динамика HDV РНК у пациентов с циррозом, $\log_{10}$ МЕ/мл, медиана, 24 нед лечения (исследование MYR202), $p < 0,05$ (группы будевиридила по сравнению с группой тенофовира).

Fig. 2. Dynamics of HDV RNA in cirrhotic patients, $\log_{10}$ IU/ml, median, 24 weeks of treatment (MYR202 study), $p < 0,05$ (Bulevirtide groups vs Tenofovir group).

пе тенофовира: частота нормализации АЛТ в группах будевиридила (2, 5 и 10 мг) составила 40,0% (6/15 пациентов), 40% (6/15) и 56,3% (9/16) соответственно, в группе тенофовира ни в одном случае не наблюдалось нормализации АЛТ ($p < 0,05$); **рис. 4**. Медиана уровня АЛТ снизилась от исходного (74,5, 103,0, 101,5, 93,0 Ед/л) до 44,0, 40,5 и 43,0 и 75 Ед/л соответственно (**рис. 5**).

У пациентов с циррозом и без в группе будевиридила 2 мг наблюдалась сопоставимая частота нормализации уровня АЛТ: 40% (6/15) и 46,2% (6/13) соответственно (см. табл. 3, **рис. 3**).

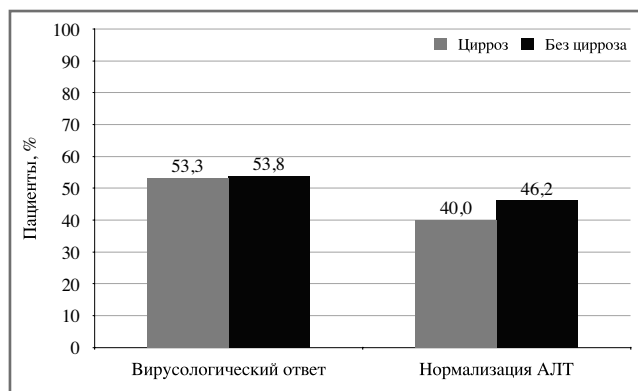


Рис. 3. Частота вирусологического ответа и нормализации АЛТ у пациентов с циррозом и без цирроза, %, 24 нед лечения (исследование MYR202).

Fig. 3. Virologic response and alanine aminotransferase (ALT) normalization rates in cirrhotic and non-cirrhotic patients, %, 24 weeks of treatment (MYR202 study).

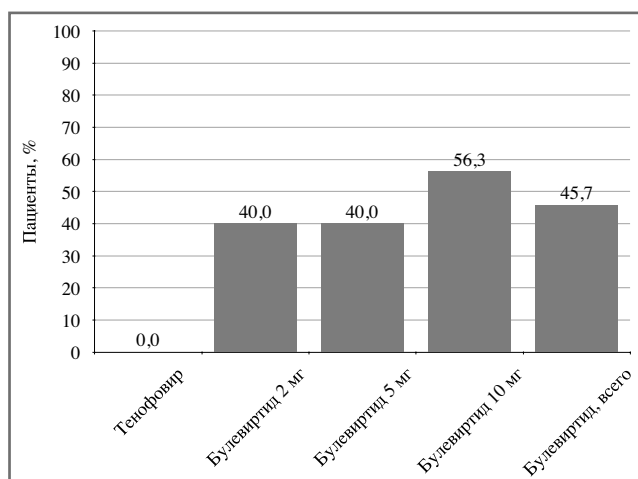


Рис. 4. Частота нормализации АЛТ у пациентов с циррозом, %, 24 нед лечения (исследование MYR202), $p < 0,05$ (группы будевиридила по сравнению с группой тенофовира).

Fig. 4. ALT normalization rate in cirrhotic patients, %, 24 weeks of treatment (MYR202 study), $p < 0,05$ (Bulevirtide groups vs Tenofovir group).

Динамика плотности ткани печени при эластометрии

Через 24 нед лечения в группах будевиридила (2, 5, 10 мг) наблюдалось снижение плотности ткани печени при эластометрии от исходного уровня: на 3,40, 4,50, 6,50 кПа соответственно, в группе тенофовира отмечалось повышение плотности ткани печени на 0,8 кПа (**рис. 6**); отсутствие признаков прогрессирования фиброза (отсутствие увеличения плотности ткани печени) наблюдалось у 73,3, 66,7 и 56,3% пациентов в группах будевиридила соответственно и у 15,4% в группе тенофовира (**рис. 7**).

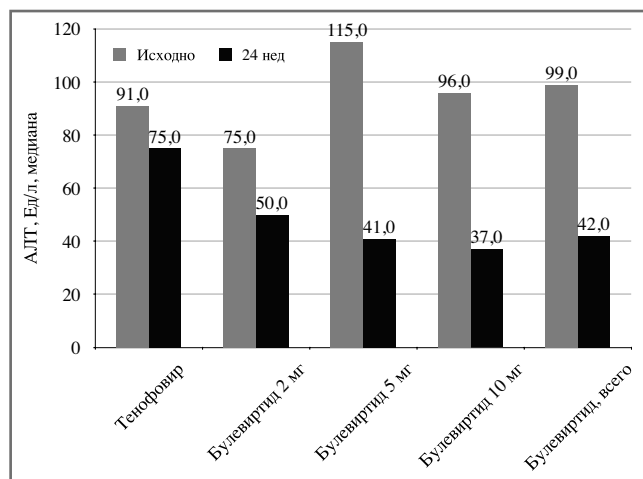


Рис. 5. Динамика уровня АЛТ у пациентов с циррозом, Ед/л, медиана, исходно и через 24 нед лечения (исследование MYR202).

Fig. 5. Dynamics of ALT levels in cirrhotic patients, U/l, median, at baseline and after 24 weeks of treatment (MYR202 study).

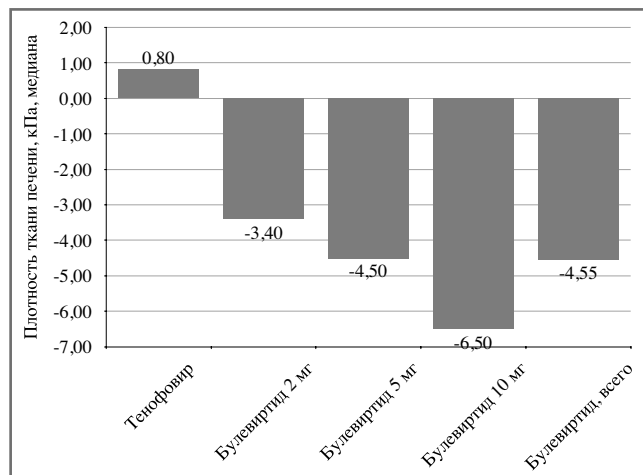


Рис. 6. Динамика плотности ткани печени при эластометрии у пациентов с циррозом, кПа, медиана, 24 нед лечения (исследование MYR202).

Fig. 6. Dynamics of liver tissue stiffness with elastometry in cirrhotic patients, kPa, median, 24 weeks of treatment (MYR202 study).

Исследование MYR203

К началу исследования цирроз печени диагностирован у 14 (23,3%) пациентов, в том числе в группе ПЕГ-ИФН – у 4 (26,6%), в группе булевиртида 2 мг + ПЕГ-ИФН – у 2 (13,2%), в группе булевиртида 5 мг + ПЕГ-ИФН – у 5 (33,3%), в группе булевиртида 2 мг – у 3 (19,8%) пациентов. Всего лечение булевиртидом получали 10 пациентов с циррозом. Снижение уровня HDV РНК более 2 log₁₀ МЕ/мл в группах булевиртида (монотерапии и двойной терапии суммарно) наблюдалось у 8 (80%) пациентов через 24 и 48 нед лечения, нормализация уровня АЛТ – у 7 (70%) больных через 48 нед лечения (рис. 8).

Безопасность и переносимость

Проанализированы объединенные данные 56 пациентов с циррозом, получавших булевиртид в исследованиях

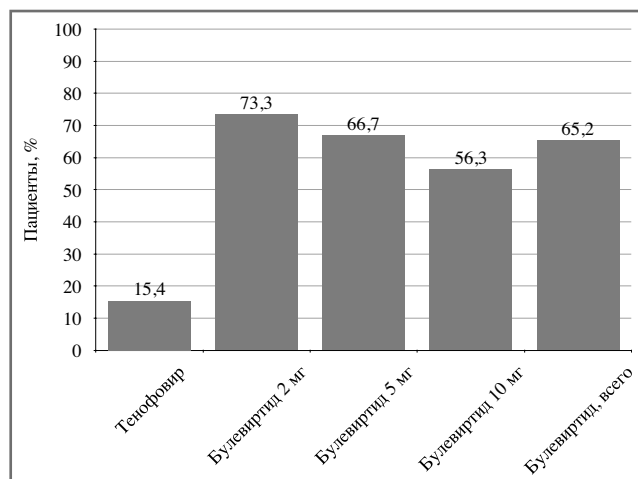


Рис. 7. Отсутствие прогрессирования фиброза печени при эластометрии у пациентов с циррозом, %, 24 нед лечения (исследование MYR202).

Fig. 7. No progression of liver fibrosis with elastometry in cirrhotic patients, %, 24 weeks of treatment (MYR202 study).

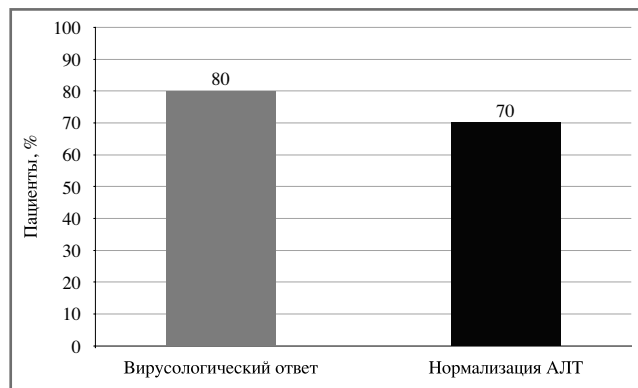


Рис. 8. Частота вирусологического ответа и нормализации АЛТ у пациентов с циррозом, %, 48 нед лечения (исследование MYR203), булевиртид ± ПЕГ-ИФН.

Fig. 8. Virologic response and ALT normalization rates in cirrhotic patients, %, 48 weeks of treatment (MYR203 study), Bulevirtide ± Pegylated interferon (PEG-IFN).

MYR202 (46 пациентов в течение 24 нед в режиме монотерапии) и MYR203 (10 пациентов в течение 48 нед в режиме монотерапии и двойной терапии).

Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 42 (75%) из 56 пациентов; у 33 (58,9%) НЯ расценены как связанные с булевиртидом. Серьезные НЯ, связанные с булевиртидом, и случаи отмены лечения из-за НЯ отсутствовали (табл. 4).

Наиболее часто отмечалось повышение уровня желчных кислот (44,6%); повышение уровня АЛТ, АСТ [после завершения лечения булевиртидом, связанное с реактивацией вируса] (7,1%), тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, головная боль, покраснение в месте инъекции (5,4%). Частота НЯ у пациентов с циррозом не превышала таковую у пациентов без цирроза (табл. 5).

Изучение динамики уровня желчных кислот проводилось с учетом механизма действия булевиртида – ингибирование

Таблица 4. Нежелательные явления (НЯ) в группах булевиртида**Table 4. Adverse events (AE) in Bulevirtide groups**

	Цирроз (<i>n</i> =56), <i>n</i> (%) *	Без цирроза (<i>n</i> =79), <i>n</i> (%) *	Всего (<i>n</i> =135), <i>n</i> (%) *
НЯ	42 (75,0) 296	64 (81,0) 520	106 (78,5) 816
НЯ, связанные с булевиртидом	33 (58,9) 128	52 (65,8) 210	85 (63,0) 338
Серьезные НЯ	0	0	0
Отмена лечения из-за НЯ	0	0	0

Примечание: *n* (%) * – число пациентов с НЯ (доля пациентов, %), число НЯ.

Таблица 5. Нежелательные явления (НЯ) в группах булевиртида* с частотой 5% и более**Table 5. AE in Bulevirtide groups* with a rate of 5% or more**

	Цирроз (<i>n</i> =56), <i>n</i> (%) **	Без цирроза (<i>n</i> =79), <i>n</i> (%) **	Всего (<i>n</i> =135), <i>n</i> (%) **
Повышение уровня желчных кислот	25 (44,6) 44	40 (50,6) 79	65 (48,1) 123
Повышение уровня АЛТ	4 (7,1) 5	5 (6,3) 6	9 (6,7) 11
Повышение уровня АСТ	4 (7,1) 5	6 (7,6) 7	10 (7,4) 12
Тромбоцитопения	3 (5,4) 4	4 (5,1) 5	7 (5,2) 9
Лейкопения	3 (5,4) 4	5 (6,3) 7	8 (5,9) 10
Лимфопения	3 (5,4) 4	1 (1,3) 1	4 (3,0) 4
Головная боль	3 (5,4) 4	3 (3,8) 3	6 (4,4) 6
Покраснение в месте инъекции	3 (5,4) 4	4 (5,1) 4	7 (5,2) 8

Примечание: *булевиртид + тенофовир (*n*=90), булевиртид (*n*=15), булевиртид + ПЕГ-ИФН (*n*=30); *n* (%) ** – число пациентов с НЯ (доля пациентов, %), число НЯ. АСТ – аспартатаминотрансфераза.

транспорта желчных кислот вследствие блокады NTCP. Повышение уровня желчных кислот характеризовалось дозозависимостью, обратимостью (возвращением к норме после отмены препарата), отсутствием симптомов (кожного зуда) и негативного влияния на эффективность лечения.

Обсуждение

Результаты регистрационных исследований булевиртида MYR202 и MYR203 у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХГД продемонстрировали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН.

Монотерапия булевиртидом в течение 24 нед в исследовании MYR202 позволила у всех пациентов достичь общепринятого суррогатного маркера вирусологической эффективности лечения ХГД – снижения уровня HDV РНК более 2 log₁₀ МЕ/мл от исходного; у 45,7% пациентов – нормализации уровня АЛТ, значительно превысив результаты в контрольной группе (тенофовир).

Показатели вирусологического ответа и нормализации АЛТ при монотерапии в течение 24 нед у пациентов с циррозом и без оказались сопоставимыми.

Высокая эффективность булевиртида у пациентов с циррозом подтверждена в течение 48 нед монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН (суммарно) в исследовании MYR203: частота вирусологического ответа составила 80%, нормализации АЛТ – 70%.

Применение булевиртида у пациентов с циррозом не сопровождалось ухудшением переносимости по сравнению с пациентами без цирроза, в том числе в отношении количе-

ства тромбоцитов, лейкоцитов, что наряду с отсутствием серьезных НЯ и случаев отмены лечения из-за НЯ позволяет рассматривать булевиртид в качестве лечения выбора данной категории пациентов.

Определенными ограничениями настоящего анализа являются относительно небольшая популяция пациентов, различия в дизайне исследований, не позволяющие провести метаанализ на этом этапе, недостаточность данных для оценки гистологического ответа.

Тем не менее полученные данные подтверждают обоснованность стратегии ингибирования входа вируса в клетку с помощью булевиртида при компенсированном циррозе печени, в том числе монотерапии – единственной в ряде случаев опции лечения пациентов с продвинутой стадией заболевания в случае невозможности двойной терапии ввиду непереносимости ПЕГ-ИФН или противопоказаний к ПЕГ-ИФН.

Недавние публикации наблюдений из клинической практики подтверждают сделанные нами выводы. А. Loglio и соавт. [29] описали положительный опыт применения булевиртида в дозе 10 мг в течение 48 нед у 3 пациентов в рамках программы адресного лечения (пациенты также получали тенофовир). Наблюдались выраженное снижение уровня HDV РНК [у 2 пациентов – с 4,4 и 5,6 log₁₀ МЕ/мл до неопределяемого, у 1 пациента – с 6,8 log₁₀ копий/мл до 500 копий/мл (–4,1 log₁₀ копий/мл), нормализация АЛТ через 20, 12 и 28 нед от начала лечения (снижение уровня АЛТ со 140 до 21, с 232 до 24, с 244 до 35 Ед/л соответственно)], а также улучшение показателей портальной гипертензии, функции печени, снижение уровня α-фетопротеина у 2 пациентов, нормализация уровня γ-глобулинов и имму-

ноглобулина G в сыворотке у 1 пациента с гистологическими и клиническими признаками аутоиммунного гепатита. Отмечены хорошая переносимость лечения, отсутствие серьезных НЯ; повышение уровня желчных кислот не сопровождалось кожным зудом. Планировалось продолжение лечения всех пациентов после 48 нед.

T. Asselah и соавт. [30, 31] опубликовали результаты применения булевиртида 2 мг у 6 пациентов с циррозом (2 в режиме монотерапии, 4 – двойной терапии), включенных в наблюдательное проспективное несравнительное многоцентровое исследование BuleDelta, проводимое под эгидой Национального института здоровья и медицинских исследований Франции (INSERM) и Национального агентства исследований в области ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов Франции (ANRS) у 400 пациентов с компенсированным циррозом, или тяжелым фиброзом, или умеренным фиброзом (по данным биопсии печени или эластометрии) и стойким повышением уровня АЛТ (более 2 верхних границ норм в течение 6 мес и более).

У 5 из 6 пациентов достигнут вирусологический ответ (у 3 – через 4, 8 и 24 нед двойной терапии, у 2 – через 8 и 28 нед монотерапии); у 4 пациентов – снижение HDV РНК до неопределяемого уровня (в том числе у 1 пациента – через 8 нед монотерапии), у 3 пациентов – нормализация АЛТ (у 1 пациента – через 4 нед монотерапии, у 2 – через 4 и 56 нед двойной терапии).

Отмечена хорошая переносимость лечения. У 4 пациентов наблюдалось снижение количества тромбоцитов [в 3 случаях обусловленное ПЕГ-ИФН, с отменой лечения у 1 пациента на 12-й неделе из-за персистирующей тромбоцитопении ($20 \times 10^9/\text{л}$), несмотря на положительную динамику HDV РНК]. Повышение уровня желчных кислот у 3 пациентов не сопровождалось кожным зудом.

Заключение

С введением в клиническую практику булевиртида осуществлен прорыв в лечении ХГД – наиболее тяжелой формы вирусного гепатита с крайне неблагоприятным прогнозом.

Результаты проведенного нами анализа у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХГД позволяют рекомендовать булевиртид у данной категории пациентов в качестве безальтернативного лечения в режиме монотерапии и двойной терапии с ПЕГ-ИФН.

Накапливающиеся данные, свидетельствующие о потенциальной возможности излечения от HDV-инфекции

при применении булевиртида, требуют определения новых критериев эффективности противовирусной терапии (предикторов) с точки зрения прогнозирования устойчивого ответа на лечение; представляются целесообразными оценка в дальнейших исследованиях скорости достижения и полноты вирусологического ответа (динамика количественного уровня HDV РНК, HBsAg) в зависимости от стадии фиброза печени, уточнение оптимальной дозы и длительности лечения (в том числе при некомпенсированном циррозе, учитывая хорошую переносимость и безопасность препарата), изучение влияния лечения на клинические исходы: прогрессирование заболевания, риск развития печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы, выживаемость пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Funding. No financial support has been provided for this work.

Соответствие принципам этики. При выполнении исследований MYR202 (NCT03546621) и MYR203 (NCT02888106) получено информированное согласие пациентов.

Compliance with ethical principles. In carrying out the studies MYR202 and MYR203, written informed consent was obtained from all patients.

Коллектив авторов выражает благодарность: Ю.В. Лобзину (Санкт-Петербург), Т.В. Степановой (Москва), Н.И. Гейвандовой (Ставрополь), В.Н. Городину (Краснодар), В.Г. Морозову (Самара), М.Ф. Осипенко (Новосибирск), И.М. Хаертыновой (Казань), С.Ю. Романовой (Санкт-Петербург), М.Г. Русановой (Москва), И.Г. Бакулину (Москва), Е.В. Волчковой (Москва), И.Г. Никитину (Москва), А.А. Яковлеву (Санкт-Петербург), П.П. Огурцову (Москва), Д.Т. Абдурахманову (Москва), М.В. Мавевской (Москва), В.Е. Сюткину (Москва), Н.А. Шуб (Москва), С.В. Коблову (Москва), Н.А. Барсуковой (Москва), К.М. Рождиной (Москва).

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
НЯ – нежелательное явление
ПЕГ-ИФН – пэгинтерферон альфа-2a
ХГД – хронический гепатит D

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита B
HBV – вирус гепатита B
HDV – вирус гепатита D
NTCP – натрий-таурохолат котранспортный полипептид
TDF – тенофовир

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rizzetto M. The discovery of the hepatitis D Virus: three princes of serendip and the recognition of autoantibodies to liver-kidney microsomes. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;16(Suppl. 1):1-11. DOI:10.1002/cld.1033
- Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523-32. DOI:10.1016/j.jhep.2020.04.008
- Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512-21. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316601
- Da B, Heller T, Koh C. Hepatitis D infection: from initial discovery to current investigational therapies. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(4):231-45. DOI:10.1093/gastro/goz023
- Mentha N, Clément S, Negro F, et al. From virology to new therapies. *J Adv Res*. 2019;17:3-15. DOI:10.1016/j.jare.2019.03.009
- Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4580-97. DOI:10.3748/wjg.v25.i32.4580
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364(4):322-31. DOI:10.1056/NEJMoa0912696
- Scheller L, Hilgard G, Anastasiou O, et al. Poor clinical and virological outcome of nucleos(t)ide analogue monotherapy in HBV/HDV co-infected patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(28):e26571. DOI:10.1097/MD.00000000000026571
- Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):275-86. DOI:10.1016/S1473-3099(18)30663-7
- Bremer B, Anastasiou O, Hardtke S, et al. Residual low HDV viremia is associated with HDV RNA relapse after PEG-IFNa-based antiviral treatment of hepatitis D (delta): results from the HIDIT-II study. *J Hepatol*. 2020;73(Suppl. 1):S868.
- Abdrakhman A, Ashimkhanova A, Almawi WY. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res*. 2021;185:104995. DOI:10.1016/j.antiviral.2020.104995
- Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012;3:10.7554/eLife.00049. DOI:10.7554/eLife.00049
- Gripon P, Cannie I, Urban S. Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein. *J Virol*. 2005;79(3):1613-22. DOI:10.1128/JVI.79.3.1613-1622.2005
- Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology*. 2014;147(1):48-64. DOI:10.1053/j.gastro.2014.04.030
- Blank A, Markert C, Hohmann N, et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol*. 2016;65(3):483-9. DOI:10.1016/j.jhep.2016.04.013
- Li W, Urban S. Entry of hepatitis B and hepatitis D virus into hepatocytes: Basic insights and clinical implications. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl.):S32-S40. DOI:10.1016/j.jhep.2016.02.011
- Blank A, Eidam A, Haag M, et al. The Ntcp-inhibitor Myrcludex B: Effects on Bile Acid Disposition and Tenofovir Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):341-8. DOI:10.1002/cpt.744
- Богомолов П.О., Ивашкин В.Т., Буевров А.О., и др. Эффективность и безопасность бупревирта в лечении хронического гепатита D – результаты рандомизированных контролируемых исследований. *Инфекционные болезни*. 2020;18:153-62 [Bogomolov PO, Ivashkin VT, Bueverov AO, et al. Efficacy and safety of buprevirtide in the treatment of chronic hepatitis D: results of randomized controlled trials *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020;18:153-62. (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2020-4-153-162
- Kang C, Syed YY. Buprevirtide: First Approval. *Drugs*. 2020;80(15):1601-5. DOI:10.1007/s40265-020-01400-1.
- Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol*. 2016;65(3):490-8. DOI:10.1016/j.jhep.2016.04.016
- Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, et al. Final results of a multicenter open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with tenofovir in patients with chronic HBV/HDV infection. *J Hepatol*. 2018;68(1):S3. DOI:10.1016/S0168-8278(18)30224-1
- Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Interim results of a multicentre, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Peg-Interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *Hepatology*. 2018;68:S11A.
- Asselah T, Loureiro D, Tout I, Castelnau C, Boyer N, Marcellin P, et al. Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver Int*. 2020;40(Suppl. 1):54-60. DOI:10.1111/liv.14356
- Sandmann L, Cornberg M. Experimental Drugs for the Treatment of Hepatitis D. *J Exp Pharmacol*. 2021;13:461-8. DOI:10.2147/JEP.S235550
- Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, et al. Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol*. 2019;70(5):1008-15. DOI:10.1016/j.jhep.2018.12.022
- Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: The role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol*. 2021;74(3):686-99. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.032
- Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol*. 2021;74(5):1200-11. DOI:10.1016/j.jhep.2021.01.014
- Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021;70(9):1782-94. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323888
- Loglio A, Ferenci P, Renteria S, et al. Excellent safety and effectiveness of high-dose myrcludex-B monotherapy administered for 48 weeks in HDV-related compensated cirrhosis: A case report of 3 patients. *J Hepatol*. 2019;71(4):834-9. DOI:10.1016/j.jhep.2019.07.003
- Asselah T, Loureiro D, Le Gal F, et al. Early virological response in six patients with hepatitis D virus infection and compensated cirrhosis treated with Buprevirtide in real-life. *Liver Int*. 2021;41(7):1509-17. DOI:10.1111/liv.14950
- Masetti C, Aghemo A. Buprevirtide for treatment of patients with HDV infection and compensated cirrhosis: A (huge?) step in the right direction. *Liver Int*. 2021;41(7):1441-2. DOI:10.1111/liv.14967

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.08.2021



OMNIDOCOR.RU

Результаты иммунопрофилактики ВИЧ-инфицированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной

А.В. Жестков¹, М.О. Золотов^{✉1}, А.В. Лямин¹, О.В. Борисова¹, О.Э. Чернова², Е.А. Железнова¹, Д.Д. Исмагуллин¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», Самара, Россия

Аннотация

Цель. Оценить изменения состава микрофлоры верхних дыхательных путей и показателей клеточного иммунитета через 1 год после введения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. Вакцинированы 100 участников обоих полов (50% мужчин и 50% женщин). Всем пациентам проводилось микробиологическое и иммунологическое обследования (определение уровня CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD45RO+ лимфоцитов периферической крови) до введения вакцины и через 12 мес.

Результаты. Иммунизация ПКВ13 приводит к статистически значимому снижению носительства *Streptococcus pneumoniae* через 1 год после вакцинации ($p=0,012$). Через 1 год после введения ПКВ13 у пациентов отмечалось статистически значимое повышение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с довакцинальными уровнями. Также обнаружено статистически значимое увеличение уровня CD45RO+ лимфоцитов ($p<0,0001$). *S. pneumoniae* найден на слизистой оболочке задней стенки глотки у 16% участников, что показывает его высокую распространенность у ВИЧ-инфицированных больных. В мазках обнаруживались представители энтеробактерий и *Candida* spp. (у 22 и 15% участников соответственно). Через 1 год после введения вакцины пневмококк выделили у 5 пациентов, что статистически значимо ниже, чем до иммунизации ($p=0,012$). После введения ПКВ13 отмечается статистически значимое увеличение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов через 1 год после иммунизации. Однако отсутствует статистически значимое увеличение популяции В-лимфоцитов. Кроме того, ПКВ13 приводит к образованию клеток иммунологической памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Заключение. Проведение иммунопрофилактики ПКВ13 взрослых ВИЧ-инфицированных больных приводит к снижению носительства *S. pneumoniae*, а также способствует стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы и стимулирует образование клеток иммунологической памяти.

Ключевые слова: пневмококк, энтеробактерии, ВИЧ-инфекция, вакцинопрофилактика, 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина

Для цитирования: Жестков А.В., Золотов М.О., Лямин А.В., Борисова О.В., Чернова О.Э., Железнова Е.А., Исмагуллин Д.Д. Результаты иммунопрофилактики ВИЧ-инфицированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной. Терапевтический архив. 2021;93(11):1300–1305. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201188

Введение

Эпидемия ВИЧ-инфекции в России продолжает прогрессировать. По состоянию на 30.09.2020 в нашей стране зарегистрированы 1 097 182 ВИЧ-инфицированных больных. При этом Самарская область входит в число регионов с одним из самых высоких показателей заболеваемости – 51,6 нового случая на 100 тыс. населения [1].

Внебольничная бактериальная пневмония у ВИЧ-положительных пациентов возникает в 5 раз чаще по сравнению с лицами без ВИЧ-инфекции [2]. При этом заболевания легких бактериальной этиологии могут происходить на

любой стадии заболевания и встречаются у больных с нормальным количеством Т-хелперов в периферической крови [3, 4].

К потенциальным возбудителям пневмонии у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), относятся представители грамположительной (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и др.) и грамотрицательной (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др.) микрофлоры [5, 6]. Пневмония у ВИЧ-инфицированных нередко имеет затяжное, рецидивирующее течение и тяжело поддается терапии [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉Золотов Максим Олегович – очный аспирант каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. Тел.: +7(927)718-73-93; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4806-050X

Жестков Александр Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-3960-830X

Лямин Артем Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-5905-1895

Борисова Ольга Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-1430-6708

Чернова Оксана Эдуардовна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». ORCID: 0000-0003-4600-0738

Железнова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-0931-2038

Исмагуллин Данир Дамирович – ассистент каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-4283-907X

✉Maxim O. Zolotov. E-mail: m.o.zolotov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4806-050X

Alexander V. Zhestkov. ORCID: 0000-0002-3960-830X

Artem V. Lyamin. ORCID: 0000-0002-5905-1895

Olga V. Borisova. ORCID: 0000-0003-1430-6708

Oksana E. Chernova. ORCID: 0000-0003-4600-0738

Elena A. Zheleznova. ORCID: 0000-0003-0931-2038

Danir D. Ismatullin. ORCID: 0000-0002-4283-907X

Results of immunoprophylaxis of HIV-infected patients with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine

Alexander V. Zhestkov¹, Maxim O. Zolotov^{✉1}, Artem V. Lyamin¹, Olga V. Borisova¹, Oksana E. Chernova², Elena A. Zheleznova¹, Danir D. Ismatullin¹

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control, Samara, Russia

Abstract

Aim. To assess changes in the composition of the microflora of the upper respiratory tract and indicators of cellular immunity 1 year after the administration of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine (PCV13) in adult HIV-infected patients.

Materials and methods. Were recruited 100 participants of both sexes (50% male and 50% female). All patients underwent microbiological and immunological (determination of the level of CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD45RO+ peripheral blood lymphocytes) examinations before vaccine administration and after 12 months.

Results. Immunization with PCV13 leads to a statistically significant decrease in the carriage of *Streptococcus pneumoniae* 1 year after vaccination ($p=0.012$). After 1 year after the administration of PCV13, the patients showed a statistically significant increase in the total number of T-lymphocytes, T-helpers, and cytotoxic T-lymphocytes in comparison with pre-vaccination levels. A statistically significant increase in the level of CD45RO+ lymphocytes was found 1 year after the administration of PCV13 ($p<0.0001$). *S. pneumoniae* was found on the mucous membrane of the posterior pharyngeal wall in 16% of the participants, indicating its high prevalence in HIV-infected patients. Also, representatives of enterobacteria and *Candida* spp. were found in smears. (22 and 15% of participants, respectively). One year after the vaccine administration, pneumococcus was isolated from 5 participants, which is statistically significantly lower than before immunization ($p=0.012$). After the introduction of PCV13, there is a statistically significant increase in the total number of T-lymphocytes, T-helpers and cytotoxic T-lymphocytes 1 year after immunization. However, there is no statistically significant increase in the B-lymphocyte population. In addition, PCV13 leads to the formation of immunological memory cells in HIV-infected patients.

Conclusion. Thus, immunoprophylaxis with PCV13 in adult HIV-infected patients leads to a decrease in the carriage of *S. pneumoniae*, and also promotes the stimulation of the T-cell link of the immune system and stimulates the formation of immunological memory cells.

Keywords: pneumococcus, enterobacteriaceae, HIV-infection, vaccine prophylaxis, 13-valent conjugated pneumococcal vaccine

For citation: Zhestkov AV, Zolotov MO, Lyamin AV, Borisova OV, Chernova OE, Zheleznova EA, Ismatullin DD. Results of immunoprophylaxis of HIV-infected patients with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1300–1305.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201188

Наилучшим способом, предотвращающим развитие заболеваний бронхолегочной системы не только у пациентов с иммунодефицитами, но и у лиц без дефектов в работе иммунной системы, является вакцинация.

Для взрослых пациентов наиболее актуально проведение иммунизации против *Streptococcus pneumoniae*. Выделяют 2 вида пневмококковых вакцин: полисахаридные (ППВ) и конъюгированные (ПКВ). Полисахаридные антигены активируют В-лимфоциты, которые начинают продуцировать иммуноглобулины (Ig), защищающие организм от воздействия патогена. Однако такой механизм формирования иммунного ответа не приводит к появлению стойкого иммунитета, со временем происходит снижение уровня специфических антител [7], возникает необходимость повторного введения препарата через 5 лет [8]. Кроме того, полисахаридная вакцина неэффективна у детей до 2 лет. При этом в состав ППВ входят антигены 23 наиболее распространенных серотипов пневмококка, что является несомненным плюсом данного иммунобиологического препарата [9].

Связывание полисахаридных антигенов со специфическим белком-носителем (например, дифтерийным анатоксином) приводит к активации Т-клеточного звена иммунной системы. Эта разработка положила начало созданию и применению конъюгированных вакцин. Вовлечение в иммунный ответ Т-лимфоцитов приводит к созданию напряженного иммунитета, благодаря чему теряется необходимость повторного введения препарата. В состав последней разработанной ПКВ входят антигены 13 серотипов возбудителя. Проведенные исследования показывают безопасность и эффективность применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13) у детей и взрослых [10–12]. Иммунизация конъюгированной вакциной приводит к снижению носительства *S. pneumoniae* на слизистых оболочках верхних дыхательных путей (ВДП) и снижению передачи возбудителя в популяции [13].

За рубежом провели несколько исследований по оценке иммуногенности ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных больных. А. Bhorat и соавт. продемонстрировали эффективность введения 3 доз вакцины с интервалом в 1 мес обследованным с ВИЧ-инфекцией, которые ранее не получали ни ППВ, ни ПКВ [14]. Наибольшее увеличение количества противопневмококковых Ig наблюдалось через 1 мес после введения 1-й дозы ПКВ13. Последующие 2 инъекции приводили к умеренному нарастанию титров антител. Авторы исследования подтверждают безопасность и иммуногенность ПКВ13 у ЛЖВ и подчеркивают необходимость вакцинопрофилактики данной группы пациентов.

В США провели вакцинацию ВИЧ-инфицированных взрослых, которым ранее вводилась ППВ23 [15]. Участники получили 3 дозы ПКВ13 с интервалом в 6 мес. Исследователи отмечают увеличение уровней IgG против серотипов пневмококка, входящих в состав вакцины, после каждой инъекции препарата. Несмотря на снижение количества антител в интервалах между введениями, их уровень сохранялся выше довакцинальных. Авторы подтверждают необходимость применения ПКВ13 у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

При анализе данных литературы мы не нашли российских исследований, в которых оценивалось влияние ПКВ13 на взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов. Ранее мы опубликовали работу, в ней показан положительный эффект от введения препарата на клеточные факторы иммунной системы и микрофлору ВДП через 3 мес после проведения вакцинопрофилактики [16]. В этой статье представлены результаты наблюдения за обследованными в течение 12 мес.

Цель исследования – оценить изменения состава микрофлоры ВДП и показателей клеточного иммунитета через 1 год после введения ПКВ13 у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

В исследование рекрутированы участники в возрасте от 18 до 71 года, которые имели различную стадию ВИЧ-инфекции (определялась в соответствии с приказом Минздрава России от 17.03.2006 №166). Всего набрали 100 участников обоих полов (50% мужчин и 50% женщин), 4 из которых поставили III стадию заболевания, 80 обследованным – IVA, 15 – IVБ и 1 пациенту – IVВ стадию ВИЧ-инфекции.

Одним из критериев включения в исследование являлась антитретровирусная терапия не менее 6 мес до начала исследования. Подбор схемы противовирусного лечения осуществлялся в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «ВИЧ-инфекция у взрослых» (2019 г.).

Для оценки микробиологического пейзажа ВДП проводилось взятие биологического материала с задней стенки глотки стерильным ватным тампоном, который погружали в среду Кери-Блейра и транспортировали в микробиологическую лабораторию (в соответствии с методическими указаниями 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории», 2005). Затем биоматериал засеивали на универсальные хромогенные среды, кровяной агар, шоколадный агар, среду Сабуро, и осуществлялось культивирование микроорганизмов в термостате при температуре 37°C в течение 48 ч. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили методом MALDI-ToFF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker). Для обнаружения пневмококка применялись дополнительные тесты с оптохином и желчью. Определение серотипа идентифицированных штаммов *S. pneumoniae* не проводилось.

За 1 год наблюдения выделили и идентифицировали 1165 штаммов микроорганизмов. В связи с их широким видовым разнообразием их распределили в следующие группы: *Streptococcus* spp. (в данную группу не включили пневмококк), *S. pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Neisseria* spp.; представители порядка *Enterobacterales*; неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ); *Candida* spp. Микроорганизмы, которые не имеют клинической значимости или их выделили, в единичных случаях отнесли в группу «другие» (*Micrococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp., *Rothia* spp. и др.).

До вакцинации всем участникам выполнялось иммунологическое исследование методом проточной цитометрии на приборе Navios фирмы Beckman Coulter. Для этого выполнили взятие периферической венозной крови в стерильные вакуумные пробирки. Далее после проведения пробоподготовки осуществлялся подсчет следующих популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+. Также оценивался эффект от введения ПКВ13 на клетки иммунологической памяти путем подсчета субпопуляции CD45RO+ лимфоцитов. Иммунологическое обследование повторяли через 1 год.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 22.0. Для изучения нормальности распределения использовали критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Полученные данные распределены неравномерно, поэтому для их оценки использовались методы непараметрической статистики. Сравнение номинальных связанных совокупностей проводилось с помощью теста Мак-Немара, а для парных вы-

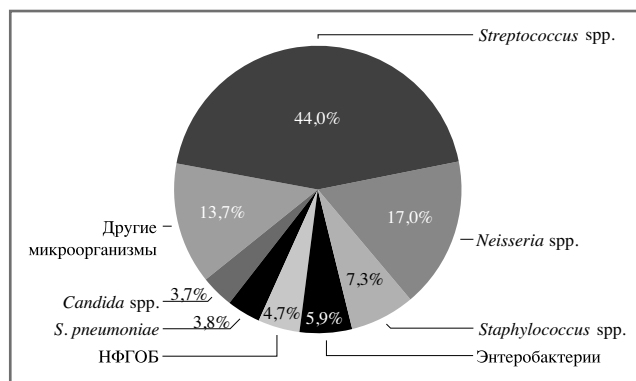


Рис. 1. Микробиологический пейзаж ВДП у обследованных до вакцинации.

Fig. 1. Microbiological landscape of the upper respiratory tract (URT) in those examined before vaccination.

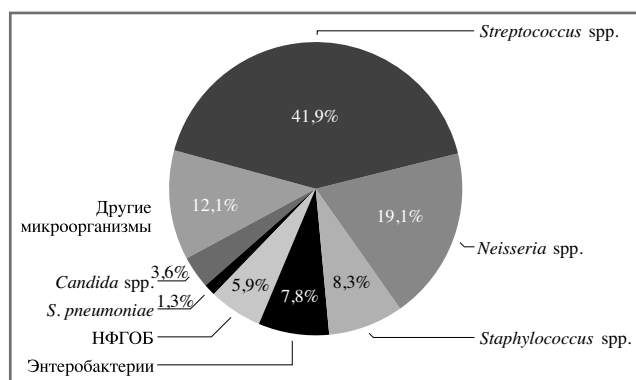


Рис. 2. Микробиологический пейзаж ВДП у обследованных через 1 год после вакцинации.

Fig. 2. Microbiological landscape of the URT in those examined 1 year after vaccination.

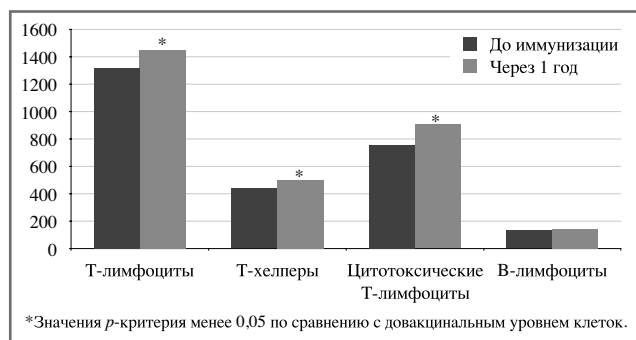


Рис. 3. Значения медианы CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ и CD19+ лимфоцитов до введения вакцины и через 1 год после вакцинации.

Fig. 3. Median values of CD3+, CD3+ CD4+, CD3+ CD8+ and CD19 + lymphocytes before vaccine administration and 1 year after vaccination.

борок применялся критерий знаковых рангов Вилкоксона. Для номинальных данных в несвязанных выборках использовался критерий χ^2 Пирсона (при числе ожидаемых значений более 10) или точный критерий Фишера (при числе ожидаемых значений 10 и менее). Разница в показателях считалась статистически значимой при значении критерия значимости (p) менее 0,05.

Таблица 1. Значения показателей иммунограммы у ВИЧ-инфицированных больных до вакцинации
Table 1. Values of immunogram indices in HIV-infected patients before vaccination

Популяции и субпопуляции лимфоцитов, абс.	25-й процентиль	Медиана	75-й процентиль
CD3+	977,3	1318,0	1837,8
CD3+CD4+	237,0	440,5	631,5
CD3+CD8+	601,3	758,5	1133,0
CD19+	60,0	134,0	244,8

Таблица 2. Значения показателей иммунограммы у ВИЧ-инфицированных больных через 1 год после иммунизации
Table 2. Values of immunogram indices in HIV-infected patients 1 year after immunization

Популяции и субпопуляции лимфоцитов, абс.	25-й процентиль	Медиана	75-й процентиль
CD3+	1132,8	1453,0	1894,5
CD3+CD4+	317,0	502,0	695,3
CD3+CD8+	743,0	905,0	1269,0
CD19+	75,8	146,5	217,0

Таблица 3. Значения CD45RO+ лимфоцитов до проведения вакцинопрофилактики и через 1 год
Table 3. Values of CD45RO + lymphocytes before vaccination and after 1 year

Период взятия крови	25-й процентиль	Медиана	75-й процентиль
До иммунизации	622,0	814,5	954,0
Через 1 год	661,5	827,0	1012,3

Результаты

Обследованные, которые подписали информированное согласие на участие, завершили все этапы исследования. Данные о переносимости препарата и острых реакциях на вакцину представлены в предыдущей статье [16]. Через 1 год после завершения исследования не зафиксировано вторичных осложнений (например, аутоиммунных).

За время наблюдения у одного привитого пациента зарегистрировали случай внебольничной пневмонии. Больной проходил стационарное лечение, этиологию заболевания не установлена. Кроме того, у обследованных зарегистрировали статистически значимое снижение количества эпизодов острой респираторной вирусной инфекции в течение года ($p=0,0002$), что, на наш взгляд, связано со снижением носительства пневмококка и повышением активности мукозального иммунитета.

Анализ результатов микробиологического обследования выявил следующие особенности. До введения вакцины в мазках с задней стенки глотки у обследованных наиболее часто обнаруживались стрептококки (*Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius*

и др.) – 186 штаммов (97 участников), а также нейссерии (*Neisseria subflava*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria flavescens* и др.) – 72 штамма у 51 пациента (рис. 1). Также выявили 31 штамм стафилококков (55% *S. aureus*) у 25 ЛЖВ, 25 штаммов энтеробактерий (22 больных) и 20 представителей НФГОВ (20 участников). Пневмококк выделили у 16 обследованных, а грибы рода *Candida* (*Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*) – 15 ЛЖВ (15 штаммов). Всего у участников исследования до вакцинации обнаружили 423 штамма микроорганизмов.

Через 1 год после иммунизации выделили и идентифицировали 387 штаммов микроорганизмов (рис. 2). Наиболее часто обнаруживались стрептококки (162 штамма у 96 обследованных) и нейссерии (74 штамма у 54 пациентов). *Staphylococcus* spp., было выявлено 32 штамма, из которых 62,5% – золотистый стафилококк у 25 ЛЖВ. У 5 обследованных зарегистрировано носительство пневмококка (5 штаммов), слизистая оболочка задней стенки глотки 14 участников колонизирована грибами рода *Candida* (14 штаммов). Также у 26 пациентов идентифицировали 30 штаммов энтеробактерий, у 22 – 23 штамма НФГОВ.

Таким образом, до введения ПКВ13, а также в течение года с момента вакцинации у ВИЧ-инфицированных взрослых отмечались следующие особенности микробиологического пейзажа ВДП. Наиболее часто у обследованных выделялись представители кокковой флоры (стрептококки, нейссерии и стафилококки). Выявлен высокий уровень носительства пневмококка в популяции ЛЖВ (у 16% участников исследования). При этом введение ПКВ13 приводит к статистически значимому снижению носительства *S. pneumoniae* через 1 год после вакцинации ($p=0,012$).

Обращает внимание высокая частота колонизации слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных больных представителями порядка *Enterobacterales* – у 22 пациентов до введения ПКВ13 обнаружены микроорганизмы из данной группы. Через 1 год после вакцинации энтеробактерии в мазке с задней стенки глотки определялись чаще, чем до введения препарата. Однако выявленные закономерности не имеют статистической значимости ($p=0,508$). Остальные группы микроорганизмов обнаруживались примерно в одинаковых пропорциях в течение года, изменения частоты их обнаружения статистически незначимы ($p>0,05$).

При анализе результатов иммунологического обследования перед введением ПКВ13 снижение общего количества лимфоцитов (ниже 880 кл/мкл) зарегистрировали у 19 ЛЖВ, Т-хелперов (менее 500 кл/мкл) – 56, цитотоксических Т-лимфоцитов (значение ниже 210 кл/мкл) – 2, а В-лимфоцитов (менее 100 кл/мкл) – у 31 обследованного (табл. 1).

Повышенные значения отмечались для популяции CD3+ клеток (более 1200 кл/мкл) у 9 ЛЖВ, CD3+CD8+ лимфоцитов (выше 1200 кл/мкл) – 24, а CD19+ клеток – у 3 участников. До иммунизации не выявлено ни одного пациента с повышенными значениями субпопуляции CD3+CD4+ лимфоцитов (более 1460 кл/мкл).

Через 1 год после введения ПКВ13 не выявили пациентов со сниженным количеством CD3+ и CD3+CD8+ клеток. Значения ниже нормальных субпопуляции CD3+CD4+ лимфоцитов обнаружили у 49 обследованных, а CD19+ клеток – у 30 ЛЖВ. Повышение общего количества Т-лимфоцитов выявили у 8 больных, цитотоксических Т-лимфоцитов – 26, а В-лимфоцитов – у 2 участников. При этом не обнаружили пациентов с уровнем Т-хелперов выше нормальных значений (табл. 2).

Абсолютные значения медианы CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ через 1 год после иммунизации были статистически значимо выше, чем до проведения вакцинопрофилактики (значения p -критерия равны 0,0004, менее 0,0001, 0,0001 соответственно). Динамика изменений значения медианы для исследованных популяций и субпопуляций лимфоцитов представлена на **рис. 3**.

Абсолютные значения В-лимфоцитов через 1 год после начала исследования не имели статистически значимых различий по сравнению с довакцинальными значениями ($p=0,701$).

В нашем исследовании также проводилась оценка изменений количества клеток иммунологической памяти (CD45RO+) у ЛЖВ до иммунизации и через 1 год после введения ПКВ13. Значения данной субпопуляции лимфоцитов за каждый период времени представлены в **табл. 3**.

Выявили увеличение количества клеток, ответственных за формирование иммунологической памяти, по сравнению с исходными значениями ($p<0,0001$).

Обсуждение

Согласно данным литературы носительство пневмококка является главным фактором передачи возбудителя в популяции и возникновения инвазивных форм инфекций [13]. В нашем исследовании *S. pneumoniae* обнаружили на слизистой оболочке задней стенки глотки у 16% участников, что показывает высокую распространенность микроорганизма в популяции ВИЧ-инфицированных больных.

Также в мазках часто выявляли представителей порядка *Enterobacterales* (22% обследованных) и грибов рода *Candida* (15% участников). Появление микроорганизмов, способных образовывать капсулу (пневмококк и энтеробактерии) на слизистой оболочке ВДП, на наш взгляд, может быть связано с нарушением мукозального иммунитета, а именно сниженным содержанием Ig, которые принимают основное участие в борьбе с данными микроорганизмами. При этом в литературе описан как дефицит антител в слюне у ВИЧ-инфицированных [17], так и их нормальный уровень [18].

Согласно данным литературы применение ПКВ приводит к снижению носительства возбудителя в популяции [19], что подтверждено в исследовании: через 1 год после иммунизации *S. pneumoniae* выделили у 5 участников, что статистически значимо ниже, чем до введения ПКВ13 ($p=0,012$).

При проведении исследования обнаружили, что вакцинация приводит к стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы. Отмечается статистически значимое увеличение общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов через 1 год после проведения вакцинопрофилактики. Скорее всего, это связано не только с действием ПКВ13, но и с регулярной антиретровирусной терапией.

Кроме того, выявлено подавление В-клеточного звена иммунной системы у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При этом не зафиксировано статистически значимого увеличения популяции CD19+ лимфоцитов через 1 год после проведения вакцинопрофилактики, что доказывает отсутствие стимуляции В-клеточного звена иммунитета антигенами вакцины у ЛЖВ.

Применение ПКВ13 также способствует образованию клеток иммунологической памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов. Через 1 год после иммунизации у обследованных зарегистрировали статистически значимое возрастание количества CD45RO+ лимфоцитов ($p<0,0001$).

Заключение

Таким образом, проведение иммунопрофилактики ПКВ13 взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов приводит к снижению носительства *S. pneumoniae*, а также способствует стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы и стимулирует образование клеток иммунологической памяти.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВДП – верхние дыхательные пути

ЛЖВ – лица, живущие с ВИЧ

НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии

ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина

ПКВ13 – 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина

ППВ – пневмококковая полисахаридная вакцина

Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 сентября 2020 г. Справка. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020. Режим доступа: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2020/11/Spravka-VICH-v-Rossii-9-mes-2020.pdf>. Ссылка активна на 07.04.2021 [HIV infection in the Russian Federation as of September 30, 2020. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS of the Federal Budgetary Scientific Institution of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2020. Available at: <http://www.hivruussia.info/wp-content/uploads/2020/11/Spravka-VICH-v-Rossii-9-mes-2020.pdf>. Accessed: 07.04.2021 (in Russian)].
2. Зими́на В.Н., Аста́фьев А.В. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика. *Пульмонология*. 2016;26(4):488-97 [Zimina VN, Astafev AV. Community-acquired pneumonia in adult HIV-infected patients: course, treatment, and prevention. *Pulmonologiya*. 2016;26(4):488-97 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2016-26-4-488-497
3. Segal LN, Methé BA, Nolan A, et al. HIV-1 and bacterial pneumonia in the era of antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(3):282-7. DOI:10.1513/pats.201006_044WR
4. Bordon J, Kapoor R, Martinez C, et al. CD4+ cell counts and HIV-RNA levels do not predict outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized HIV-infected patients. *Int J Infect Dis*. 2011;15(12):e822-7. DOI:10.1016/j.ijid.2011.05.021
5. Галкина-Лазарева Е.В. Эффективность профилактики пневмококковых инфекций. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(3):12-7 [Galkina-Lazareva EV. The effectiveness of the prevention of pneumococcal infections. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2012;11(3):12-7 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v11i3.291
6. Feldman C, Anderson R. Bacterial community-acquired pneumonia. In: *Pulmonary complications of HIV*. Ed. by Feldman C, Polverino E, Ramirez JA. Norwich: Page Bros Ltd, 2014; p. 98-111. DOI:10.1183/2312508X.erm6614
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрия*

- ческая фармакология. 2018;15(3):200-11 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Vaccination of pneumococcal infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018;15(3):200-11 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v15i3.1899
8. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19-34 [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults. *Russian Pulmonology*. 2019;29(1):19-34 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
 9. Костинов А.М., Костинов М.П., Машилов К.В. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм. *Медицинский совет*. 2020;(17):66-73 [Kostinov AM, Kostinov MP, Mashilov KV. Pneumococcal vaccines and COVID-19 antagonism. *Meditsinskiy sovet*. 2020;(17):66-73 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-17-66-73
 10. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., и др. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2018;28(2):193-9 [Protasov AD, Zhestkov AV, Kostinov MP, et al. Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients. *Pulmonologiya*. 2018;28(2):193-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199
 11. Федосеенко М.В., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е., и др. Опыт применения и оценка безопасности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у детей младше 5 лет. *Педиатрическая фармакология*. 2014;1 (5):59-64 [Fedoseenko MV, Novikova DA, Tkachenko NE, et al. Experience in the use and safety assessment of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children under 5 years of age. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014;11(5):59-64 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v11i5.1166
 12. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с хроническими заболеваниями носоглотки снижает уровень заболеваемости другими инфекциями респираторного тракта: результаты проспективного сравнительного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(5):557-63 [Vavilova VP, Vavilov AM, Cherkaeva AKh. Prevention of pneumococcal infection in children with chronic diseases of the nasopharynx reduces the incidence of other respiratory tract infections: results of a prospective comparative study. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015;14(5):557-563 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v14i5.1439
 13. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Вишнева Е.А., и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(1):58-74 [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Vishnyova EA, et al. Theoretical foundations and real results: a review of materials on vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in the world. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018;15(1):58-74 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v15i1.1844
 14. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. *AIDS*. 2015;29(11):1345-54. DOI:10.1097/QAD.0000000000000689
 15. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis*. 2015;212(1):18-27. DOI:10.1093/infdis/jiu631
 16. Жестков А.В., Золотов М.О., Лямин А.В., и др. Опыт применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):38-44 [Zhestkov AV, Zolotov MO, Lyamin AV, et al. Experience with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in HIV-infected patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(11):38-44 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.11.000861
 17. Сафиуллин А.И., Аскарова Л.И., Мирахмедова Н.Н., Папина Е.С. Концентрация иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) в крови и слюне у ВИЧ-инфицированных с оральными поражениями. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2015;2:130-2 [Safiullin AI, Askarova LI, Mirahmedova NN, Papina ES. The concentration of immunoglobulins of the main classes (A, M, G) in the blood and saliva in HIV-infected patients with oral lesions. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*. 2015;2:130-2 (in Russian)].
 18. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии. Под ред. М.П. М.П. Костинова, И.И. Абабиа. М.: Группа МДВ, 2019; с. 333-50 [Rukovodstvo po vaksinatсии i immunoterapii pri LOR-patologii. Ed. M.P. Kostinova, I.I. Ababiia. Moscow: MDV Group, 2019; p. 333-50 (in Russian)].
 19. Харит С.М., Перова Л.М. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции. *Медицинский совет*. 2015;16:64-7 [Harit SM, Perova LM. Modern approaches to the prevention of pneumococcal infection. *Meditsinskiy sovet*. 2015;16:64-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-16-64-67

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2021



Фармакоэпидемиологическое исследование COVID-19 в Российской Федерации ЭГИДА-2020

Н.Ю. Пшеничная^{✉1,2}, Е.Н. Карева^{3,4}, И.А. Ленева⁵, В.А. Булгакова^{4,6}, И.Э. Кравченко⁷, И.В. Николаева⁷, А.И. Грекова⁸, А.П. Иванова⁹, Л.В. Пузырева¹⁰, Г.М. Хасанова¹¹, С.Н. Орлова¹², Е.П. Тихонова¹³, В.А. Петров^{14,15}, О.В. Малинин¹⁶, Н.В. Колаева³, Е.В. Волчкова³, Н.Н. Каншина³, В.П. Чуланов^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

⁶ФГБНУ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, Москва, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

¹⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

¹⁵Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт», Обнинск, Россия;

¹⁶ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

✉Пшеничная Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. международного сотрудничества, врач-инфекционист группы по оценке качества оказания медицинской помощи при инфекционных болезнях ФГБУ НМИЦ ФПИ, зам. дир. по клинко-аналитической работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». Тел.: +7(495)974-96-46; e-mail: pshenichnaya@cmd.su; ORCID: 0000-0003-2570-711X

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6861-6512

Ленева Ирина Анатольевна – д-р биол. наук, зав. лаб. экспериментальной вирусологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-7755-2714

Булгакова Вилия Ахтямовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской педиатрии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд. научно-информационного развития НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ ЦКБ. ORCID: 0000-0003-4861-0919

Кравченко Ирина Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0003-4408-7542

Николаева Ирина Венидиктовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0003-0104-5895

Грекова Антонина Ивановна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0001-6861-6512

Иванова Антонина Петровна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-1544-382X

Пузырева Лариса Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0003-0495-3645

✉Natalia Yu. Pshenichnaya. E-mail: pshenichnaya@cmd.su; ORCID: 0000-0003-2570-711X

Elena N. Kareva. ORCID: 0000-0001-6861-6512

Irina A. Leneva. ORCID: 0000-0002-7755-2714

Vilya A. Bulgakova. ORCID: 0000-0003-4861-0919

Irina E. Kravchenko. ORCID: 0000-0003-4408-7542

Irina V. Nikolaeva. ORCID: 0000-0003-0104-5895

Antonina I. Grekova. ORCID: 0000-0001-6861-6512

Antonina P. Ivanova. ORCID: 0000-0002-1544-382X

Larisa V. Puzyreva. ORCID: 0000-0003-0495-3645

Аннотация

Обоснование. В течение 2020 г. в Российской Федерации был рекомендован к применению ряд этиотропных препаратов, однако вопрос противовирусной терапии (ПВТ) COVID-19 остается открытым.

Цель. Фармакоэпидемиологический анализ коронавирусной инфекции COVID-19 на территории РФ с февраля по ноябрь 2020 г. и оценка эффективности разных схем ПВТ.

Материалы и методы. Анализируемая популяция включала 1082 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, проходивших стационарное лечение в лечебных учреждениях в 17 регионах РФ. Средний возраст составил $48,7 \pm 18,1$ года (медиана возраста – 50 лет), равное число мужчин и женщин. Среднетяжелая форма COVID-19 (85% пациентов) по сравнению с легкой (15%) характеризовалась большим возрастом пациентов (медиана возраста – 54 vs 21 год; $p < 0,001$), индексом массы тела ($27,8$ vs $23,4$; $p < 0,001$), частотой хронических заболеваний в анамнезе ($75,3\%$ vs $8,5\%$; $p < 0,001$), в основном заболевания системы кровообращения ($37,8\%$). Клиническая картина среднетяжелой формы COVID-19 отличалась более длительной продолжительностью симптомов интоксикации ($10,8 \pm 6,1$ vs $4,2 \pm 2,7$ дня; $p < 0,001$), катаральных симптомов ($10,2 \pm 5,4$ vs $6,1 \pm 4,1$ дня; $p < 0,001$).

Результаты. Во время лечения в стационаре 92% пациентов получали ПВТ, 77% – антибактериальные препараты, 16% – кортикостероиды (дексаметазон). Терапия умифеновиром приводила к значимому снижению продолжительности интоксикационного ($8,7 \pm 5,5$ vs $11,7 \pm 5,5$ дня; $p < 0,001$) и катарального ($8,8 \pm 5,1$ vs $12,0 \pm 4,9$ дня; $p < 0,001$) синдромов в сравнении с группой без ПВТ. Применение интерферона снижало продолжительность симптомов интоксикации в сравнении с группой без ПВТ ($8,9 \pm 7,5$ vs $11,7 \pm 5,5$ дня; $p < 0,05$). Терапия гидроксихлорохином, имидазолилэтанамид пентандиовой кислотой и комбинацией лопинавир + ритонавир не влияла на течение COVID-19. Нежелательные реакции в основном были связаны с приемом антибиотиков.

Заключение. Умифеновир снижал продолжительность интоксикационных и катаральных симптомов. Включение интерферона в схемы ПВТ также приводит к улучшению клинической картины.

Ключевые слова: коронавирусы, SARS-CoV-2, COVID-19, противовирусная терапия, умифеновир, лопинавир, ритонавир, гидроксихлорохин, интерферон

Для цитирования: Пшеничная Н.Ю., Карева Е.Н., Ленева И.А., Булгакова В.А., Кравченко И.Э., Николаева И.В., Грекова А.И., Иванова А.П., Пузырева А.В., Хасанова Г.М., Орлова С.Н., Тихонова Е.П., Петров В.А., Малинин О.В., Колаева Н.В., Волчкова Е.В., Каншина Н.Н., Чуланов В.П. Фармакоэпидемиологическое исследование COVID-19 в Российской Федерации ЭГИДА-2020. Терапевтический архив. 2021;93(11):1306–1315. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201206

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacoepidemiological research of COVID-19 in the Russian Federation EGIDA-2020

Natalia Yu. Pshenichnaya^{1,2}, Elena N. Kareva^{3,4}, Irina A. Leneva⁵, Vilya A. Bulgakova^{4,6}, Irina E. Kravchenko⁷, Irina V. Nikolaeva⁷, Antonina I. Grekova⁸, Antonina P. Ivanova⁹, Larisa V. Puzyreva¹⁰, Guzel M. Khasanova¹¹, Svetlana N. Orlova¹², Elena P. Tikhonova¹³, Vladimir A. Petrov^{14,15}, Oleg V. Malinin¹⁶, Natalia V. Kolaeva³, Elena V. Volchkova³, Nina N. Kanchina³, Vladimir P. Chulanov^{1,3}

¹National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia;

⁶Central Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁷Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁸Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

⁹Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

¹⁰Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

¹¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

¹²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

¹³Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

¹⁴Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia;

¹⁵Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia;

¹⁶Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Хасанова Гузель Миргасимовна – д-р мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-7255-5302

Guzel M. Khasanova. ORCID: 0000-0001-7255-5302

Орлова Светлана Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО ИвГМА. ORCID: 0000-0003-2485-6033

Svetlana N. Orlova. ORCID: 0000-0003-2485-6033

Тихонова Елена Петровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0001-6466-9609

Elena P. Tikhonova. ORCID: 0000-0001-6466-9609

Петров Владимир Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. научно-образовательным отд. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ. ORCID: 0000-0002-8580-933X

Vladimir A. Petrov. ORCID: 0000-0002-8580-933X

Abstract

Background. During 2020 a several antiviral drugs were recommended in Russia, therefore issue of COVID-19 antiviral therapy (AVT) remains open. **Aim.** An analysis of coronavirus infection in Russia and evaluation of different AVT regimens effectiveness.

Materials and methods. The study involved a retrospective analysis of 1082 patient records with laboratory-confirmed COVID-19 in 17 regions of Russia. The number of men and women was equal, mean age – 48.7±18.1 (median – 50). Patients with moderate COVID-19 (85%) versus mild COVID-19 (15%) were characterized by higher age (median – 54 vs 21 years; $p<0.001$), higher body mass index (27.8 vs 23.4; $p<0.001$), prevalence of chronic diseases (75.3% vs 8.5%; $p<0.001$), including circulatory system diseases (37.8%). Moderate COVID-19 characterized by higher intoxication (10.8±6.1 vs 4.2±2.7 days; $p<0.001$) and catarrhal symptoms duration (10.2±5.4 vs 6.1±4.1 days; $p<0.001$).

Results. During hospitalization 92% of the patients received AVT, 77% – antibiotics, and 16% – corticosteroids. Umifenovir therapy resulted in a significant reduction of intoxication (8.7±5.5 vs 11.7±5.5 days; $p<0.001$) and catarrhal symptoms duration (8.8±5.1 vs 12.0±4.9 days; $p<0.001$) compared to the group without AVT. The usage of INF reduced intoxication symptoms compared with the group without AVT (8.9±7.5 vs 11.7±5.5; $p<0.05$). Therapy with hydroxychloroquine, imidazolethamide pentandioic acid, and lopinavir + ritonavir combination did not affect the course of COVID-19. Most of adverse reactions were related to antibiotics.

Conclusion. Umifenovir therapy and inclusion of interferon in AVT regimens was associated improvement in the clinical manifestation of the disease among patients.

Keywords: coronaviruses, SARS-CoV-2, COVID-19, antiviral therapy, umifenovir, lopinavir, ritonavir, hydroxychloroquine, interferon

For citation: Pshenichnaya NYu, Kareva EN, Leneva IA, Bulgakova VA, Kravchenko IE, Nikolaeva IV, Grekova AI, Ivanova AP, Puzyreva LV, Khasanova GM, Orlova SN, Tikhonova EP, Petrov VA, Malinin OV, Kolaeva NV, Volchkova EV, Kanchina NN, Chulanov VP. Pharmacoepidemiological research of COVID-19 in the Russian Federation EGIDA-2020. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1306–1315. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201206

Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2 – РНК-содержащим вирусом семейства *Coronaviridae* [1]. SARS-CoV-2 быстро распространяется, в основном воздушно-капельным путем. Тяжесть течения заболевания варьирует от легких или среднетяжелых форм до тяжелой вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью [2]. Летальность при COVID-19 в среднем составляет 1,29%, однако зависит от возраста пациента и наличия сопутствующих хронических заболеваний, а также своевременности и качества оказания медицинской помощи и может достигать 4,25% среди пожилых [3] и 15% в группах риска [4], что определяет необходимость глобальных усилий по разработке этиотропной противовирусной терапии (ПВТ) [5]. В марте 2020 г. в России зарегистрированы первые случаи заражения COVID-19, в конце месяца – первый летальный исход. В течение весны наблюдался рост заболеваемости, который замедлился летом с последующей активизацией в последнем квартале года (рис. 1) [6, 7].

Подходы к терапии пациентов изменялись на протяжении всей пандемии. В течение 2020 г. в России опубликовано 9 версий временных методических рекомендаций (ВМР)

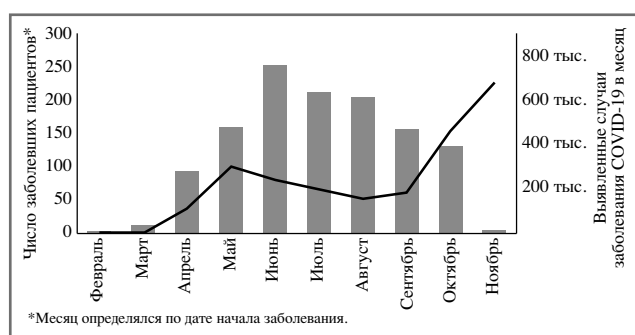


Рис. 1. Заболеваемость COVID-19 в РФ в период проведения исследования (черная линия) и число заболевших пациентов, включенных в исследование в течение 2020 г.

Fig. 1. COVID-19 cases in the Russian Federation during the study period (black line) and the number of patients included in the study.

по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Противовирусные препараты, рекомендованные к применению в разных версиях ВМР, приведены в табл. 1.

Информация об авторах / Information about the authors

Малинин Олег Витальевич – канд. мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА. ORCID: 0000-0002-3025-0866

Колосова Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. инфекционных болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4091-9947

Волчкова Елена Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ИКМ им. Склифосовского Н.В. ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4091-9947

Каншина Нина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ИКМ им. Склифосовского Н.В. ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9608-9737

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ, проф. каф. инфекционных болезней института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6303-9293

Oleg V. Malinin. ORCID: 0000-0002-3025-0866

Natalia V. Kolaeva. ORCID: 0000-0002-4091-9947

Elena V. Volchkova. ORCID: 0000-0002-4091-9947

Nina N. Kanchina. ORCID: 0000-0002-9608-9737

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Таблица 1. Препараты этиотропной ПБТ, рекомендованные для лечения COVID-19 легкого и среднетяжелого течения, согласно версиям ВМР Минздрава России**Table 1. Etiotropic antivirals recommended for the treatment of mild and moderate COVID-19, according to the different versions of Interim Guidelines of the Ministry of Health of Russia**

Версия и дата	Этиотропная ПБТ и ее продолжительность	
	легкое течение	среднетяжелое течение
Версия 1 от 29.01.2020	Рибавирин (1–2 нед); лопинавир + ритонавир (14 дней); ИФН-β-1b (14 дней)	
Версия 2 от 03.02.2020	Специфическая этиотропная терапия легких форм не предусмотрена	Рибавирин (1–2 нед); лопинавир + ритонавир (14 дней); ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 3 от 03.03.2020	Вопрос о назначении ПБТ решается индивидуально	Рибавирин (9–11 дней); лопинавир + ритонавир (14 дней); ИФН-β-1b (14 дней); ИФН-α (5 дней)
Версия 4 от 27.03.2020	ИФН-α (5 дней)	Лопинавир + ритонавир (14 дней); хлорохин (7 дней); ГДХ (7 дней); ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 5 от 08.04.2020	ГДХ/хлорохин/мефлохин (7 дней)	ГДХ/хлорохин/мефлохин (7 дней); лопинавир + ритонавир и ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 6 от 28.04.2020	ГДХ/хлорохин/мефлохин (7 дней); УМФ (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	ГДХ/хлорохин/мефлохин (7 дней); лопинавир + ритонавир и ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 7 от 03.06.2020	ГДХ/мефлохин (7–9 дней); УМФ (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней); ГДХ/мефлохин (7–9 дней); лопинавир + ритонавир и ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 8 от 03.09.2020	ГДХ (7–9 дней); УМФ (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней); ГДХ (7–9 дней)
Версия 9 от 26.10.2020	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); ГДХ (7–9 дней) и ИФН-α (5 дней); УМФ (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); ГДХ (7–9 дней) и ИФН-α (5 дней); ремдесивир (10 дней)
Версия 10 от 08.02.2021	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); ГДХ (7–9 дней) и ИФН-α (5 дней); УМФ в (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); ГДХ (7–9 дней) и ИФН-α (5 дней); ремдесивир (10 дней)
Версия 11 от 07.05.2021	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); УМФ в (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней); ремдесивир (10 дней)
Версия 12 от 21.09.2021	УМФ в (5–7 дней) и ИФН-α; фавипиравир (10 дней) и ИФН-α	Фавипиравир (10 дней); ремдесивир (10 дней)

В феврале 2020 г. ВОЗ рекомендовала проводить оценку методов лечения COVID-19 в крупных рандомизированных клинических исследованиях [8]. Одним из наиболее масштабных является британское национальное исследование RECOVERY [9], результаты которого 5 июня 2020 г. показали отсутствие клинической эффективности гидроксихлорохина (ГДХ) у госпитализированных пациентов [10]. Позднее, 29 июня, было заявлено и об отсутствии эффективности комбинации лопинавир + ритонавир [11]. Другое исследование, инициированное ВОЗ, – SOLIDARITY [12]. Его результаты также подтверждали неэффективность применения ГДХ и комбинации лопинавир + ритонавир у госпитализированных пациентов, отсутствие их влияния на выживаемость больных. Не снижало смертность применение интерферона (ИФН)-β-1a в виде монотерапии или в сочетании с лопинавиром, а также ремдесивира, который только сокращал продолжительность болезни [12, 13].

Большая часть опубликованных рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности ПБТ, ограничивается участием соматически здоровых взрослых добровольцев. В связи с этим актуальными становятся изучение реальной клинической практики и проведение ретроспективных исследований, которые позволяют расширить представления об эффективности и безопасности препаратов, в том числе у пациентов из групп риска, данные которых рутинно не анализируются в регистрационных клинических исследованиях [14].

В 2009 г. одновременно в 9 регионах Российской Федерации впервые проведено многоцентровое наблюдательное исследование ЭГИДА – ретроспективный описательный анализ историй болезней 284 взрослых пациентов с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. Это исследование было продолжено и включило 3532 пациента в сезоне 2010–2011 гг., 1755 больных – в сезоне 2014–2015 гг., охватив 88 лечебных учреждений в 50 регионах РФ [15–17].

Новое исследование ЭГИДА-2020 проведено в РФ с февраля по ноябрь 2020 г.

Цель исследования – фармакоэпидемиологический анализ течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, получавших стационарное лечение в российских медицинских учреждениях в 2020 г., а также оценка эффективности разных схем ПБТ.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов в возрасте от 18 лет, госпитализированных с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1)» в 2020 г. Сформирована база данных, которая включает сведения о пациентах, находившихся на стационарном лечении в 22 медицинских организациях 17 регионов РФ.

Критерии включения. Отбирались истории болезней пациентов, у которых при поступлении выявлялись сим-

птомы острого респираторного заболевания легкой и средней степени тяжести: температура тела выше 37,5°C, наличие как минимум одного катарального (респираторного) симптома (кашель, боль в горле, симптомы ринита, фарингита, трахеита), как минимум одного симптома интоксикации (головная боль, недомогание, боли в мышцах, потливость и/или озноб, слабость). Критерием исключения являлось наличие бактериальных осложнений на момент поступления в стационар.

Форма сбора данных. Сбор данных осуществлялся путем копирования соответствующей информации из истории болезни стационарного пациента в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК). В карту вносились общие сведения о пациенте, эпидемиологический анамнез, клинические признаки в начале заболевания и при поступлении в стационар, результаты лабораторной диагностики, рентгенографического обследования и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, сведения о проводимой в стационаре терапии и сроках нормализации основных показателей, информация о наличии осложнений и побочных нежелательных реакций (НР) на проводимую терапию, исход заболевания. Внесение данных в ИРК осуществлялось после выписки пациента из стационара. Информация, относящаяся к персональным данным, в ИРК не вносилась.

Критерии эффективности ПБТ. Эффективность ПБТ оценивалась по продолжительности отдельных симптомов болезни в сравнении с пациентами, не получавшими ПБТ.

Продолжительность лихорадки рассчитывалась как число дней от начала заболевания, когда отмечалась температура тела выше 37,5°C. Продолжительность остальных симптомов рассчитывалась как число дней от начала заболевания до разрешения данного симптома. Кроме того, оценивалась продолжительность интоксикационного синдрома (суммарная длительность лихорадки, озноба, слабости, головной боли и миалгии) и катарального синдрома (кашель и затрудненность дыхания).

Вирусная пневмония оценивалась в баллах (от 0 до 4) в зависимости от степени выявленных изменений по шкале, основанной на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в легком с наибольшим поражением [4]:

- 0 баллов (КТ-0) – отсутствие характерных проявлений;
- 1 балл (КТ-1) – минимальный объем/распространенность <25% объема легких;
- 2 балла (КТ-2) – средний объем/распространенность 25–50% объема легких;
- 3 балла (КТ-3) – значительный объем/распространенность 50–75% объема легких;
- 4 балла (КТ-4) – субтотальный объем/распространенность >75% объема легких.

В зависимости от получаемой ПБТ пациенты разделены на группы получавших монотерапию противовирусным средством и группы с комбинацией ПБТ с препаратами ИФН. Комбинации разных противовирусных препаратов были единичными и не включались в анализ эффективности терапии. В группу не получивших ПБТ включены пациенты, которые на госпитальном этапе не принимали противовирусные препараты или иммуномодулирующие средства, а получали только симптоматическую (жаропонижающие, обезболивающие, местные антисептики и деконгестанты) или антибактериальную терапию (азитромицин и другие антибиотики).

Статистические методы. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные из ИРК вносились в еди-

ную базу в MS Excel. Нормальность распределения определяли критерием Колмогорова–Смирнова. Различия между количественными признаками оценивали с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, между качественными – с помощью критерия χ^2 . Достоверность различий при множественных сравнениях определяли с помощью критерия Даннетта (Dunnnett's test) с поправкой Холма–Бонферрони (Holm–Bonferroni). Качественные признаки представляли в форме доли пациентов с данным значением признака от общего числа пациентов с известным значением такого признака. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ данных проводили в пакете RStudio 1.3.1093.

Ограничения исследования. Исследование носило ретроспективный характер. Включены противовирусные препараты, рекомендованные для лечения COVID-19 в период сбора данных.

Результаты

Общая характеристика исследуемой популяции.

С февраля по ноябрь 2020 г. собрано 1277 историй болезней госпитализированных пациентов в клинических центрах 17 регионов РФ (Амурская, Архангельская, Волгоградская, Ивановская, Иркутская, Калининградская, Московская, Омская, Оренбургская, Саратовская, Свердловская, Смоленская области, Красноярский, Ставропольский и Хабаровский край, Республика Татарстан и Удмуртская Республика). Заболеваемость COVID-19 в РФ в период проведения исследования и число заболевших пациентов, данные которых включены в исследование, см. на рис. 1.

Сформированная база данных ($n=1277$) включает пациентов, госпитализированных с подозрением на COVID-19, среди которых у 1111 пациентов диагноз COVID-19 подтвержден лабораторно – обнаружена РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на слизистых оболочках верхних дыхательных путей. В тяжелом состоянии госпитализированы 29 пациентов. Летальных исходов в анализируемой выборке не было. Таким образом, в анализ включены 1082 истории болезней пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 легкой или среднетяжелой степени тяжести.

Анализируемая популяция включала 524 (48,5%) мужчины и 553 (49,5%) женщин [для 23 (2%) человек пол не указан], в том числе 2 беременные женщины. Средний возраст составил $48,6 \pm 18,1$ года (медиана возраста – 50 лет), максимальный возраст – 95 лет; 165 (15%) пациентов госпитализированы с COVID-19 в легкой форме, 917 (85%) – в среднетяжелой форме. Общая характеристика исследуемой популяции, клиническая характеристика легкой и среднетяжелой формы COVID-19 представлены в табл. 2.

Группы пациентов с COVID-19 с легкой и среднетяжелой формой заболевания в значительной степени различались между собой по общей демографической характеристике пациентов. Более 1/3 пациентов имели одно или несколько хронических заболеваний в анамнезе. В табл. 2 выделены наиболее часто встречающиеся в исследуемой популяции хронические заболевания, а также нозологические формы, потенциально оказывающие влияние на течение респираторных инфекций. Болезни системы кровообращения, среди которых преобладает гипертоническая болезнь, встречались у 32% пациентов, при этом абсолютное большинство имели среднетяжелое течение COVID-19. Эта группа характеризуется также большими медианой возраста, индексом массы тела и частотой других хронических заболеваний.

Таблица 2. Общая и клиническая характеристика пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19**Table 2. General and clinical characteristics of patients with mild and moderate COVID-19**

Исследуемые параметры	Вся популяция (<i>n</i> =1082), абс. (%)	Легкая форма (<i>n</i> =165), абс. (%)	Среднетяжелая форма (<i>n</i> =917), абс. (%)	<i>p</i>
Пол, м/ж	524/535 (48,5/49,5)	123/39 (74,5/23,6)	401/496 (43,7/54,1)	$p_2 < 0,001$
Нет данных по полу	23 (2)	3 (1,9)	20 (2,2)	
Средний возраст, лет (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	48,7±18,1	25,8±12,9	52,7±15,7	$p_1 < 0,001$
Рост, см (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	169,7±8,9	175,9±7,5	168,9±8,7	$p_1 < 0,001$
Масса тела, кг (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	78,3±15,3	71,8±10,9	79,3±15,7	$p_1 < 0,001$
Индекс массы тела (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	27,2±5,2	23,4±3,5	27,8±5,2	$p_1 < 0,001$
Беременные женщины	2 (0,2)	0	2 (0,3)	$p_2 > 0,05$
<i>Хронические заболевания в анамнезе (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра)</i>				
01 Некоторые инфекционные заболевания	12 (1)	1 (0,6)	11 (1,2)	$p_2 > 0,05$
02 Новообразования	26 (0,2)	0	2 (0,3)	$p_2 > 0,05$
05 Заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, включая	294 (27,2) 83 (7,7)	10 (6,1) 1 (0,6)	284 (31,0) 82 (9,0)	$p_2 < 0,001$
Метаболические заболевания	211 (19,5)	9 (5,5)	202 (22,0)	
Ожирение				
08 Болезни нервной системы	5 (0,5)	1 (0,6)	4 (0,5)	$p_2 > 0,05$
11 Болезни системы кровообращения	348 (32,2)	2 (1,3)	346 (37,8)	$p_2 < 0,001$
12 Болезни органов дыхания	38 (3,6)	0	38 (4,2)	$p_2 = 0,008$
13 Болезни органов пищеварения	5 (0,5)	0	5 (0,6)	$p_2 = 0,342$
<i>Клиническая характеристика и особенности течения COVID-19 и частота встречаемости отдельных симптомов (<i>M</i>±<i>SD</i>)</i>				
Среднее время до госпитализации, дни	3,3±3,12	3,5±4,12	3,2±2,9	$p_1 > 0,05$
Температура тела при госпитализации, °C	38,1±0,7 942 (87,0)	37,34±0,8 120 (72,7)	38,2±0,7 822 (89,6)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность лихорадки, дни	6,2±3,7 939 (86,7)	3,2±2,1 103 (62,4)	6,6±3,8 836 (91,1)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность озноба, дни	4,0±2,4 425 (39,3)	2,6±1,5 31 (18,7)	4,1±2,5 394 (42,3)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность головной боли, дни	5,5±3,1 574 (53,0)	3,2±1,9 47 (28,4)	5,8±3,10 527 (57,4)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность слабости, дни	10,2±6,4 666 (61,5)	5,3±3,11 139 (84,2)	11,0±6,52 527 (57,4)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность миалгии, дни	5,5±3,0 371 (34,3)	3,6±1,3 10 (6,0)	5,6±3,1 361 (39,4)	$p_1 < 0,03$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность кашля, дни	10,1±5,6 854 (78,9)	6,7±4,3 92 (55,7)	10,5±5,6 762 (83,0)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность диареи, дни	4,7±5,9 186 (17,1)	2,6±1,1 5 (3,0)	4,9±6,1 118 (19,7)	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность симптомов интоксикации, дни	9,9±6,2	4,2±2,7	10,8±6,1	$p_1 < 0,001$
Продолжительность катаральных симптомов, дни	9,7±5,5	6,1±4,1	10,2±5,4	$p_1 < 0,001$
Степень поражения легких по КТ при поступлении	1,3±0,5	0	1,3±0,5	–
Степень поражения легких по КТ (в течение терапии)	0,9±0,68	0	0,97±0,6	–
Продолжительность госпитализации, дни (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	15,1±5,4	15,1±5,2	15,0±5,4	$p_1 > 0,05$
Продолжительность болезни, дни (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	18,3±6,0	18,5±5,9	18,3±6,0	$p_1 > 0,05$

Примечание: p – сравнение легкой и среднетяжелой формы течения болезни, p_1 – критерий Уилкоксона, p_2 – критерий χ^2 .

Таблица 3. Эффективность ПВТ в виде монотерапии у пациентов с COVID-19, в сравнении с группой пациентов, не получавших ПВТ в течение госпитализации**Table 3. Monotherapy antivirals effectiveness in patients with COVID-19 during hospitalization, compared with the patients who did not receive antivirals**

Параметры ($M \pm SD$)	Без ПВТ	ГДХ	ИПК	Лопинавир + ритонавир	УМФ
Общее число пациентов, n	79	107	31	57	625
Средний возраст, лет	55,6 $\pm$ 15,1	51,8 $\pm$ 16,2	54,5 $\pm$ 13,5	49,4 $\pm$ 14,3	46,8 $\pm$ 18,4
Пиковая температура тела до госпитализации, °C	38,2 $\pm$ 0,7	38,3 $\pm$ 0,8	38,1 $\pm$ 0,7	38,4 $\pm$ 0,8	38,0 $\pm$ 0,8
Продолжительность лихорадки, дни	7,0 $\pm$ 4,0	6,3 $\pm$ 5,0	7,6 $\pm$ 3,8	6,9 $\pm$ 4,0	6,1 $\pm$ 3,2
Продолжительность озноба, дни	5,8 $\pm$ 3,0	4,7 $\pm$ 2,7	4,5 $\pm$ 2,8	4,5 $\pm$ 2,1	3,7 $\pm$ 2,2***
Продолжительность головной боли, дни	6,3 $\pm$ 3,0	6,2 $\pm$ 3,3	4,1 $\pm$ 2,6	8,4 $\pm$ 3,9**	5,4 $\pm$ 2,8
Продолжительность слабости, дни	12,6 $\pm$ 6,7	11,6 $\pm$ 6,8	18 $\pm$ 5,6***	14,1 $\pm$ 7,6	9,0 $\pm$ 5,7***
Продолжительность миалгии, дни	6,1 $\pm$ 3,4	6,9 $\pm$ 2,9	5,1 $\pm$ 3,0	8,1 $\pm$ 4,3	5,0 $\pm$ 2,6
Продолжительность кашля, дни	13,6 $\pm$ 6,1	10,3 $\pm$ 4,7***	14,93 $\pm$ 6,5	12,6 $\pm$ 5,5	8,9 $\pm$ 5,12***
Продолжительность диареи, дни	16,7 $\pm$ 28,8 (медиана – 2,5)	3,3 $\pm$ 2,3	4,0 $\pm$ 3,7	5,8 $\pm$ 4,7	4,5 $\pm$ 3,1
Продолжительность симптомов интоксикации, дни	11,7 $\pm$ 5,5	11,3 $\pm$ 6,4	16,3 $\pm$ 6,1***	14,3 $\pm$ 7,1	8,7 $\pm$ 5,5***
Продолжительность катаральных симптомов, дни	12,0 $\pm$ 4,9	10,2 $\pm$ 4,9	14,0 $\pm$ 6,7	12,3 $\pm$ 6,3	8,8 $\pm$ 5,1***
Степень поражения легких по КТ при поступлении, баллы	1,3 $\pm$ 0,4 $n=31$ (39,3%)	1,5 $\pm$ 0,6 $n=56$ (52,4%)	1,5 $\pm$ 0,5 $n=13$ (42%)	1,5 $\pm$ 0,5 $n=17$ (29,9%)	1,2 $\pm$ 0,4 $n=270$ (43,2%)
Степень поражения легких по КТ (в течение терапии)	1,0	1,0	н.д.	1,2 $\pm$ 0,5	0,95 $\pm$ 0,7
Продолжительность госпитализации, дни	14,6 $\pm$ 5,2	14,0 $\pm$ 6,0	15,1 $\pm$ 4,4	15,5 $\pm$ 7,5	15,1 $\pm$ 5,2
Продолжительность болезни, дни	19,5 $\pm$ 5,7	17,4 $\pm$ 6,4	18,7 $\pm$ 4,8	18,1 $\pm$ 7,7	18,5 $\pm$ 5,7

Примечание: н.д. – нет данных, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (критерий Даннетта с поправкой Холма–Бонферрони).

Клиническая картина COVID-19 в группе пациентов со среднетяжелым течением отличалась большей частотой встречаемости симптомов и их длительностью по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания.

Продолжительность госпитализации в 2 группах не различалась и составила в среднем 15,1 $\pm$ 5,4 дня (медиана – 15), что во многом связано со стандартами оказания медицинской помощи.

Среднее время до получения первого отрицательного результата ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки – 12,6 $\pm$ 5,3 дня от начала заболевания. Однако проведение ПЦР-анализа во время госпитализации в значительной степени зависело от конкретного лечебного учреждения или региона. Так, для части пациентов ПЦР проводили только дважды: при госпитализации и выписке из стационара, для других больных это исследование повторяли несколько раз на протяжении нахождения больного в медицинском учреждении.

ПВТ и другие виды терапии COVID-19. Среднее время от начала заболевания до госпитализации больных составило 3,3 $\pm$ 3,1 сут (медиана – 3 дня). В течение этого периода 40% пациентов принимали симптоматическую терапию (нестероидные противовоспалительные и противокашлевые препараты), 13,5% пациентов в своем лечении использовали противовирусные препараты: умифеновир

(УМФ) – 7,4%, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) – 4,3%, Кагоцел – 1%, препараты ИФН (все формы) – 0,5%, ГДХ – 0,1%, тилорон – 0,2%. Антибактериальные препараты принимали 12,5% заболевших (6% – азитромицин, 6,5% – другие).

Во время госпитализации доля пациентов, получавших симптоматическую терапию (нестероидные противовоспалительные препараты и препараты от кашля и др.), возросла до 100%. ПВТ не получали 79 (8%) пациентов. ПВТ одним препаратом (ГДХ, ИПК, лопинавир + ритонавир, УМФ) получали 820 (75,8%) пациентов. Терапию препаратами ИФН получали 58 (5,4%) больных, комбинацию ГДХ или УМФ с ИФН – 64 (6%).

В последующий анализ эффективности не включен 61 (5,7%) пациент, так как они получали противовирусные препараты, которые не входили в список рекомендуемых для лечения COVID-19 (триазавирин, осельтамивир, Кагоцел, римантадин, рибавирин), или терапия включала комбинации нескольких противовирусных препаратов.

Большинству (77%) пациентов были назначены антибактериальные препараты (азитромицин получали 40% больных, другие виды антибиотиков – 37%). Кортикостероиды (дексаметазон) в ходе терапии использовались у 80 (16,7%) пациентов, в основном с большим объемом поражения легких по результатам КТ (КТ-3, КТ-4).

Таблица 4. Эффективность комбинированной ПБТ с препаратами ИФН у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести в сравнении с группой пациентов, не получавших ПБТ в течение госпитализации**Table 4. Effectiveness of antivirals and interferon combinations in patients with COVID-19 during hospitalization, compared with the patients who did not receive antivirals**

Параметры ($M \pm SD$)	Без ПБТ	ИФН	ГДХ	ГДХ+ИФН	УМФ	УМФ+ИФН
Общее число пациентов, n	79	58	107	33	625	31
Средний возраст, лет	55,6 $\pm$ 15,1	40,7 $\pm$ 24,2	51,8 $\pm$ 16,2	50,6 $\pm$ 17,1	46,8 $\pm$ 18,4	37,6 $\pm$ 16,5
Продолжительность симптомов интоксикации, дни	11,7 $\pm$ 5,5	8,9 $\pm$ 7,5*	11,3 $\pm$ 6,4	7,28 $\pm$ 3,89**	8,7 $\pm$ 5,5***	7,3 $\pm$ 4,9**
Продолжительность катаральных симптомов, дни	12,0 $\pm$ 4,9	9,4 $\pm$ 6,6	10,2 $\pm$ 4,9	8,9 $\pm$ 5,8*	8,8 $\pm$ 5,1***	8,0 $\pm$ 5,2**

Примечание. Критерий Даннетта с поправкой Холма–Бонферрони: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Оценка эффективности ПБТ у пациентов с COVID-19 на стационарном этапе. Для оценки эффективности ПБТ проведен сравнительный анализ групп пациентов, получавших монотерапию ГДХ, ИПК, комбинацией лопинавир + ритонавир и УМФ, в сравнении с группой пациентов, не получавших ПБТ. Результаты представлены в табл. 3. Так как на продолжительность лихорадки может влиять прием жаропонижающих препаратов, широко применяемых пациентами, данный критерий не рассматривался как основной показатель эффективности. Продолжительность госпитализации, как и продолжительность болезни (суммарное время от начала болезни до выписки из стационара), не рассматривались как критерии эффективности.

Терапия УМФ приводила к уменьшению длительности как отдельных симптомов COVID-19 – озноба, слабости и кашля, – так и катарального и интоксикационного синдромов в целом.

У пациентов, получавших ИПК или комбинацию лопинавир + ритонавир слабость и головная боль сохранялись более длительное время, чем у пациентов, не получавших ПБТ. Для пациентов, получавших ИПК, было характерно более длительное сохранение синдрома интоксикации.

Оценка эффективности комбинированной ПБТ у пациентов с COVID-19 во время госпитализации. Проведена оценка подгруппы пациентов, получавших комбинированную терапию УМФ или ГДХ с препаратами ИФН, а также ИФН в виде монотерапии (табл. 4). Терапия ИФН приводила к сокращению продолжительности симптомов интоксикации, и наблюдалась тенденция к уменьшению продолжительности катаральных симптомов. Добавление ИФН в комплексную терапию с УМФ или ГДХ приводило к улучшению клинической картины. В группах пациентов, получавших терапию препаратами ИФН, относительно комбинации ГДХ и ИФН различия по продолжительности синдрома интоксикации были значимы ($p = 0,01$, критерий Даннетта).

Оценка безопасности терапии. По данным всей выборки у 27 пациентов зафиксированы НР, большая часть которых была связана с использованием антибиотиков, нежелательные явления аллергического характера (высыпания на коже) – 7 случаев, диарея – 2 случая, тошнота и рвота – по 2 случая.

Выявлено 4 случая НР аллергического характера (высыпания на коже), связанные с приемом препаратов симптоматической терапии (ацетилсалициловая кислота). У 1 па-

циента выявлены НР, связанные с приемом УМФ, в виде рвоты и диареи. Выявлен 1 случай НР, связанный с приемом комбинации лопинавира и ритонавира, который проявлялся диареей.

Обсуждение

Согласно 12-й версии ВМР от 21.09.2021 для этиотропной терапии COVID-19 рекомендованы фавипиравир, ремдесивир, рекомбинантный ИФН- α , УМФ. В более ранние версии входили ГДХ и комбинация лопинавир + ритонавир. Эффективность и безопасность этих препаратов (за исключением фавипиравира и ремдесивира) оценивались в настоящем исследовании. Наши результаты подтвердили данные о неэффективности ГДХ и комбинации лопинавир + ритонавир, а также ИПК, которая не присутствовала ни в одной версии ВМР. Продолжительность отдельных клинических симптомов на фоне применения этих препаратов была сопоставима с таковой у пациентов, которые не получали ПБТ.

Среди всех изучаемых препаратов только УМФ оказывал влияние на течение COVID-19. Клиническая эффективность УМФ проявлялась в снижении продолжительности интоксикационных (озноб и слабость) и катаральных симптомов (кашель) в сравнении с группой без ПБТ. УМФ – противовирусный препарат широкого спектра действия, применяемый в России и Китае. Изучение противовирусной активности в культуре клеток Vero показало, что УМФ обладает специфической активностью в отношении вируса SARS-CoV-2 [18] и способен значительно снижать патологическое воздействие вируса на клетки [19]. Также УМФ активен в отношении других коронавирусов: SARS-CoV, сезонных коронавирусов [18] и MERS-CoV [15]. УМФ относится к противовирусным препаратам, ингибирующим процесс слияния вирусов с клеткой. В отношении коронавируса SARS-CoV-2 механизм действия УМФ связан с блокированием этапа фузии на уровне взаимодействия поверхностного S-белка коронавирусов и рецептора ACE2 на поверхности клеток человека [16]. Результаты контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в Иране, показали, что УМФ сокращает сроки десатурации и выздоровления пациентов, снижает частоту госпитализации в отделения интенсивной терапии [17, 20]. Ретроспективные исследования также показывают, что прием УМФ снижал смертность госпитализированных пациентов [21]. У пациентов с легким или средним неосложненным течением COVID-19 прием УМФ ускорял нормализацию кли-

нической картины и элиминацию вируса. Другое крупное когортное ретроспективное исследование эффективности УМФ у пациентов с COVID-19 [21, 22] включало 1019 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19. Из них 788 получали УМФ по 200 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней, а 231 пациент не получал никакой ПБТ. Эффективность терапии оценивали по смертности, частоте COVID-ассоциированных повреждений миокарда, необходимости в искусственной вентиляции легких и ряду лабораторных показателей, указывающих на тяжесть течения заболевания. Средний возраст пациентов составил 60 лет. Смертность в группе пациентов, получавших УМФ, была достоверно ($p < 0,001$) меньше, чем в группе без ПБТ (17,9% против 34,6%), среди пациентов с тяжелой формой заболевания и пациентов, находящихся в критическом состоянии. При этом время от поступления в стационар до смерти у пациентов, получавших УМФ, составляло на 2 дня больше, чем в группе сравнения (12,3 дня против 10,3 дня). Кроме этого, у пациентов, получавших УМФ, значительно реже наблюдались дисфункция почек и лейкопения (лимфоциты $< 0,8$) – 33,8% против 42,4%; $p < 0,015$. УМФ снижал СОЭ (35,9 мм/с против 41,3 мм/с; $p < 0,008$), интерлейкин-6 (2,95 против 4,36; $p = 0,004$), повышал сатурацию кислородом (95,4 против 84,4; $p = 0,002$). У меньшего числа пациентов наблюдалось повреждение миокарда (11,9% против 28,6%; $p < 0,001$). На фоне терапии УМФ меньшему числу пациентов требовался перевод на аппарат искусственной вентиляции легких (19,9% против 37,7%; $p < 0,001$).

Применение препаратов ИФН в монотерапии или в комплексной ПБТ показало положительный эффект (уменьшение катаральных явлений и синдрома интоксикации), вероятно, связанный с недостаточным интерфероновым ответом на ранних этапах заболевания [23, 24]. В экспериментах на мышах также показано, что репликация вируса сопровождается задержкой передачи сигналов ИФН 1-го типа [25].

Заключение

Становится очевидной важность проведения и последующей оценки результатов фармакоэпидемиологических ис-

следований при выборе наиболее рациональных и эффективных методов лечения и для мониторинга безопасности лекарственных средств [26]. Полученные результаты показывают, что только лечение УМФ приводит к уменьшению продолжительности интоксикационного и катарального синдромов у пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19. В большей степени это проявляется в уменьшении продолжительности кашля, озноба и слабости. Включение ИФН в схемы ПБТ приводит к уменьшению интоксикационного синдрома у пациентов с COVID-19. Влияния ГДХ, ИПК и комбинации лопинавир + ритонавир на клиническое течение COVID-19 в настоящей работе не выявлено.

Также описаны особенности течения среднетяжелой формы COVID-19 в сравнении с легкой формой. Первая отличалась большим средним возрастом заболевших, индексом массы тела, частотой хронических заболеваний в анамнезе, среди которых выделялись заболевания системы кровообращения. Клиническая картина среднетяжелой формы COVID-19 отличается более длительной продолжительностью интоксикационных и катаральных симптомов и их большей частотой встречаемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Планирование исследования – Н.Ю. Пшеничная, И.А. Ленева, В.А. Булгакова; проведение исследования, сбор данных – И.Э. Кравченко, И.В. Николаева, А.И. Грекова, А.П. Иванова, Л.В. Пузырева, Г.М. Хасанова, С.Н. Орлова, Е.П. Тихонова, О.В. Малинин; обсуждение результатов, подготовка публикации – Н.Ю. Пшеничная, Е.Н. Карева, В.А. Петров, В.П. Чуланов.

Authors' contribution. Planning – N.Yu. Pshenichnaya, I.A. Leneva, V.A. Bulgakova; data collection – I.E. Kravchenko, I.V. Nikolaeva, A.I. Grekova, A.P. Ivanova, L.V. Puzyreva, G.M. Khasanova, S.N. Orlova, E.P. Tikhonova, O.V. Malinin; discussion and manuscript preparation – N.Yu. Pshenichnaya, E.N. Kareva, V.A. Petrov, V.P. Chulanov.

Список сокращений

ВМР – временные методические рекомендации
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГДХ – гидроксихлорохин
ИПК – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты
ИРК – индивидуальная регистрационная карта
ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография
НР – нежелательные реакции
ПБТ – противовирусная терапия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
УМФ – умифеновир

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–60. DOI:10.23750/abm.v91i1.9397
2. Yu C, Zhang Z, Guo Y, et al. Lopinavir/ritonavir is associated with pneumonia resolution in COVID-19 patients with influenza coinfection: A retrospective matched-pair cohort study. *J Med Virol.* 2021;93(1):472–80. DOI:10.1002/jmv.26260
3. Rinaldi G, Paradisi M. An empirical estimate of the infection fatality rate of COVID-19 from the first Italian outbreak. medRxiv. Published online 2020. DOI:10.1101/2020.04.18.20070912
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 от 21.09.2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf. Ссылка активна на 28.09.2021 [Russian Ministry of Health Interim
5. Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 12 from 21.09.2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf. Accessed: 28.09.2021 (in Russian)].
6. Negrut N, Codrean A, Hodisan I, et al. Efficiency of antiviral treatment in COVID-19. *Exp Ther Med.* 2021;21(6):648. DOI:10.3892/etm.2021.10080
7. WHO. COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 28.09.2021.
8. Статистика распространения коронавируса в России. Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia>. Ссылка активна на 28.09.2021 [Coronavirus spread statistics in Russia. Available at: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia>. Accessed: 28.09.2021 (in Russian)].

8. World Health Organization. A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus. March 2020. Available at: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf?ua=1. Accessed: 28.09.2021.
9. RECOVERY Trial. Available at: <https://www.recoverytrial.net>. Accessed: 28.09.2021.
10. Group RC; Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030-40. DOI:10.1056/NEJMoa2022926
11. Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10259):1345-52. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32013-4
12. Consortium WHOST; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. DOI:10.1056/NEJMoa2023184
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26. DOI:10.1056/NEJMoa2007764
14. Прикладная фармакоэпидемиология: учебник. Под ред. В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 [Prikladnaia farmakoepidemiologia: uchebnik. Pod red. VI Petrova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian)].
15. Guan W, Du QL, Jiang HM, et al. Comparison of inhibitory effects of arbidol and Lianhuaqingwen capsules on middle east respiratory syndrome coronavirus *in vitro* and *in vivo*. *Guangdong Med J*. 2018;39(23):3454-58. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20181221.014
16. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36. DOI:10.1001/jama.2020.6019
17. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):954. DOI:10.1186/s12879-020-05698-w
18. Leneva I, Kartashova N, Poromov A, et al. Antiviral Activity of Umifenovir *In vitro* against a Broad Spectrum of Coronaviruses, Including the Novel SARS-CoV-2 Virus. *Viruses*. 2021;13(8):1665. DOI:10.3390/v13081665
19. Ge Y, Tian T, Huang S, et al. A data-driven drug repositioning framework discovered a potential therapeutic agent targeting COVID-19. bioRxiv. Published online 2020. DOI:10.1101/2020.03.11.986836
20. Ghaderkhani S, salami Khaneshan A, Salami A, et al. Efficacy and Safety of Arbidol in Treatment of Patients with COVID-19 Infection: A Randomized Clinical Trial. *Res Sq*. Published online 2021. DOI:10.21203/rs.3.rs-91430/v1
21. Zeng H, He X, Liu W, et al. Antiviral Abidol is Associated with the Reduction of In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Cardiol Discov*. 2021;1(1):37-43. DOI:10.1097/CD9.0000000000000014
22. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. DOI:10.1038/s41467-019-13940-6
23. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. DOI:10.1126/science.abd4570
24. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. DOI:10.1126/science.abd4585
25. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. DOI:10.1016/j.chom.2016.01.007
26. Berger ML, Dreyer N, Anderson F, et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value Health*. 2012;15(2):217-30. DOI:10.1016/j.jval.2011.12.010

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2021



Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19

Т.С. Круглова^{✉1}, Д.С. Фомина^{1,2}, Н.Г. Потешкина^{1,3}, Н.Ф. Фролова¹, И.П. Белоглазова^{1,3}, З.Ю. Мутовина^{1,4}, И.В. Самсонова¹, Е.А. Ковалевская¹, А.И. Загребнева^{1,3}, С.А. Сердотешкова¹, А.А. Чернов^{1,5}, М.А. Лысенко^{1,3}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина (ИЛ)-6 у пациентов с внебольничной пневмонией COVID-19 на основе предикторов неблагоприятных исходов.

Материалы и методы. В одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование включены 190 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной коронавирусом-2, в период с начала марта до конца мая 2020 г. Из них 89 человек получили тоцилизумаб, а 101 пациент – сарилумаб. Критерий включения в исследование – показания для инициации терапии одним из ингибиторов рецепторов ИЛ-6 (анти-ИЛ-6Р) согласно Временным методическим рекомендациям (версии 4 и 5). Критерий исключения – необходимость повторного назначения генно-инженерной биологической терапии. Тяжесть состояния пациента оценивалась по шкале раннего реагирования (NEWS2), объему поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии. Лабораторный мониторинг включал: подсчет абсолютного количества лимфоцитов, уровни в сыворотке крови С-реактивного белка, ИЛ-6, D-димера, лактатдегидрогеназы, фибриногена. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-22.

Результаты. Описан фенотип пациента с негативным прогнозом исхода: пациент мужского пола старше 50 лет с отягощенным преморбидным фоном (с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и/или с хронической почечной патологией), объемом поражения легких по компьютерной томографии 3–4, сатурацией менее 93% при вдыхании атмосферного воздуха, сохраняющейся в течение 24–48 ч после генно-инженерной биологической терапии. В анализе крови – лимфопения ниже 1000 Ед/л и уровень С-реактивного белка выше 50 мг/л. Лабораторные показатели и клиническая картина пациента прогрессивно ухудшались после 9–11-го дня болезни, независимо от применения анти-ИЛ-6Р. Определены особенности мониторинга пациентов при назначении блокаторов рецепторов ИЛ-6Р.

Заключение. Назначение блокаторов ИЛ-6Р пациентам, госпитализированным с тяжелой формой COVID-19, должно опережать развитие гипервоспалительных реакций. Оптимальным «терапевтическим окном» является 7–8-й день болезни.

Ключевые слова: COVID-19, интерлейкин-6, блокаторы рецепторов интерлейкина-6, тоцилизумаб, сарилумаб

Для цитирования: Круглова Т.С., Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Фролова Н.Ф., Белоглазова И.П., Мутовина З.Ю., Самсонова И.В., Ковалевская Е.А., Загребнева А.И., Сердотешкова С.А., Чернов А.А., Лысенко М.А. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. Терапевтический архив. 2021;93(11):1316–1324. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201248

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Круглова Татьяна Сергеевна** – врач аллерголог-иммунолог, зав. отд-нием аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. Тел.: +7(499)196-45-65; e-mail: surckova.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4949-9178

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог, рук. центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5083-6637

Потешкина Наталия Георгиевна – д-р мед. наук, проф., рук. университетской клиники ГБУЗ ГКБ №52; зав. каф. общей терапии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-9803-2139

Фролова Надия Фятовна – канд. мед. наук, врач-нефролог, зам. глав. врача по нефрологической помощи ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0003-3234-8266

Белоглазова Ирина Павловна – канд. мед. наук, врач терапевт-пульмонолог, зав. 4-м терапевтическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. общей терапии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2266-1497

Мутовина Зинаида Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ; врач-ревматолог, зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-5809-6015

✉**Tatyana S. Kruglova.** E-mail: surckova.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4949-9178

Darya S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Nataliya G. Poteshkina. ORCID: 0000-0001-9803-2139

Nadija F. Frolova. ORCID: 0000-0003-3234-8266

Irina P. Beloglazova. ORCID: 0000-0002-2266-1497

Zinaida Yu. Mutovina. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19

Tatyana S. Kruglova^{✉1}, Darya S. Fomina^{1,2}, Nataliya G. Poteshkina^{1,3}, Nadiya F. Frolova¹, Irina P. Beloglazova^{1,3}, Zinaida Yu. Mutovina^{1,4}, Inna V. Samsonova¹, Elena A. Kovalevskaja¹, Alena I. Zagrebneva^{1,3}, Sofya A. Serdotetckova¹, Anton A. Chernov^{1,5}, Maryana A. Lysenko^{1,3}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the criteria for the optimal use of IL-6 receptor blockers in patients with COVID-19 community-acquired pneumonia based on predictors of adverse outcomes.

Materials and methods. The single-center, non-randomized prospective study included 190 patients with community-acquired pneumonia caused by coronavirus 2 between the beginning of March and the end of May 2020. Of these, 89 patients received tocilizumab and 101 patients received sarilumab. The study inclusion criterion for the patient was indications for initiating therapy with one of the inhibitors of IL-6 receptors (anti-IL-6R) according to the Interim guidelines (versions 4 and 5). The exclusion criterion was the need to re-prescribe genetically engineered biological therapy (GEBT). The severity of the patient's condition was assessed according to the early warning score (NEWS2), the volume of lung tissue lesions was assessed according to computed tomography (CT). Laboratory monitoring included counting the absolute (abs) number of lymphocytes, serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), D-dimer, lactate dehydrogenase, fibrinogen. Statistical data processing was conducted by nonparametric methods using the IBM SPSS Statistics V-22 software.

Results. The phenotype of a patient with a negative outcome prognosis was described: a male patient over 50 years of age with aggravated premorbid background (with cardiovascular diseases, obesity and/or chronic renal disease), lung lesion CT 3–4, saturation less than 93% upon inhalation of atmospheric air, persisting for 24–48 hours after GEBT. According to the blood test, lymphopenia was below 1000 U/L and CRP levels were above 50 mg/L. The laboratory parameters and clinical picture of the patient progressively worsened after 9–11 days of illness, regardless of the use of Anti-IL-6R. The features of patients monitoring when administering IL-6 receptor blockers have been determined.

Conclusion. IL-6 receptor blockers should be administered to patients hospitalized with severe COVID-19 before the development of hyperinflammatory reactions. The optimal "therapeutic window" is 7–8 days of illness.

Keywords: COVID-19, interleukin-6, interleukin-6 receptor blockers, tocilizumab, sarilumab

For citation: Kruglova TS, Fomina DS, Poteshkina NG, Frolova NF, Beloglazova IP, Mutovina ZYu, Samsonova IV, Kovalevskaja EA, Zagrebneva AI, Serdotetckova SA, Chernov AA, Lysenko MA. Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1316–1324. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201248

Введение

За 1,5 года в условиях чрезвычайной ситуации пандемии терапевтические подходы к лечению внебольничной пневмонии, ассоциированной с тяжелым острым респираторным синдромом коронавирус-2 (SARS-CoV-2) прошли многоэтапную трансформацию по мере освоения клинических и патогенетических механизмов. Практически сразу возникло предположение, что острое неуправляемое воспали-

ние (цитокиновый шторм) играет важную роль при формировании острого респираторного дистресс-синдрома [1, 2]. В ряде исследований было показано, что интерлейкин-6 (ИЛ-6) играет важную роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с COVID-19 [3, 4]. Пациенты с тяжелыми проявлениями COVID-19 имели более высокие концентрации ИЛ-6, и более высокие показатели были отмечены в случаях летальных исходов [5]. Идея

Информация об авторах / Information about the authors

Самсонова Инна Владимировна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-1228-1765

Inna V. Samsonova. ORCID: 0000-0002-1228-1765

Ковалевская Елена Анатольевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог, зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-0787-4347

Elena A. Kovalevskaja. ORCID: 0000-0002-0787-4347

Загребнева Алена Игоревна – канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отд-нием №2 ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. общей терапии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3235-1425

Alena I. Zagrebneva. ORCID: 0000-0002-3235-1425

Сердотетцкова Софья Александровна – врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отд-ния центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-8472-1152

Sofya A. Serdotetckova. ORCID: 0000-0001-8472-1152

Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клин. фармакологии ГБУЗ ГКБ №52; мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Anton A. Chernov. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Лысенко Марияна Анатольевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГКБ №52; проф. каф. общей терапии фак-та ДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Maryana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

целенаправленной терапии синдрома высвобождения цитокинов с повышенным уровнем циркуляции ИЛ-6 и других медиаторов воспаления представлялась весьма перспективной при тяжелом течении COVID-19.

Тоцилизумаб (ТЦЗ) и сарилумаб (САР) являются моноклональными антителами, которые ингибируют как мембраносвязанные, так и растворимые рецепторы ИЛ-6 (ИЛ-6Р) и используются в генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) воспалительных состояний при ревматоидном артрите^{1,2}. Первые публикации по применению ГИБТ (ТЦЗ и САР) при пневмониях, ассоциированных с COVID-19, носили противоречивый характер. В дальнейшем подтверждена целесообразность использования ингибиторов ИЛ-6Р для лечения тяжелого течения инфекции COVID-19 в условиях стационара, но с ремаркой, что долгосрочные преимущества ингибирования ИЛ-6Р и последствия для различных стандартов лечения в настоящее время неизвестны [6, 7].

Показатели смертности при применении блокаторов ИЛ-6Р широко варьировали в разных исследованиях, от 2 до более чем 30%. Различия между исследованиями были значительными, но объяснялись прежде всего факторами на уровне пациента: степенью тяжести на момент терапии, полом, возрастом и характером обследований (например, воспалительных маркеров), разными режимами дозирования блокаторов ИЛ-6Р, наличием или отсутствием применения дексаметазона, противовирусных препаратов [8, 9]. Недавно в статье L. Castelnovo и соавт. заявлено о необходимости формирования индивидуального клинико-лабораторного портрета пациента и определения «терапевтического окна» для оптимального применения ГИБТ, блокирующей ИЛ-6Р [10]. Кроме того, в 2020 г. в двух публикациях авторской группы данной статьи отражены результаты ретроспективных исследований по определению клинических и лабораторных критериев начала ГИБТ у пациентов разных возрастных групп с COVID-ассоциированным повреждением легочной ткани и признаками цитокинового шторма. В частности, летальный исход в основном наблюдался у пациентов с заметно повышенным уровнем С-реактивного белка – СРБ (>30 мг/л) и критическими цифрами лимфопении (<1000 Ед/л). У пациентов до 50 лет после терапии ТЦЗ удалось добиться большей клинической эффективности по сравнению с таковой у больных остальных возрастных групп [11, 12].

В результате многочисленных усилий исследователей всего мира два лицензированных блокатора ИЛ-6Р, ТЦЗ и САР недавно одобрены в США и Великобритании и включены в рекомендации Всемирной организации здравоохранения для использования у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [13–15]. В протоколах Минздрава России блокаторы ИЛ-6Р присутствуют начиная с 4-го издания Временных методических рекомендаций [16].

В настоящей статье представлены результаты одноцентрового нерандомизированного проспективного исследования, проводимого на базе одной из медицинских организаций, которая перепрофилирована для оказания помощи пациентам с COVID-19. Назначение ТЦЗ и САР вне зарегистрированных показаний было одобрено локальным этическим комитетом данной медицинской организации.

Цель исследования – определить критерии оптимального применения блокаторов ИЛ-6Р у пациентов с внебольничной пневмонией COVID-19 на основе предикторов неблагоприятных исходов.

Материалы и методы

В исследование включены 190 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с расширенной системой динамического наблюдения с начала марта по конец мая 2020 г. Пациентам с лабораторными маркерами выраженного острого воспаления, а также клиническими проявлениями нарастания дыхательной недостаточности назначалась анти-ИЛ-6Р-терапия в дополнение к стандартной терапии, 89 человек получали ТЦЗ, а 101 пациент – САР. Определяющим критерием выбора ГИБТ являлась доступность препаратов: пациенты получали ТЦЗ в более раннем периоде (март – апрель 2020 г.) в сравнении с САР (апрель – май 2020 г.). Сформировано 4 группы: группа 1 – терапия САР в дозе 200 мг (81 человек), группа 2 – терапия САР в дозе 400 мг (20 человек), группа 3 – терапия ТЦЗ в дозе 400 мг и менее (72 человека), группа 4 – терапия ТЦЗ в дозе свыше 400 до 800 мг (17 человек). Группы формировались с учетом сроков применения анти-ИЛ-6Р-терапии, режимов дозирования как показателей тяжести течения COVID-19. Сравнение эффективности лечения отдельных групп не проводилось согласно поставленной цели.

Кроме того, сравнивались объединенные группы пациентов, получавших САР (101 человек) и ТЦЗ (89 человек), объединенная группа САР использовалась для анализа коморбидных состояний как предикторов летальности.

Согласно биохимическим диагностическим критериям синдрома цитокинового шторма [17] дополнительно проанализирована отдельная категория пациентов, у которых при поступлении зарегистрированы снижение количества лимфоцитов менее 1000 Ед/л и повышение уровня СРБ более 50 мг/л. Эту категорию сравнили с группой пациентов, имевших уровень СРБ менее 50 мг/л и уровень лимфоцитов выше 1000 Ед/л. В группу больных с СРБ менее 50 мг/л и лимфоцитами более 1000 Ед/л вошли 59 человек, а с СРБ более 50 мг/л и лимфоцитами менее 1000 Ед/л – 43.

Преморбидный фон рассматривался в каждой из 4 групп и в общей когорте пациентов.

Критерии включения в исследование:

1) назначение ТЦЗ в дозе от 400 до 800 мг однократно или САР в дозе 200 или 400 мг однократно в качестве анти-ИЛ-6Р-терапии пациентам старше 18 лет с подтвержденным COVID-19 (по данным полимеразной цепной реакции и компьютерной томографии – КТ);

2) клиническая картина прогрессирующей дыхательной недостаточности (сатурация 93% и ниже при вдыхании атмосферного воздуха);

3) лабораторные признаки острого воспаления.

Критерий исключения – повторное назначение препаратов анти-ИЛ-6Р-терапии.

Ежедневный динамический мониторинг включал: измерение температуры тела, уровня сатурации кислородом и оценку тяжести состояния пациента по шкале раннего реагирования NEWS2 (National Early Warning Score 2) [18]. Тяжесть пневмонии (I–IV стадия) оценивалась по данным КТ каждые 5–7 дней. На 1, 3, 5-й день после ГИБТ определяли: уровень лимфоцитов, СРБ, D-димера, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фибриногена; на 2–3-и сутки после ГИБТ – уровень ИЛ-6. Представленные характеристики оценивались в день применения препарата перед инъекцией и после введения препарата. Конечные точки сравнения – летальность, а также длительность

¹Tocilizumab (RoActemra, EU; Actemra, US). UKMi New Drugs Online Database.

²Кевзара. US prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761037s000lbl.pdf. Accessed: 06.04.2019.

госпитализации и длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Что касается статистических методов, то при ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики – медиану, интерквартильный размах. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-22. При сравнении количественных характеристик были использованы U-тест Манна–Уитни, а также односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для сравнения качественных характеристик – критерий χ^2 Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. В рамках анализа выживаемости использовался график кумулятивной выживаемости (КВ).

Результаты и обсуждение

При поступлении (табл. 1) пациенты группы 2 (САР 400 мг) имели характеристики более тяжелого течения в сравнении с группой 1 (САР 200 мг): показатель по шкале NEWS2 у группы 2 в момент госпитализации – 5 (1–6) баллов по сравнению с показателем группы 1 – 2 (0,8–4) балла, $p = 0,02$. В день инъекции у пациентов группы 2 сохранялся достоверно более высокий показатель NEWS2: 5 (3–6) баллов vs 3 (2–5) балла; в дальнейшем после инъекции тяжесть состояния пациентов снижалась и различия между группами становились недостоверными. О более тяжелом состоянии пациентов в группе 2 свидетельствовала достоверно сниженная сатурация при поступлении в сравнении с сатурацией у пациентов группы 1: 92 (88–94)% vs 94 (91–95)%, $p = 0,03$.

У пациентов группы 2 имел место достоверно больший процент встречаемости ожирения (60% vs 30%, $p = 0,05$) в сравнении с группой 1. При небольшой выборке это в первую очередь связано с увеличением дозы САР в зависимости от высокого индекса массы тела и тяжести состояния. В исследованиях коморбидных состояний при COVID-19 ожирение отмечено как фактор риска неблагоприятного ис-

хода, связанный с липотоксичностью и индукцией провоспалительного состояния [19].

В группе 2 ЛДГ был достоверно выше как перед, так и после (1–3 дня) инъекции САР. После назначения САР уровень ЛДГ продолжал повышаться в обеих группах, «запаздывая» по сравнению с клинической картиной: 416 (326–532) Ед/л vs 311 (252–404) Ед/л до инъекции, $p = 0,03$; 514,5 (406–954) Ед/л vs 365 (290–430) Ед/л после инъекции, $p < 0,001$. Этот факт требует дальнейшего изучения, поскольку как предиктор смертности этот показатель не продемонстрировал свою информативность (рис. 1, 2). Мониторинг ЛДГ может быть полезен для оценки прогноза тканевого, полиорганного поражения и коагулопатий в ходе инфекционного процесса [20].

Попытка сравнения характеристик групп пациентов, получивших САР и ТЦЗ, объединенных независимо от дозы (табл. 2), с одной стороны, имела ограничения, с другой – некоторые преимущества. Поскольку препараты вводились в разные сроки с целью приостановления развития гипертонической реакции (а именно: САР назначался в более ранние сроки, до развития «неуправляемого каскада», а ТЦЗ – в более поздние сроки более тяжелому контингенту больных), возникали сомнения о целесообразности такого сравнения, но именно разные сроки применения двух одинаковых по показаниям и структуре препаратов могут способствовать получению информации о наиболее оптимальных сроках применения блокаторов ИЛ-6Р [21]. Логично, что до введения блокатора ИЛ-6Р показатели пациентов группы САР по шкале NEWS2 в сравнении с показателями пациентов группы ТЦЗ были меньше – 3 (2–5) балла vs 5 (4–6) баллов, $p < 0,001$. В дальнейшем, после применения ГИБТ, положительный эффект отмечен в обеих группах и достоверно не отличался. Исходно при поступлении уровень сатурации был ниже в группе ТЦЗ по сравнению с группой САР и составлял 92 (90–94)% vs 93 (91–95)%, $p = 0,03$. Дальнейшее снижение сатурации также

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР 200 мг vs 400 мг

Table 1. Comparative characteristics of patients in the studied groups receiving sarilumab (SAR) 200 mg vs 400 mg

Признак	САР 200 мг (n=81)	САР 400 мг (n=20)	p
Ожирение, абс. (%)			0,05
Нет ожирения	57 (70)	8 (40)	
1-я степень	10 (12)	3 (15)	
2-я степень	10 (12)	6 (30)	
3-я степень	4 (6)	3 (15)	
Возраст, лет	57 (48,5–64)	51 (43,5–58)	0,06
NEWS2, баллы			
До ГИБТ	2 (2–4)	2 (1–3)	0,05
День 1 после ГИБТ	2 (0,8–4)	5 (1–6)	0,02
День 3 после ГИБТ	2 (1–3)	5 (2–5)	0,07
День 4 после ГИБТ	3 (2–5)	5 (3–6)	0,01
Сатурация, %	94 (91–95)	92 (88–94)	0,03
Лимфоциты после ГИБТ, Ед/л	1000 (600–1300)	1250 (1000–1500)	0,02
ЛДГ до ГИБТ, Ед/л	311 (252–404)	426 (326–532)	0,03
ЛДГ после ГИБТ, Ед/л	365 (290–430)	514,5 (406–954)	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–6: данные представлены как медиана и межквартильный интервал, различия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп CAP vs ТЦЗ**Table 2. Comparative characteristics of patients in the studied groups of SAR vs tocilizumab (TCZ)**

Признак	CAP (n=101)	ТЦЗ (n=89)	p
День госпитализации	2 (2–3)	3 (2–4)	0,08
NEWS2 до ГИБТ, баллы	3,5 (2–5)	5 (4–6)	<0,001
Сатурация, %	93 (91–95)	92 (90–94)	0,03
D-димер, нг/мл	344,5 (270–482,5)	245 (142–480)	0,03
Температура, °C	38 (37,4–38,5)	38,5 (37,6–39)	0,015
D-димер >1000, абс. (%)	33 (40)	5 (18)	0,035
ИВЛ, абс. (%)	11 (11)	17 (19)	0,09
Нарастание СРБ, абс. (%)	45 (63)	43 (83)	0,019
Лихорадка, абс. (%)	101 (97)	79 (89)	0,02
Снижение сатурации, абс. (%)	48 (70)	78 (88)	0,005
КТ на момент ГИБТ, абс. (%)			0,07
0	1 (1)	1 (1)	
1	9 (9)	3 (3)	
2	44 (42)	40 (45)	
3	47 (45)	34 (38)	
4	3 (3)	11 (13)	

Таблица 3. Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп CAP (200 мг) vs ТЦЗ (400 мг и ниже)**Table 3. Comparative characteristics of patients in the studied groups of SAR (200 mg) vs TCZ (400 mg and less)**

Признак	CAP 200 мг (n=81)	ТЦЗ 400 мг и ниже (n=72)	p
NEWS2 до ГИБТ, баллы	3 (2–5)	5 (4–6)	<0,001
Сатурация, %	94 (91–95)	92 (90–94)	0,005
Фибриноген, г/л	6,6 (5,1–7,8)	6 (5,2–6,7)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	29 (18–56)	49 (28–94)	<0,001
ИВЛ, абс. (%)	7 (9)	14 (18)	0,09
СРБ, нарастание, мг/л (%)	34 (63)	39 (83)	0,025
Лихорадка, абс. (%)	79 (98)	71 (90)	0,045
Снижение сатурации, абс. (%)	36 (44)	68 (86)	<0,001

чаще наблюдалось у пациентов в группе ТЦЗ: 88% vs 70%, $p=0,005$. В этих группах сравнения среди воспалительных маркеров наиболее информативным был количественный показатель СРБ, его нарастание в период госпитализации преобладало в группе ТЦЗ: 83% vs 63%, $p=0,019$.

При сравнении групп 1 (CAP 200 мг) и 3 (ТЦЗ 400 мг и ниже) прослеживается та же тенденция более тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов, получавших ТЦЗ (табл. 3). При этом уровень ИЛ-6 как лабораторного маркера тяжести воспаления у пациентов, получивших ТЦЗ, был в 1,5 раза выше при поступлении в сравнении с группой пациентов, получивших CAP: 49 (28–94) пг/мл vs 29 (18–56) пг/мл, $p<0,001$.

При сравнении групп 2 и 4 различия между стратегиями назначения блокаторов ИЛ-6Р прослеживаются наиболее четко (табл. 4). Пациенты, получавшие высокие дозы ТЦЗ, чаще находились на искусственной вентиляции легких – ИВЛ (40% vs 11%, $p=0,015$). Терапия высокими дозами блокаторов ИЛ-6Р назначалась пациентам, получавшим CAP на 2-й (2–3-й) день госпитализации и на 8-й (6–11-й) день болезни, в сравнении с пациентами, получившими ТЦЗ в более поздние сроки: на 4-й (1–5-й) день

госпитализации и 10-й (8–12-й) день болезни; $p=0,02$ и 0,06 соответственно. Отсроченное применение блокатора рецепторов ИЛ-6 в группе 4 демонстрирует нам разницу подходов: в начале эпидемии высокие дозы анти-ИЛ-6Р назначались в последнюю очередь пациентам в тяжелом состоянии, как следствие, в более поздние сроки по дням госпитализации и болезни, по прошествии времени высокие дозы анти-ИЛ-6Р назначались пациентам с высоким риском возникновения осложнений, но в качестве «упреждающей меры». Доказано, что наиболее часто гипервоспаление развивается на 7–9-й день от начала заболевания, поэтому его блокирование в начальный период «шторма» не позволяет характерным показателям (ферритин, СРБ, провоспалительные цитокины и др.) достигнуть крайне высоких цифр и реализовать максимальный повреждающий потенциал [10]. Учитывая вышесказанное, оптимальным «терапевтическим окном» следует считать 7–8-й день болезни.

Эти данные подтверждают правомерность предположения о том, что назначение больших доз блокаторов ИЛ-6Р пациентам с высоким риском возникновения осложнений в качестве превентивной меры для предотвращения развития цитокинового шторма является на сегодняшний день

Таблица 4. Сравнительные характеристики пациентов исследуемых групп САР (400 мг) vs ТЦЗ (свыше 400 мг до 800 мг)
Table 4. Comparative characteristics of patients in the studied groups of SAR (400 mg) vs TCZ (over 400 mg to 800 mg)

Признак	САР 400 мг (n=20)	ТЦЗ свыше 400 мг до 800 мг (n=17)	p
День госпитализации	2 (2–3)	4 (1–5)	0,02
День болезни	8 (6–11)	10 (8–12)	0,06
NEWS2 до ГИБТ, баллы	5 (3–6)	6 (5–9)	0,04
ИВЛ, абс. (%)	2 (11)	8 (40)	0,015
КТ, абс. (%)			0,09
1	2 (10)	0 (0)	
2	7 (37)	6 (35)	
3	10 (53)	7 (41)	
4	0 (0)	4 (24)	
Снижение сатурации, абс. (%)	9 (45)	16 (94)	0,005

Таблица 5. Предикторы летального исхода в общей группе получивших ГИБТ (158 исходов из 190 пациентов)
Table 5. Predictors of mortality in the general group who received GEBT (158 outcomes out of 190 patients)

Признак	Смерть (n=20)	Выписаны (n=138)	p
Возраст, лет	58 (52–75)	54 (47–60)	0,022
День госпитализации	3,5 (2–5)	2 (2–3)	0,015
NEWS2, баллы	5 (3–6)	2 (1–3)	0,001
Лимфоциты после 1–3-го дня, Ед/л	685 (325–900)	1100 (800–1400)	<0,001
СРБ до ГИБТ, мг/л	165 (75–264)	86 (38–153)	0,009
СРБ после ГИБТ (1–3-й день), мг/л	52 (28–104)	16 (7–30)	<0,001
СРБ>30 мг/л, абс. (%)	20 (100)	62 (75)	0,014
ИВЛ, абс. (%)	14 (70)	2 (2)	<0,001
Лихорадка, абс. (%)	16 (80)	80 (98)	0,03
КТ при поступлении, абс. (%)	0 (0)	9 (11)	<0,001
1	2 (11)	36 (45)	
2	12 (63)	34 (43)	
3	5 (26)	1 (1)	
4			
КТ перед исходом, абс.			<0,001
1	1	2	
2	3	19	
3	2	36	
4	10	1	
Снижение сатурации, абс. (%)	16 (80)	32 (39)	0,004

оптимальным подходом к ГИБТ при внебольничной пневмонии COVID-19. Это утверждение не является безоговорочным, так как подход к анти-ИЛ-6Р-лечению на поздних сроках госпитализации при тяжелом инфекционном процессе имеет право на существование.

При рассмотрении предикторов летальности основные из них оказались вполне ожидаемыми (табл. 5). Больные с летальным исходом были старше в сравнении с выписанными пациентами 58 (52–75) лет vs 54 (47–60) года, $p=0,02$. В 100% случаев пациенты с летальным исходом имели сопутствующие заболевания, картина КТ при поступлении у них была достоверно хуже в сравнении с выписанными

пациентами: доля КТ-3–4 при поступлении – 89% vs 44%, $p<0,001$. Анти-ИЛ-6Р-терапия в случаях летального исхода проводилась позже – на 3,5 дня (2–5-й) vs 2-й (2–3-й) день госпитализации у выписанных пациентов. Основные различия в тяжести состояния возникали после инъекции анти-ИЛ-6Р-терапии: показатели NEWS2 после инъекции в группе с летальным исходом в сравнении с показателями после инъекции в группе выписанных составляют 5 (3–6) баллов vs 2 (1–3) балла, $p<0,001$; уровни лимфоцитов после ГИБТ в группе пациентов с летальным исходом в сравнении с выписанными пациентами были существенно ниже: 685 Ед/л (325–900) vs 1100 Ед/л (800–1400), $p<0,001$.

Таблица 6. Сравнение параметров СРБ<50 + лимфоциты >1000 vs СРБ>50 + лимфоциты <1000 у пациентов с ГИБТ**Table 6. Comparison of parameters C-reactive protein (CRP)<50 + lymphocytes >1000 vs CRP>50 + lymphocytes <1000 in patients with genetically engineered biological therapy (GEBT)**

Признак	СРБ<50 + лимфоциты >1000	СРБ>50 + лимфоциты <1000	p
Возраст, лет	58 (47–58)	60 (53–66)	0,007
NEWS2 до ГИБТ, баллы	3 (2–4)	4 (2–5)	0,08
NEWS2 день 2 после ГИБТ, баллы	2 (0–4)	3 (2–4)	0,06
Лимфоциты, Ед/л			
До ГИБТ	1200 (1000–1525)	600 (500–800)	<0,001
После ГИБТ	1100 (825–1400)	1000 (500–1200)	<0,001
СРБ до САР, мг/л	48 (30–117)	135 (83–208)	0,025
СРБ после САР, мг/л	13 (6–29)	29 (20–80)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	33 (18–67)	69 (51–70)	<0,001
Фибриноген после ГИБТ	5 (4–5)	5 (4–7)	0,005
Пол, абс. (%)			
Женщины	30 (51)	13 (30)	0,04
Мужчины	29 (49)	30 (70)	
Лимфопения, абс. (%)	16 (26)	42 (98)	<0,001

Уровень СРБ снижался после инъекции анти-ИЛ-6Р у всех пациентов, но оставался достоверно выше у пациентов с летальным исходом в сравнении с выписанными больными.

В группе с лимфопенией менее 1000 Ед/л и высоким СРБ достоверно чаще встречались мужчины (70% vs 49% в группе 2, $p=0,04$); **табл. 6**. Есть мнение, что более низкая смертность среди женщин по сравнению с мужчинами связана с генетическим диморфизмом, так как ген ангиотензинпревращающего фермента 2 расположен на X-хромосоме, а также с различными иммунорегуляторными влияниями эстрогенов и тестостерона [22].

Состояние пациентов группы с количеством лимфоцитов менее 1000 Ед/л и СРБ выше 50 мг/л было ожидаемо тяжелее: наблюдалась тенденция большей тяжести по NEWS2 как до, так и после анти-ИЛ-6Р-терапии: 3 (2–4) балла vs 2 (0–4) балла до инъекции, $p=0,06$; 4 (2–5) балла vs 3 (2–4) балла после инъекции. Параллельно с повышением СРБ и снижением лимфоцитов отмечено достоверное повышение уровня ИЛ-6 у пациентов в группе с количеством лимфоцитов менее 1000 Ед/л и СРБ более 50 мг/л в сравнении с группой с лимфоцитами более 1000 Ед/л и СРБ менее 50 мг/л, что может иметь значение в повседневной клинической практике.

На **рис. 1–3** представлены кривые выживаемости Каплана–Мейера в зависимости от значений «пограничных» диагностических маркеров воспаления синдрома цитокинового шторма: СРБ, абсолютного числа лимфоцитов и ЛДГ [19]. Данные графиков наглядно представляют обоснованность пороговых значений для прогноза жизнеугрожающих состояний у госпитализированных пациентов с COVID-19. На **рис. 1** КВ наиболее негативна при сочетанном изменении обоих параметров (СРБ более 50 мг/л, а лимфоциты менее 1000 Ед/л), к 30-му дню госпитализации она была ниже 0,4. При сравнении этих же значений СРБ и лимфоцитов в сочетании с высокими показателями ЛДГ (более 300 Ед/л) на кривых **рис. 3** КВ была на том же уровне и стремилась к 0,4. При дальнейшем анализе кривых **рис. 1** видно, что значения СРБ более 50 мг/л и при показателях лимфоцитов, равных и превышающих 1000 Ед/л, КВ к 30-му дню была ниже 0,6. При этом при умеренных цифрах СРБ (ниже 50 мг/л) и лимфоцитах ниже взятого критического порога

(1000 Ед/л), КВ равна 1, как в случае, когда СРБ ниже, а лимфоциты выше рассматриваемого порога. Согласно этим данным количественный показатель СРБ ниже 50 мг/л является более чувствительным предиктором летального исхода, но наиболее фатальным является сочетание высокого СРБ и выраженной лимфопении. Кривые на **рис. 3** подтверждают данные первого графика: отдельно при уровне СРБ выше 50 мг/л сохраняется низкий уровень КВ (к 30-му дню госпитализации – менее 0,5). В реальной клинической практике мониторинг количественной оценки уровня СРБ и лимфоцитов поможет дальнейшему принятию решений по лечению и логистическому планированию.

На **рис. 4** отражена частота встречаемости сопутствующих заболеваний у всех пациентов ($n=190$) данного исследования. У 74% пациентов присутствовали сопутствующие заболевания: наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – 56% и ожирение – 36%.

Для анализа коморбидных состояний и летальных исходов были объединены группы пациентов, получивших САР ($n=101$). Выбор был не случаен: эти пациенты получали блокатор ИЛ-6Р в самые ранние сроки (не позднее 2-го дня госпитализации). У данных пациентов летальные исходы наблюдались исключительно при наличии сопутствующих заболеваний, а именно в 19% случаев у пациентов с ССЗ, в 31% – у пациентов с хронической почечной патологией (**рис. 5**).

При формировании исследуемых групп пациентов и оценке результатов не проводилось противопоставления САР и ТЦЗ, учитывая аналогичный механизм действия, сопоставимость эффектов лечения и исторически сложившиеся в других областях терапии профили безопасности. В зоне внимания были клиническая характеристика групп пациентов и сроки введения лекарственных средств с точки зрения получения информации для оптимизации подходов к определенному виду лечения.

Фенотип пациента с негативным прогнозом исхода COVID-19-ассоциированной пневмонии можно охарактеризовать следующим образом: пациент мужского пола, старше 50 лет с отягощенным преморбидным фоном (одним или группой хронических заболеваний), особенно с ССЗ, ожирением и/или с хронической почечной патологией. Кроме фенотипических особенностей, предрасполагаю-

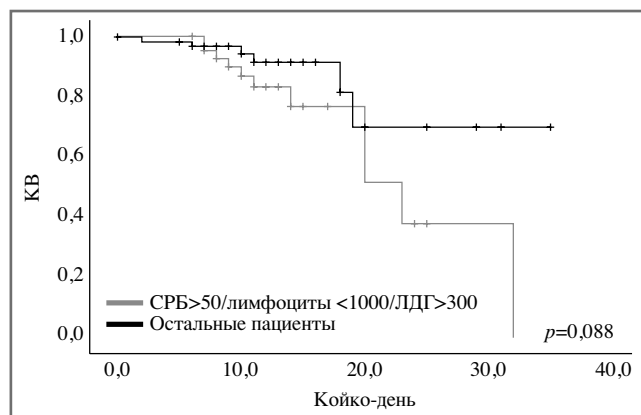


Рис. 1. Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей (СРБ, лимфоциты, ЛДГ).

Fig. 1. Survival curve of patients with COVID-19 according to laboratory parameters (CRP, lymphocytes, lactate dehydrogenase – LDH).

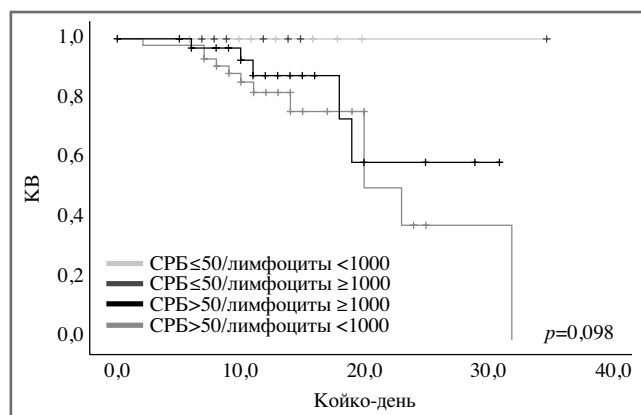


Рис. 2. Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей (СРБ <=> 50 мг/л, лимфоциты <=> 1000 абс.).

Fig. 2. Survival curve of patients with COVID-19 according to laboratory parameters (CRP <=> 50 mg/l, lymphocytes <=> 1000 abs.).

щих к негативному прогнозу, в клинической картине наблюдалось: объем поражения легких КТ-3–4, низкая сатурация, сохранявшаяся после ГИБТ. В анализе крови: лимфопения менее 1000 Ед/л и уровень СРБ выше 50 мг/л. Количественный показатель СРБ выше 50 мг/л являлся диагностическим критерием цитокинового шторма по COVID-19 Inpatient Guide [17], а значение СРБ 30 мг/л было определено как ранний предиктор начала цитокинового шторма. Лабораторные показатели и клиническая картина такого пациента «пиково» ухудшались после 9–11-го дня болезни, независимо от анти-ИЛ-6Р терапии.

Назначение блокаторов ИЛ-6Р пациентам, госпитализированным с тяжелой формой COVID-19, в идеале должно опережать развитие гипервоспалительных реакций. Для этого необходимо:

- оценить продолжительность инфекции – день болезни при поступлении;
- учитывать фенотипические данные пациента, в том числе пол, возраст, коморбидные состояния;
- мониторировать основные информативные маркеры воспаления (СРБ, абсолютное количество лимфоцитов).

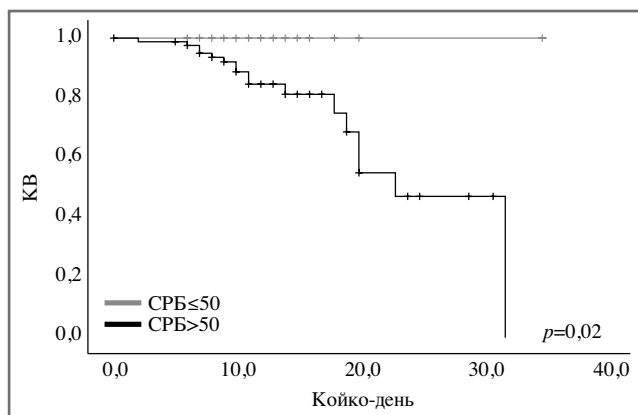


Рис. 3. Кривая выживаемости пациентов с COVID-19 в зависимости от лабораторных показателей (СРБ > /< 50 мг/л).

Fig. 3. Survival curve of patients with COVID-19 according to laboratory parameters (CRP > /< 50 mg/l).

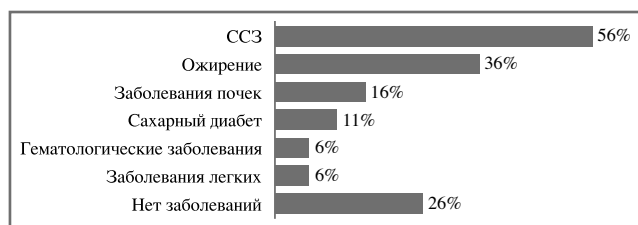


Рис. 4. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов, получивших ГИБТ (n=190).

Примечание. Среди заболеваний почек преобладала хроническая почечная недостаточность, среди заболеваний легких – хроническая обструктивная болезнь легких.

Fig. 4. The incidence of comorbidities in patients who received GEBT (n=190).



Рис. 5. Доля летальных исходов/коморбидных состояний у пациентов, получивших САР (n=101).

Fig. 5. The proportion of deaths/comorbid conditions in patients having received SAR (n=101).

Заключение

Таким образом, оптимальным «терапевтическим окном» назначения ГИБТ является 7–8-й день болезни. Поиск оптимального времени введения блокаторов ИЛ-6Р целесообразно возобновлять с появлением новых мутировавших штаммов вируса. Так, с появлением δ-штамма «терапевтическое окно» для анти-ИЛ-6Р-лечения может сместиться на более ранние сроки. Клиницистам амбулаторного звена в направлении на госпитализацию пациентов с предикторами тяжелого течения заболевания необходимо уточнять день болезни.

Настоящее исследование имеет несколько важных ограничений: относительно малое число наблюдений, отсутствие контрольной группы (плацебо). Приоритетность

многоцентровых рандомизированных исследований над испытаниями такого типа относительно в связи с этическими ограничениями при ведении пациентов с жизнеугрожающими состояниями.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-6Р – рецепторы интерлейкина-6
КВ – кумулятивная выживаемость
КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа
САР – сарилумаб
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТЦЗ – тоцилизумаб
NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020;92(7):814-8. DOI:10.1002/jmv.25801
- Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, et al. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA.* 2020;324(15):1565-7. DOI:10.1001/jama.2020.17052
- Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(6):441-7. DOI:10.1080/00365513.2020.1768587
- Li S, Jiang L, Li X, et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight.* 2020;5(12):e138070. DOI:10.1172/jci.insight.138070
- Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):35-7. DOI:10.1002/jmv.26085
- Khan FA, Stewart I, Fabbri L, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(9):907-19. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215266
- Tharmarajah E, Buazon A, Patel V, et al. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: A meta-analysis and meta-regression. *J Infect.* 2021;82(5):178-85. DOI:10.1016/j.jinf.2021.03.008
- Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П., и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. *Пульмонология.* 2020;30(2):164-72 [Fomina DS, Poteshkina NG, Beloglazova IP, et al. Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups. *Pul'monologiya.* 2020;30(2):164-72 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172
- Castelnovo L, Tamburello A, Lurati A, et al. Anti-IL6 treatment of serious COVID-19 disease: A monocentric retrospective experience. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(1):e23582. DOI:10.1097/MD.00000000000023582
- Fomina DS, Lysenko MA, Beloglazova IP, et al. Temporal Clinical and Laboratory Response to Interleukin-6 Receptor Blockade With Tocilizumab in 89 Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *Pathog Immun.* 2020;5(1):327-41. DOI:10.20411/pai.v5i1.392
- Coronavirus Interim Clinical Commissioning Policy: tocilizumab for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults). Available at: [https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/Interim-clinical-commissioning-policy-IL-6-inhibitors-](https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/Interim-clinical-commissioning-policy-IL-6-inhibitors-tocilizumab-or-sarilumab-for-hospitalised-patients-with-.pdf)
- Coronavirus Interim Clinical Commissioning Policy: sarilumab for critically ill patients with COVID-19 pneumonia (adults). Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1142-interim-clinical-commissioning-policy-sarilumab-rps-v2.pdf>. Accessed: 24.02.2021.
- Statement on Tocilizumab. COVID-19 Treatment Guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab>. Accessed: 24.02.2021.
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Electronic resource]. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed: 20.08.2021.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 4 (27.03.2020). Министерство здравоохранения РФ, 2020 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Versiia 4 (27.03.2020). Ministerstvo zdavookhraneniia RF, 2020 (in Russian)].
- Covid-19 Inpatient Guide 092020.1 (1). Available at: <https://www.scribd.com/document/495416953/092020-1-1>. Accessed: 25.09.2021.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30-566-3
- Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(9):1832-7. DOI:10.1038/s41366-020-0648-x
- Henry BM, Aggarwal G, Wong J, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1722-6. DOI:10.1016/j.ajem.2020.05.073
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6. *Пульмонология.* 2020;30(5):629-44 [Nasonov EL. Koronavirusnaia bolezni'-2019 (COVID-19): znachenie ingibitorov IL-6. *Pul'monologiya.* 2020;30(5):629-44 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. DOI:10.1038/s41577-020-0311-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом: анализ результатов первого года пандемии

М.Л. Зубкин^{✉1-3}, Н.Ф. Фролова¹, И.Г. Ким^{1,2}, А.И. Ушакова¹, С.С. Усатюк¹, Р.Т. Исхаков¹, Е.Н. Дьякова¹, В.И. Червинко³, Е.В. Володина², Н.А. Томилина⁴, Е.В. Крюков⁵

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

³Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Представления о прогнозе новой коронавирусной инфекции у больных, получающих лечение гемодиализом (ГД), в настоящее время достаточно противоречивы. Практически отсутствует информация об эффективности и безопасности терапии заболевания у этих пациентов.

Цель. Изучить особенности течения COVID-19, прогностические факторы, связанные с фатальным исходом, а также эффективность и трансформацию терапии на разных этапах первого года пандемии у больных, получающих лечение программным ГД.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное неконтролируемое исследование включили 653 гемодиализных больных с COVID-19, которые с 1 апреля до 31 декабря 2020 г. получали лечение в Московском городском научно-практическом центре нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ ГКБ №52.

Результаты. За анализируемый период летальность составила 21,0%. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у гемодиализных пациентов оказались распространенность легочного поражения (по данным компьютерной томографии – КТ стадии 3–4), высокий индекс коморбидности и применение искусственной вентиляции легких. Подходы к лечению COVID-19 в разные периоды наблюдения существенно модифицировались. На более поздних этапах расширилось использование иммуномодулирующих препаратов (моноклональные антитела к интерлейкину-6 и кортикостероиды). При назначении тоцилизумаба летальность составила 15,1%, а тоцилизумаба и дексаметазона – 13,3%; в отсутствие их применения – 37,8% ($p < 0,001$). Назначение тоцилизумаба в первые 3 сут после госпитализации у больных со стадиями КТ-1–2 оказалось связано с более благоприятным исходом болезни: умер 1 из 29 vs 6 из 20 пациентов, получивших препарат в более поздние сроки ($p < 0,04$). У больных со стадиями КТ-3–4 достоверных различий частоты летального исхода в зависимости от сроков назначения тоцилизумаба не установлено.

Заключение. COVID-19 у гемодиализных больных может проявляться тяжелым течением с неблагоприятным прогнозом. Неотложными задачами являются выделение надежных предикторов исхода болезни и разработка эффективных методов лечения в этой популяции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, COVID-19, иммуномодуляторы

Для цитирования: Зубкин М.Л., Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Ушакова А.И., Усатюк С.С., Исхаков Р.Т., Дьякова Е.Н., Червинко В.И., Володина Е.В., Томилина Н.А., Крюков Е.В. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом; анализ результатов первого года пандемии. Терапевтический архив. 2021;93(11):1325–1333. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201215

Информация об авторах / Information about the authors

✉Зубкин Михаил Леонидович – д-р мед. наук, проф., рук. клинико-диагностического отд. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского», проф. каф. терапии и неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», консультант нефрологического отд-ния ГБУЗ ГКБ №52. Тел.: +7(916)563-52-73; e-mail: m-zubkin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5271-1902

Фролова Надия Фяатовна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по нефрологической помощи ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-6086-5220

Ким Ирина Гиховна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского», врач-нефролог КДНО ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0001-5555-9993

Ушакова Анжела Ильинична – зав. отд-нием гемодиализа ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-3959-6281

Усатюк Сергей Сергеевич – зав. нефрологическим отд-нием ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0002-8742-3860

Исхаков Рустам Тимурович – зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии для больных нефрологического профиля ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0003-2850-4465

Дьякова Екатерина Николаевна – врач нефрологического отд-ния ГБУЗ ГКБ №52. ORCID: 0000-0003-1599-1639

Червинко Валерий Иванович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-1051-2897

Володина Елизавета Владимировна – науч. сотр. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» ORCID: 0000-0002-3951-0097

✉Mikhail L. Zubkin. E-mail: m-zubkin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5271-1902

Nadiya F. Frolova. ORCID: 0000-0002-6086-5220

Irina G. Kim. ORCID: 0000-0001-5555-9993

Anzhela I. Ushakova. ORCID: 0000-0002-3959-6281

Sergei S. Usatiuk. ORCID: 0000-0002-8742-3860

Rustam T. Iskhakov. ORCID: 0000-0003-2850-4465

Ekaterina N. Diakova. ORCID: 0000-0003-1599-1639

Valeriy I. Chervinko. ORCID: 0000-0003-1051-2897

Elizaveta V. Volodina. ORCID: 0000-0002-3951-0097

COVID-19 in haemodialysis patients: result analysis of the first year of the pandemic

Mikhail L. Zubkin^{✉1-3}, Nadiya F. Frolova¹, Irina G. Kim^{1,2}, Anzhela I. Ushakova¹, Sergei S. Usatiuk¹, Rustam T. Iskhakov¹, Ekaterina N. Diakova¹, Valeriy I. Chervinko³, Elizaveta V. Volodina², Natalia A. Tomilina⁴, Evgeniy V. Kryukov⁵

¹Moscow City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

²Gabrichievsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

³Branch of the Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia;

⁴Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁵Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Present concepts of the novel coronavirus infection prognosis in haemodialysis (HD) patients are rather controversial. There is little information on therapy efficiency and safety in such patients. We studied COVID-19 course specifics, prognostic factors associated with fatal outcomes, therapy efficiency and its transformation at different stages of the pandemic first year.

Materials and methods. Single-centre retrospective uncontrolled study included 653 COVID-19 HD-patients treated at Moscow City Nephrology Centre from April 1 to December 31, 2020.

Results. This period mortality rate was 21.0%. Independent predictors of COVID-19 unfavourable outcome in HD patients were pulmonary lesion extension (CT grades 3–4), high comorbidity index, and mechanical ventilation. Approaches to COVID-19 treatment modified significantly at different periods. Immunomodulatory drugs (monoclonal antibodies to IL-6, corticosteroids) were used largely at later stages. With tocilizumab administration, mortality was 15.1%, tocilizumab together with dexamethasone – 13.3%; without them – 37.8% ($p < 0.001$). Tocilizumab administration in the first 3 days after hospitalization of patients with CT grades 1–2 was associated with more favourable outcomes: 1 out of 29 died vs 6 out of 20 (tocilizumab administered at later periods); $p < 0.04$. There was no significant difference in death frequency in patients with CT grades 3–4 depending on tocilizumab administration time.

Conclusion. COVID-19 in HD patients can manifest in a severe course with unfavourable outcome. It is urgent to identify reliable disease outcome predictors and develop efficient treatment in this population.

Keywords: chronic kidney disease, haemodialysis, COVID-19, immunomodulators

For citation: Zubkin ML, Frolova NF, Kim IG, Ushakova AI, Usatiuk SS, Iskhakov RT, Diakova EN, Chervinko VI, Volodina EV, Tomilina NA, Kryukov EV. COVID-19 in haemodialysis patients: result analysis of the first year of the pandemic. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1325–1333. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201215

Введение

В 2020 г. новый вирус, обозначенный Международным комитетом по таксономии вирусов как «тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус 2 (SARS-CoV-2)», распространился по планете, вызвав пандемию заболевания, названного Всемирной организацией здравоохранения «коронавирусная болезнь 2019 г.» (COVID-19) [1]. К началу 2021 г. Россия занимала 4-е место в мире по заболеваемости COVID-19 (после США, Индии и Бразилии): общее число заболевших к тому моменту составило более 3,3 млн человек, из которых умерли почти 60,5 тыс. пациентов [2].

Как выяснилось, на показатель летальности новой коронавирусной инфекции влияют возраст и наличие сопутствующей патологии. По данным Китайского центра по контролю и профилактике болезней, этот показатель повышается до 10,5% при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), 7,3% – при сахарном диабете (СД), 6,3% – при хронических респираторных болезнях, до 6% – при артериальной гипертензии и 5,6% – при онкопатологии [3]. Хроническая почечная недостаточность, согласно исследованиям Института здоровья Италии, также является важным фактором, отягощающим прогноз, уступая по значимости только артериальной гипертензии, СД 2 и ишемической болезни сердца [4].

Пациенты, получающие заместительную почечную терапию гемодиализом (ГД) по поводу терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП5Д), относятся к группе высокого риска инфицирования SARS-CoV-2, что обусловлено присутствием в диализных центрах значительного числа больных и медицинского персонала, часть из которых может оказаться вирусносителями. Более того, больные на ГД, как правило, имеют множество неблагоприятных прогностических факторов, осложняющих течение COVID-19, – пожилой возраст, иммунодефицит различного генеза, в том числе обусловленный уремией, нарушения нутриционного статуса, а также тяжелые сопутствующие заболевания [5, 6].

В литературе имеется широкий разброс мнений о характере течения COVID-19 в диализной популяции, что, по-видимому, связано с особенностями изучаемой выборки. Все изложенное свидетельствует об острой необходимости поиска предикторов неблагоприятного исхода и оптимальных подходов к лечению этой инфекции у больных на ГД.

Цель исследования – изучение особенностей течения COVID-19, прогностических факторов, связанных с фатальным исходом, а также эффективности и трансформации терапии на разных этапах первого года пандемии у гемодиализных больных.

Информация об авторах / Information about the authors

Томилина Наталья Аркадьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нефрологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-3603-8524

Natalia A. Tomilina. ORCID: 0000-0002-3603-8524

Крюков Евгений Владимирович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., начальник ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-8396-1936

Evgeniy V. Kryukov. ORCID: 0000-0002-8396-1936

Материалы и методы

С 1 апреля до 31 декабря 2020 г. под наблюдением в Московском городском научно-практическом центре нефрологии и патологии трансплантированной почки при ГКБ №52, перепрофилированной для оказания медицинской помощи больным с COVID-19, находились 653 гемодиализных пациента.

Исследование – одноцентровое ретроспективное не-контролируемое. Конечной точкой наблюдения считали выписку пациента из стационара или смерть. Информация о больных представлена в **табл. 1**.

Наиболее многочисленными (26,3%) оказались пациенты с СД 2. Реже причиной развития ХБП5Д являлись хронический гломерулонефрит (21,1%), гипертонический нефроангиосклероз (10,1%) и др.

Весь период наблюдения (первый год пандемии) разбит на III этапа. На I этапе с 1 апреля до 31 мая 2020 г. изучали течение болезни у 231 больного, на II этапе с 1 июня до 31 августа – у 97, на III с 1 сентября до 31 декабря 2020 г. – у 325 пациентов.

Для подтверждения диагноза COVID-19 использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с целью выявления РНК-вируса из материала мазков, полученных из рото- и носоглотки, и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК). ПЦР проводили с помощью нескольких тест-систем: «Ампли Тест SARS-CoV-2» ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России; «Поливи́р SARS-CoV-2 Express» ООО «Научно-производственная фирма «Литех»», Россия; «РеалБест РНК SARS-CoV-2» ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Роспотребнадзора, Россия. Результаты КТ оценивали согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [7]. Стадия КТ-1 определялась при распространенности легочного поражения до 25%, КТ-2 – от 25 до 50%, КТ-3 – 50–75%, КТ-4 – более 75%. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) диагностировали на основании положений Берлинской классификации 2012 г. [8]. Индекс коморбидности (ИК) рассчитывали по Charlson [9].

Лечение COVID-19 менялось на разных этапах пандемии в соответствии с имевшимися на тот период в мировой клинической практике тенденциями. Независимо от этапа наблюдения все пациенты получали антикоагулянтную терапию; для поддержания адекватного гемостаза доза антикоагулянтов корректировалась в соответствии с показателями коагулограммы и тромбоэластографии.

Больные с признаками дыхательной недостаточности получали кислородную поддержку, а в случае ее неэффективности проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Лечение ГД осуществляли в обычном режиме. Пациентам с тяжелым течением COVID-19, состояние которых требовало пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, проводили продленную вено-венозную гемодиализацию. При наличии показаний применяли плазмообмен с введением до 2,5–3 л свежзамороженной плазмы.

Статистический анализ: при нормальном распределении непрерывных переменных рассчитывали средние значения со стандартной ошибкой средней ($M \pm m$), а в случаях их неправильного распределения – медиану. Сравнительный анализ средних показателей выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Категориальные пере-

Таблица 1. Характеристика больных

Table 1. Patient characteristics

Параметры	Показатели
Число больных (мужчины/женщины)	653 (373; 57,1%/280; 42,9%)
Возраст, лет	61,1±0,6
Средняя продолжительность лечения ГД, мес	45,9±2,1
Срок от начала COVID-19 до госпитализации, дни	6,0±0,2

менные выражали абсолютными числами или экстенсивным показателем в процентах. Достоверность различий оценивали методом χ^2 Пирсона. При сравнении переменных статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления факторов риска неблагоприятного исхода применяли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ (модель Cox). При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

Результаты

У 551 (84,4%) больного инфицирование SARS-CoV-2 подтверждено результатами ПЦР; у всех – характерной картиной, полученной при КТ ОГК. Из клинических симптомов наиболее часто регистрировали лихорадку (97,9%), выраженную слабость (95%), одышку (63,1%) и кашель (54,1%). По данным КТ ОГК более чем у 1/3 (36,3%) пациентов выявили тяжелую (3-я) или крайне тяжелую (4-я) степени поражения легких (**табл. 2**). Уровень сатурации кислорода в крови (SpO_2) во время болезни находился ниже нормы у большинства больных (493/75,5%), составив в среднем $85,8 \pm 0,5\%$. При $SpO_2 \leq 92\%$ все они получали респираторную поддержку (222/34%), в том числе 33 (5,1%) – инвазивную ИВЛ, а 117 (17,9%) – ИВЛ.

За весь анализируемый период умерли 137 (21,0%) пациентов. Наиболее частой причиной летального исхода оказался ОРДС, который диагностировали у 118 (86,1%) больных. У 46 их них течение болезни отягощалось другими тяжелыми патологическими состояниями, такими как сердечная или полиорганная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечения, тромботическая микроангиопатия, инфекционные осложнения. Второй по частоте причиной смерти оказался сепсис, который развился у 12 (8,8%) пациентов.

Прогностическое значение различных факторов оценивали в группах больных с благоприятным (1-я группа) и неблагоприятным (2-я группа) исходом COVID-19. Летальность ассоциирована с более распространенным и тяжелым поражением легких; доля умерших пациентов со стадией КТ-3–4 была достоверно больше, чем при КТ-1–2 ($73,7\%$ vs $26,3\%$; $p < 0,001$); **см. табл. 2**.

Показатель SpO_2 в этих группах составил соответственно $65,6 \pm 0,9$ и $91,1 \pm 0,3\%$ ($p < 0,001$). Результаты анализа демографических и клинических показателей в группах больных с благоприятным и неблагоприятным исходом представлены в **табл. 3, 4**.

Пациенты с летальным исходом были старше и имели статистически достоверно более высокий ИК, в том числе за счет конкурирующих ССЗ, цереброваскулярной болезни (ЦВБ), а также хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и онкопатологии. Не удалось подтвердить

Таблица 2. Распределение больных по тяжести поражения легких, в том числе в зависимости от исхода заболевания (данные КТ)**Table 2.** Patient distribution according to the severity of lung injury depending on the outcome of the disease computed tomography

Степень поражения легких по данным КТ	Распределение больных, абс. (%)			<i>p</i> *
	в целом	1-я группа (выжившие)	2-я группа (умершие)	
КТ-1	130 (19,9)	123 (94,6)	7 (5,4)	0,01
КТ-2	286 (43,8)	257 (89,9)	29 (10,1)	<0,05
КТ-3	193 (29,6)	125 (64,8)	68 (35,2)	<0,05
КТ-4	44 (6,7)	11 (25,0)	33 (75,0)	0,001
Всего	653 (100)	516 (79,0)	137 (21)	

*Сравнение между 1 и 2-й группой.

Таблица 3. Отдельные параметры у больных с благоприятным (1-я группа) и неблагоприятным (2-я группа) исходом болезни**Table 3.** Selected parameters in patients with favourable (group 1) and adverse (group 2) disease outcomes

Исходные данные	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход	<i>p</i>
		клинико-демографические данные	
Возраст, лет	59,1±0,6	68,9±1,0	<0,001
Продолжительность ГД, мес	44,3±2,3	52,2±4,9	н/з
Срок до госпитализации, дни	6,1±0,2	5,5±0,5	н/з
ИМТ	28,1±6,6	29,5±7,2	н/з
ИК	6,1±0,1	8,4±0,2	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5, 7: н/з – статистически незначимо.

Таблица 4. Связь сопутствующих заболеваний с исходом COVID-19**Table 4.** Correlation of comorbidities with the outcome of COVID-19

Сопутствующая патология	Диагностирована, <i>n</i> (%)		Не диагностирована, <i>n</i> (%)		<i>p</i> *
	благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход	
ССЗ	261 (68,3)	121 (31,7)	255 (94,1)	16 (5,9)	<0,001
ЦВБ	90 (60)	60 (40)	426 (84,7)	77 (15,3)	<0,001
ХОБЛ	25 (56,8)	19 (43,2)	491 (80,6)	118 (19,4)	<0,007
Онкопатология	61 (64,2)	34 (35,8)	455 (81,5)	103 (18,5)	<0,001
СД	153 (79,7)	39 (20,3)	363 (78,7)	98 (21,3)	н/з

*Здесь и далее в табл. 7: сравнение частоты неблагоприятных исходов.

связь СД 2 и индекса массы тела (ИМТ) с характером течения COVID-19 у гемодиализных больных.

Установлена неблагоприятная прогностическая роль некоторых лабораторных параметров (табл. 5). Сниженные уровни гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов и альбумина крови, а также высокие показатели С-реактивного белка (СРБ), ферритина, аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогенезы (ЛДГ), фибриногена, D-димера и прокальцитонина были статистически достоверно связаны с фатальным исходом. Низкий уровень лейкоцитов наблюдался, как правило, у тяжелых больных в дебюте заболевания с тенденцией к увеличению в случае развития септических осложнений. Повышенный уровень прокальцитонина определялся у 20,9% умерших

пациентов и только у 7,1% выживших ($p<0,05$). Концентрация глюкозы в крови практически не отличалась у больных в 1 и 2-й группах.

Также не удалось установить связь летального исхода с этиологией ХБП и поздним оказанием квалифицированной медицинской помощи: сроки госпитализации от начала болезни в группах выживших и умерших пациентов составили соответственно 6,2±0,2 и 5,5±0,5 дня. Сравнимые группы оказались сопоставимы по продолжительности лечения ГД: 44,3±2,3 и 52,2±4,7 мес соответственно ($p>0,05$).

При использовании многофакторной модели Сох независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у больных, получавших лечение ГД, оказались распространенность легочного поражения (стадии КТ-3–4), высокий ИК и применение ИВЛ (табл. 6).

Таблица 5. Лабораторные показатели больных с благоприятным (1-я группа) и неблагоприятным (2-я группа) исходом болезни**Table 5. Laboratory values of patients with a favourable (group 1) and adverse (group 2) disease outcome**

Параметры	Лабораторные показатели		p
	благоприятный исход	неблагоприятный исход	
L _{min}	3,1±0,06	3,9±0,2	<0,001
L _{max}	10,3±0,2	17,5±0,8	<0,001
Лимфоциты	0,63±0,01	0,48±0,05	<0,002
Альбумин	30,4±0,18	25,9±0,4	<0,001
Тромбоциты	152,8±4,2	109,9±7,3	<0,001
Ферритин	589,4±18,8	722,5±53,3	<0,012
СРБ	91,2±3,7	172,6±8,5	<0,001
АЛТ	48,2±2,5	74,9±12,1	<0,032
АСТ	53,9±2,3	186,4±58,5	<0,025
ГГТ	66,3±3,1	96,6±8,9	<0,002
Щелочная фосфатаза	106,8±3,8	157,4±10,9	<0,001
ЛДГ	391,8±9,4	722,9±37,6	<0,001
D-димер	1302,4±68,9	2383,8±174,5	<0,001
Глюкоза	6,3±0,1	6,6±0,3	n/3

Таблица 6. Предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у больных, получавших лечение ГД (многофакторный регрессионный анализ, модель Cox)**Table 6. Predictors of adverse COVID-19 outcome in haemodialysis patients (multivariate regression analysis, Cox model)**

Параметры	Коэффициент риска (соотношение шансов)	95% доверительный интервал	p
КТ-3–4	2,3	1,3–4,1	0,007
ИК	1,2	1,0–1,3	0,009
ИВЛ	10,0	5,4–18,6	0,0001

Летальность на I этапе пандемии составила 31,2%, II – 16,5%, на III – 15,1%. Представления о подходах к лечению COVID-19 в разные периоды наблюдения 2020 г. существенно модифицировались по мере накопления знаний о заболевании и клинического опыта. Трансформация схем терапии на выделенных этапах пандемии представлена на **рис. 1**. На II этапе прекратили применение комбинации лопинавир/ритонавир и практически не использовались другие противовирусные препараты, тогда как на III этапе их получили менее 1/3 больных в виде препарата риамиловир (Триазавирин). На каждом последующем этапе уменьшалась доля пациентов, в лечении которых использовались антибиотики (АБ), гидроксихлорохин и барицитиниб.

На более поздних этапах расширилось применение иммуномодулирующих лекарственных средств, таких как моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ)-6 и другим провоспалительным цитокинам, а также кортикостероидов. По сравнению с I, на II и III этапах чаще назначали плазму реконвалесценто́в.

Анализ эффективности лечения COVID-19 затруднен частым изменением использовавшихся схем терапии, а также одновременным применением широкого спектра препаратов, направленных на различные звенья патологического процесса. При анализе частоты летальных исходов в зависимости от назначения различных групп препаратов

(**табл. 7**) оказалось, что доля умерших пациентов была статистически значимо выше в случаях использования противовирусных средств, гидроксихлорохина и барицитиниба. Аналогичная тенденция (не подтверждена статистически) выявлена при назначении АБ. Важно подчеркнуть, что указанные препараты использовались преимущественно на ранних сроках пандемии до активного внедрения супрессоров цитокинов и кортикостероидов. Не удалось получить положительные результаты при использовании плазмы реконвалесценто́в новой коронавирусной инфекции.

Для уточнения эффективности моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 и кортикостероидов сравнили частоту фатальных случаев в 2 выборках – у пациентов, которые получали лечение препаратами разных групп, но без иммуномодуляторов, и у больных, применявших эти препараты («условная монотерапия» тоцилизумабом или комбинация тоцилизумаба с дексаметазоном). Доля умерших среди пациентов, в лечении которых не использовали иммуномодулирующие средства, была в 2 раза больше. Также выявили статистически достоверную связь раннего назначения тоцилизумаба с благоприятным исходом при небольшом объеме поражения легких. Из 29 пациентов со стадией КТ-1–2, получавших тоцилизумаб в первые 3 сут после госпитализации, умер только 1 (3,4%) больной, тогда как в группе из 20 пациентов с более поздним применением препарата – 6 (24,1%) человек; $p < 0,04$. У больных с КТ-3–4

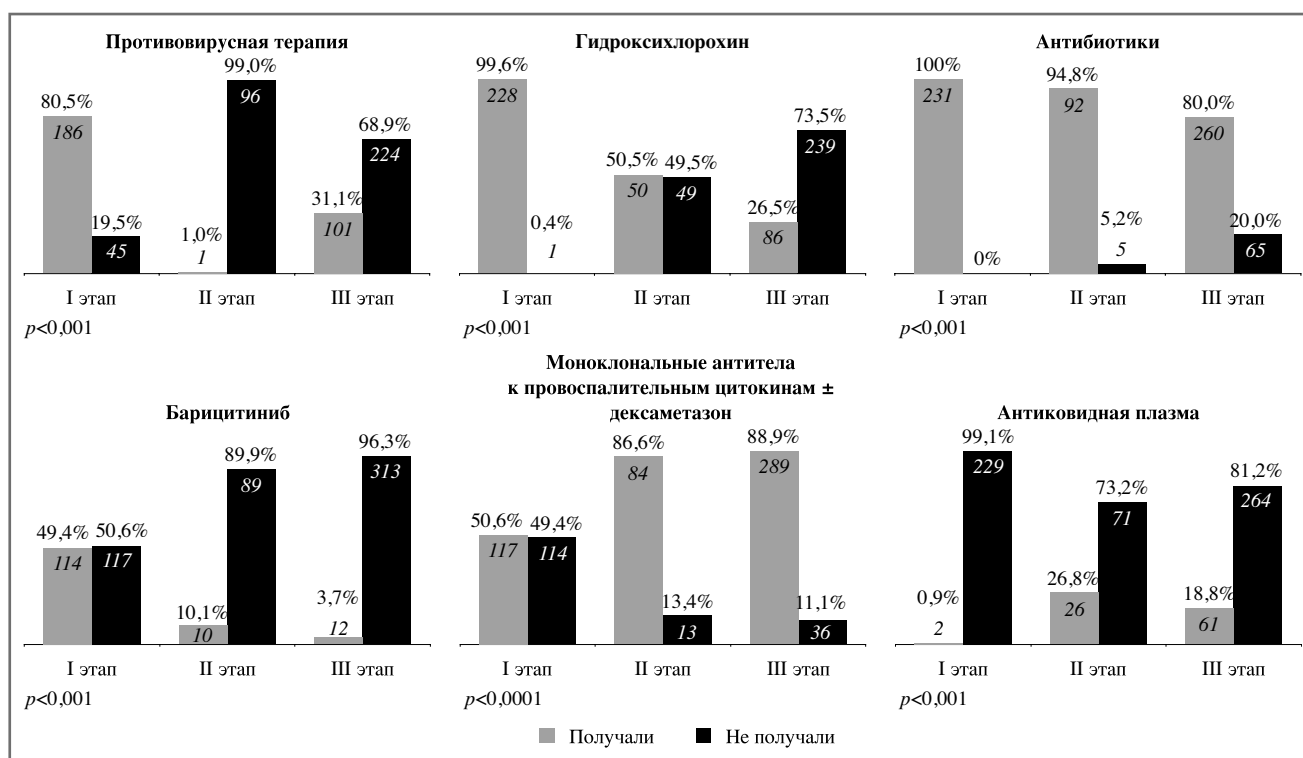


Рис. 1. Трансформация подходов к лечению на разных этапах первого года пандемии.

Fig. 1. Pandemic's first year: transformation of treatment approaches at different stages.

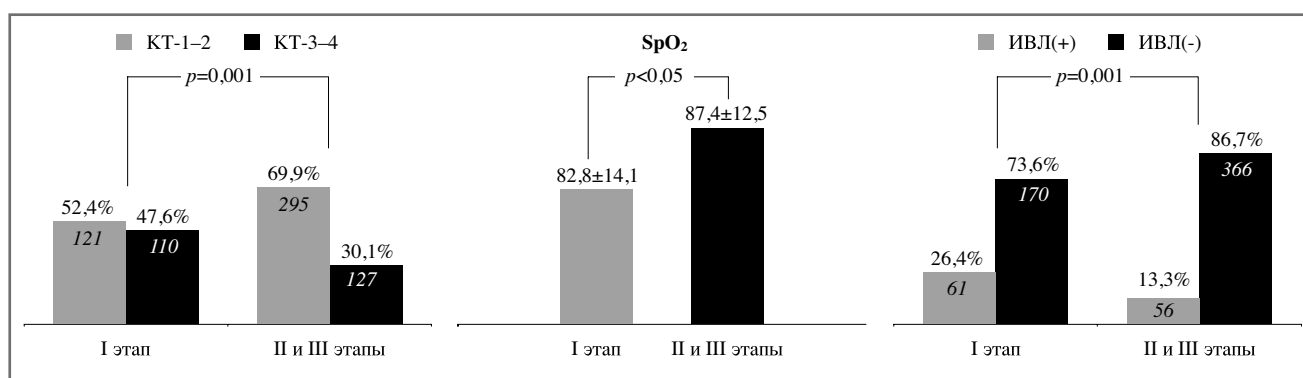


Рис. 2. Показатели поражения легких и частота применения ИВЛ на разных этапах первого года пандемии.

Fig. 2. Pandemic's first year: lung lesion indicators and frequency of mechanical ventilation at different stages.

обнаружена лишь тенденция к увеличению числа неблагоприятных исходов болезни: 14/38 (36,8%) в случае лечения в ранние сроки против 11/23 (47,8%) в поздние сроки ($p>0,05$).

Летальность на II и III этапах наблюдения была практически одинаковой и почти в 2 раза ниже показателя I этапа. Анализ трансформации клинических проявлений COVID-19 показал (рис. 2), что в указанные периоды статистически значимо снизилась частота тяжелых форм легочного поражения, уменьшилась степень десатурации и, соответственно, реже применялась ИВЛ, что могло быть связано с изменением характера терапии.

Это подтверждается уменьшением почти в 2 раза доли больных, нуждавшихся в ИВЛ, тогда как доля пациентов с КТ-3-4 на последних этапах по сравнению с I снизилась лишь на 1/3. В то же время у больных на I этапе пандемии

констатирован более высокий ИК по сравнению с последующими периодами ($7,02\pm0,18$ vs $6,34\pm0,12$; $p<0,05$) в отсутствие достоверно значимых различий по полу, возрасту, ИМТ, этиологии ХБП, сроку лечения ГД, времени госпитализации после начала болезни и результатов лабораторных исследований, за исключением выраженности лейко- и лимфопении. У пациентов на II и III этапах среди причин летального исхода увеличилось количество септических осложнений: 21/65 (32,3%) по сравнению с 5/72 (6,9%) на I этапе ($p<0,01$).

Обсуждение

Несмотря на более чем годовой срок после начала пандемии новой коронавирусной инфекции, информации о характере течения, прогнозе и оптимальных схемах лечения COVID-19 у больных с ХБП5Д

Таблица 7. Эффективность терапии в группах больных с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания
Table 7. The effectiveness of therapy in groups of patients with a favourable and adverse outcome of the disease

Препараты	Получали лечение, n (%)		Не получали лечение, n (%)		P*
	благоприятный исход	неблагоприятный исход	благоприятный исход	неблагоприятный исход	
Противовирусные препараты	215 (74,7)	73 (25,3)	301 (82,5)	64 (17,5)	<0,01
АБ	455 (78,0)	128 (22,7)	61 (87,1)	9 (12,9)	н/з
Гидроксихлорохин	277 (76,1)	87 (23,9)	239 (82,7)	50 (17,3)	<0,04
Барицитиниб	94 (69,1)	42 (30,9)	422 (81,6)	95 (18,4)	<0,01
Тоцилизумаб	101 (84,9)	18 (15,1)	51 (62,2)	31 (37,8)	<0,001
Тоцилизумаб + Кортикостероиды	85 (86,7)	13 (13,3)	51 (62,2)	31 (37,8)	<0,001
Антиковидная плазма	71 (79,8)	18 (20,2)	445 (78,9)	119 (21,1)	н/з

остается недостаточно, и она по-прежнему противоречива. Полагают, что у пациентов на ГД заболевание COVID-19 приобретает более тяжелое течение по сравнению с больными, имевшими нормальную почечную функцию. Так, если уровень летальности среди населения колеблется в пределах от 0,6–1,4 до 8–10% [10–12], то, согласно данным регистра Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации [13], на начало 2020 г. среди 5596 диализных пациентов летальный исход наблюдали у 1331 (23,8%) больных. В разных регионах Италии летальность колебалась в пределах от 19–25 до 40% [12, 14], тогда как в нескольких диализных центрах Китая она не превышала 13–16% [15]. Установленная в данном исследовании частота фатальных исходов за весь период наблюдения составила 21%, однако на разных этапах колебалась от 31,2 до 15,1%, т.е. в рамках диапазона, указанного зарубежными коллегами.

Имелось ограниченное число сообщений об относительно благоприятном прогнозе COVID-19 у гемодиализных пациентов [16, 17]. В последнее время растет число публикаций, свидетельствующих о возможности легкого и даже латентного течения SARS-CoV-2-инфекции у этих больных, несмотря на наличие множества отягчающих факторов. Бессимптомный вариант заболевания выявляли в 40–50% случаев [18, 19]. Имеющиеся различия, по-видимому, связаны с особенностями изучаемого контингента. Госпитальные показатели, основанные на наблюдениях за тяжелыми больными, демонстрируют более высокий уровень летальности по сравнению с данными, полученными у амбулаторных пациентов, или в результате скрининг-исследований методом иммуноферментного анализа [20–23].

Основной причиной смерти большинства пациентов оказался ОРДС (86,1%) нередко в сочетании с другой, в первую очередь сердечно-сосудистой патологией, что сопоставимо с результатами других авторов [11, 15, 24–26]. Как и другим исследователям [25, 27, 28], не удалось установить связь неблагоприятного исхода COVID-19 с длительностью лечения ГД [26], а также сроком госпитализации после появления первых признаков заболевания. По аналогии с другими авторами [22, 28] подтверждена неблагоприятная прогностическая роль возраста и тяжелых сопутствующих заболеваний, в частности ССЗ, ЦВБ, ХОБЛ и онкопатологии, что нашло свое отражение в более высоком ИК, выявленном у больных с фатальным течением болезни. В отличие от многих публикаций [29–31] нами, как и в других

исследованиях, не выявлена связь избыточной массы тела и СД с неблагоприятным исходом COVID-19 [22, 26].

С фатальным исходом ассоциирован значительный перечень лабораторных показателей, однако независимыми предикторами летального исхода, по данным регрессионного многофакторного анализа, оказались высокий ИК, КТ-3–4 и необходимость применения ИВЛ. Полученные результаты полностью согласуются с выводами большей группы исследователей, анализировавших такого рода взаимосвязи как для больных на ГД, так и среди населения в целом [21, 23, 25, 31, 32].

В выполненном анализе эффективности лечения имеется ряд ограничений, снижающих достоверность полученных результатов. При тяжелом течении болезни в условиях назначения комплекса лекарственных препаратов, исследования их эффективности, в полной мере отвечающие требованиям доказательной медицины, затруднены. В этих условиях не удалось продемонстрировать позитивный эффект доступных противовирусных средств, таких как лопинавир/ритонавир или триазавирин, а также гидроксихлорохина, барицитиниба и АБ. Скептическое отношение к целесообразности их назначения при COVID-19 встречается также и в других сообщениях [33–36]. Нельзя исключить, что высокая частота неблагоприятного исхода при применении этих препаратов определяется не столько развитием нежелательных явлений, сколько главным образом тем обстоятельством, что пик их назначения пришелся на период более редкого использования иммуномодуляторов. Применение тоцилизумаба или его комбинации с дексаметазоном оказалось эффективным при COVID-19 у больных на ГД, хотя представленные в литературе по этому поводу мнения достаточно противоречивы и касаются главным образом пациентов без тяжелой патологии почек [37–39].

Особое внимание привлекает позитивный результат раннего использования (в первые 3 сут после госпитализации) моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 у больных с небольшим объемом поражения легких (стадия КТ-1–2). Назначение этих препаратов в начальной стадии болезни позволяет существенно повысить эффективность терапии COVID-19 в диализной популяции.

Уменьшение летальности на II и III выделенных этапах наблюдения сопровождалось снижением частоты тяжелого повреждения легких: стадии КТ-3–4 диагностировали у 30,1% пациентов по сравнению с 47,6% на I этапе. Также в меньшей степени выражена десатура-

ция (87,4 и 82,8%), почти в 2 раза реже использовалась ИВЛ (у 13,3 и 26,4% больных соответственно). Полученные результаты позволяют предполагать связь наблюдавшейся трансформации течения COVID-19 с изменением подходов к лечению, в частности с более активным использованием иммуномодулирующих средств. В то же время более низкий ИК на последних этапах не исключает возможности преобладания на I этапе пациентов, более предрасположенных к инфицированию и тяжелому течению заболевания.

Тенденция к увеличению частоты септических осложнений на поздних этапах наблюдения могла быть связана с более широким применением моноклональных антител к ИЛ-6 и дексаметазона.

Заключение

Таким образом, новая коронавирусная инфекция у значительной части пациентов с ХБП5Д отличается тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом. Выявление надежных предикторов исхода болезни представляется неотложной задачей для клиницистов наряду с разработкой эффективных и безопасных методов лечения COVID-19 в группах повышенного риска, в том числе у гемодиализных больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АБ – антибиотики
ГД – гемодиализ
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИК – индекс коморбидности
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ОГК – органы грудной клетки
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПЦР – полимеразная цепная реакция
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХБП5Д – хроническая болезнь почек терминальной стадии (лечение ГД)
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
SARS-CoV-2 – коронавирус-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром
SpO₂ – уровень сатурации кислорода в крови

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports>. Accessed: 16.03.2020.
- Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., и др. COVID-19: связь с патологией почек. *Нефрология и диализ*. 2021;23(2):147-59 [Tomilina NA, Frolova NF, Artyukhina LYu. et al. Covid-19: relationship with kidney diseases. *Nefrologiia i dializ*. 2021;23(2):147-59 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2021-2-147-159.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
- Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *JASN*. 2020(31):1157-65. DOI:10.1001/jama.2020.2648
- Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;(8):738-42. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30229-0
- Зелтынь-Абрамов Е.М., Белафина Н.И., Фролова Н.Ф., и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов на программном гемодиализе с COVID-19. Акцент на сердечно-сосудистую коморбидность (опыт одного центра). *Нефрология и диализ*. 2020;22:9-20 [Zeltyń-Abramov EM, Belavina NI, Frolova NF, et al. Risk factors of adverse prognosis in patients on maintenance hemodialysis with Covid-19. Focus on cardiovascular comorbidity (single center experience). *Nefrologiia i dializ*. 2020;22:9-20 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-9-20.
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1 (1.10.2020). Временные методические рекомендации. М.: Минздрав РФ, 2020 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 8.1 (1.10.2020). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Minzdrav RF, 2020 (in Russian)].
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33. DOI:10.1001/jama.2012.5669
- Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1):125-32. DOI:10.1016/s0272-6386(03)00415-3
- Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;6(10):1753-66. DOI:10.7150/ijbs.45134. eCollection 2020
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-40. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1286
- Scarpioni R, Manini A, Valsania T, et al. Covid-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale "Guglielmo da Saliceto" in Piacenza. *G Ital Nefrol*. 2020;37(2):1-5.
- Covid-19 Registro ERA-EDTA. Available at: <https://www.era-edta.org/en/registry/covid-19>. Accessed: 03.08.2020.
- Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep*. 2020;5(5):580-5. DOI:10.1016/j.ekir.2020.04.001
- Ma Y, Diao B, Lv X, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan China. *MedRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.02.24.20027201
- Wang R, Liao C, He H, et al. COVID-19 in hemodialysis patients: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(1):141-6. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.03.009
- Ugur M, Ebru HAS, Ozlem KA, et al. Incidence and Immunologic Analysis of Coronavirus Disease (COVID-19) in Hemodialysis Patients: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2020;18(3):275-83. DOI:10.6002/ect.2020.0194
- Clarke C, Prendecki M, Dhutia A, et al. High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1969-75. DOI:10.1681/ASN.2020060827
- Зубкин М.Л., Шилов В.Ю., Новикова Л.И., и др. Частота инфицирования SARS-CoV-2 среди больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021 (в печати) [Zubkin ML, Shilo VYu, Novikova LI, et al. Frequency of SARS-CoV-2 infection in hemodialysis patients. Нужен перевод. *Infektsionnye bolezni: novosti, mnenia, obuchenie*. 2021;10(3):23-32 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2021-10-3-23-32
- Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Ушакова А.И., и др. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Инфекционные*

- болезни: новости, мнения, обучение. 2021;10(1):14-23 [Frolova NF, Kim IG, Ushakova AI, et al. COVID-19 in hemodialysis patients. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniia, obuchenie*. 2021;10(1):14-23 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23
21. Goicoechea M, Camara LAS, Macías N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020;98(1):27-34. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.031
 22. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1409-15. DOI:10.1681/ASN.2020040470
 23. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(6):1530-9. DOI:10.1016/j.kint.2020.07.030
 24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. DOI:10.1001/jama.2020.5394
 25. Fisher M, Yunes M, Mokrzycki MH, et al. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx, New York. *Kidney* 360. 2020;1(8):755-62. DOI:10.34067/KID.0003672020
 26. Xiong F, Tang H, Liu L, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1387-97. DOI:10.1681/ASN.2020030354
 27. Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, et al. Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(8):1815-23. DOI:10.1681/ASN.2020040534
 28. Manganaro M, Baldovino S. First considerations on the SARS CoV 2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy. *J Nephrol*. 2020;33(3):393-5. DOI:10.1007/s40620-020-00732-1
 29. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-10. DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.004
 30. Scheen AJ. Obesity and risk of severe COVID-19. *Rev Med Suisse*. 2020;16(695):1115-9.
 31. Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;94:128-32. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.053
 32. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 33. Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020;192(27):734-44. DOI:10.1503/cmaj.200647
 34. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, et al. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):287-96. DOI:10.7326/L20-0945
 35. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003501. DOI:10.1371/journal.pmed.1003501
 36. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A review of pharmacology, safety and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(8):843-56. DOI:10.1002/phar.2438
 37. Hariyanto TI, Hardyson W, Kurniawan A. Efficacy and Safety of Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2021;71(5):265-74. DOI:10.1055/a-1336-2371
 38. Alunno A, Najm A, Mariette X, et al. Immunomodulatory therapies for SARS-CoV-2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):803-15. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-219725
 39. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):215-27. DOI:10.1016/j.cmi.2020.10.036.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2021



Распространенность полиморфизмов генов *CYP2C8*, *PTGS-1*, *2*, ассоциированных с чувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, среди этнических групп Северного Кавказа

Ш.П. Абдуллаев^{✉1}, Н.П. Денисенко¹, К.Б. Мирзаев¹, Г.Н. Шув¹, Ж.А. Созаева¹, А.А. Качанова¹, С.Н. Маммаев², Э.А. Касаева², Д.М. Гафуров³, Е.А. Гришина¹, Д.А. Сычев¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Россия;

³ГБУ Республики Дагестан «Республиканский кардиологический диспансер», Махачкала, Россия

Аннотация

Цель. Изучить распространенность *CYP2C8**3 (*rs10509681*; *rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*; *rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*) среди аварцев, даргинцев, лакцев и кумыков.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 400 добровольцев из 4 этнических групп Республики Дагестан: по 100 из аварской, даргинской, лакской и кумыкской этнических групп. Носительство полиморфных маркеров *CYP2C8* и *PTGS-1*, 2 определялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Распространенность минорного аллеля *CYP2C8* (*rs10509681*) составила: у аварцев – 5,5%, даргинцев – 10%, лакцев и кумыков – по 6,5%; *CYP2C8* (*rs11572080*): у аварцев – 5,5%, даргинцев – 9,5%, лакцев – 6,5%, кумыков – 8,5%; *PTGS-1* (*rs10306135*): у аварцев – 10,5%, даргинцев – 13,0%, лакцев – 9,5% и кумыков – 7,5%; *PTGS-1* (*rs12353214*): у аварцев – 9,0%, даргинцев – 4,5%, лакцев – 7,5%, кумыков – 8,0%; *PTGS-2* (*rs20417*): у аварцев – 1,0%, даргинцев – 2,5%, лакцев – 3,5%, кумыков – 5,0%. Достоверных различий между группами не выявлено.

Заключение. Изучение полиморфизмов генов *CYP2C8* и *PTGS-1* и 2 является перспективным для прогнозирования эффективности и безопасности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами в связи с высокой распространенностью данных полиморфизмов в этнических группах Северного Кавказа.

Ключевые слова: фармакогенетика, этнические группы, *CYP2C8*, *PTGS-1*, *PTGS-2*, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Абдуллаев Ш.П., Денисенко Н.П., Мирзаев К.Б., Шув Г.Н., Созаева Ж.А., Качанова А.А., Маммаев С.Н., Касаева Э.А., Гафуров Д.М., Гришина Е.А., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов генов *CYP2C8*, *PTGS-1*, 2, ассоциированных с чувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, среди этнических групп Северного Кавказа. Терапевтический архив. 2021;93(11):1334–1339. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201220

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Абдуллаев Шерзод Пардабоевич** – канд. биол. наук, зав. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.: +7 (495) 680-05-99; e-mail: abdullaevsp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9001-1499

Денисенко Наталья Павловна – канд. мед. наук, зав. отд. персонализированной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Мирзаев Карин Бадавинович – канд. мед. наук, зав. лаб. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-9307-4994

Шув Григорий Николаевич – мл. науч. сотр. отд. персонализированной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5031-0088

Созаева Жаннет Алимовна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Качанова Анастасия Алексеевна – мл. науч. сотр. отд. молекулярной медицины Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3194-4410

Маммаев Сулейман Нураттинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО ДГМУ. ORCID: 0000-0001-8898-8831

Касаева Эльвира Ахмедовна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО ДГМУ. ORCID: 0000-0003-0234-0597

Гафуров Даниял Мусаевич – врач ГБУ РД РКД. ORCID: 0000-0002-8321-9176

✉ **Sherzod P. Abdullaev.** E-mail: abdullaevsp@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9001-1499

Natalia P. Denisenko. ORCID: 0000-0003-3278-5941

Karin B. Mirzaev. ORCID: 0000-0002-9307-4994

Gregorii N. Shuev. ORCID: 0000-0002-5031-0088

Zhannet A. Sozaeva. ORCID: 0000-0001-5166-7903

Anastasia A. Kachanova. ORCID: 0000-0003-3194-4410

Suleiman N. Mammaev. ORCID: 0000-0001-8898-8831

Elvira A. Kasaeva. ORCID: 0000-0003-0234-0597

Danial M. Gafurov. ORCID: 0000-0002-8321-9176

CYP2C8, PTGS-1, 2 gene polymorphisms prevalence associated with sensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs among North Caucasus ethnic groups

Sherzod P. Abdullaev^{✉1}, Natalia P. Denisenko¹, Karin B. Mirzaev¹, Gregorii N. Shuev¹, Zhannet A. Sozaeva¹, Anastasia A. Kachanova¹, Suleiman N. Mammaev², Elvira A. Kasaeva², Danial M. Gafurov³, Elena A. Grishina¹, Dmitry A. Sychev¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia;

³Republican Cardiological Dispensary, Makhachkala, Russia

Abstract

Aim. Find the prevalence of *CYP2C8**3 (*rs10509681*; *rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*; *rs12353214*) and *PTGS-2* (*rs20417*) alleles and genotypes in four ethnic groups among Laks, Avars, Dargins and Kumyks.

Materials and methods. The study involved 400 volunteers from four ethnic groups living in Republic of Dagestan: 100 participants from each group. Carriage of polymorphic markers was determined by reverse transcription polymerase chain reaction.

Results. Minor allele frequency of the *CYP2C8* (*rs10509681*) was 5.5% in Avars, 10% in Dargins, Laks and Kumyks – 6.5% both; *CYP2C8* (*rs11572080*) was 5.5% in Avars, 9.5% in Dargins, 6.5% in Laks, 8.5% in Kumyks; *PTGS-1* (*rs10306135*) in Avars – 10.5%, in Dargins – 13.0%, in Laks – 9.5% and Kumyks – 7.5%; *PTGS-1* (*rs12353214*) in Avars – 9.0%, in Dargins – 4.5%, in Laks – 7.5%, in Kumyks – 8.0%; *PTGS-2* (*rs20417*) in Avars – 1.0%, in Dargins – 2.5%, in Laks – 3.5%, in Kumyks – 5.0%. There were no significant differences between groups.

Conclusion. The study of *CYP2C8* and *PTGS-1* and 2 gene polymorphisms is promising for predicting the effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy, due to the high prevalence of these polymorphisms in ethnic groups in the North Caucasus.

Keywords: pharmacogenetics, ethnics, *CYP2C8*, *PTGS-1*, *PTGS-2*, non-steroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Abdullaev SP, Denisenko NP, Mirzaev KB, Shuev GN, Sozaeva ZhA, Kachanova AA, Mammaev SN, Kasaeva EA, Gafurov DM, Grishina EA, Sychev DA. *CYP2C8, PTGS-1, 2 gene polymorphisms prevalence associated with sensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs among North Caucasus ethnic groups*. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1334–1339. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201220

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются наиболее часто назначаемым классом лекарственных средств и составляют 5–10% объема ежегодно прописываемых препаратов [1]. Вместе с тем их применение может вызывать развитие широкого спектра неблагоприятных побочных реакций (НПР) [2, 3]. Так, по данным российских и зарубежных исследований, до 1/2 случаев развития желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, потребовавших хирургического вмешательства, связаны с приемом НПВП [4]. Индивидуализация подбора НПВП, управление рисками НПР на фоне их приема являются одними из возможных инструментов повышения эффективности и безопасности терапии НПВП.

Изофермент *CYP2C9* играет ключевую роль в биотрансформации многих НПВП. Показано, что у носителей аллельных вариантов *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*) замедляется метаболизм НПВП, что ведет к увеличению их плазменной концентрации и повышению риска желудочно-кишечных кровотечений [5, 6]. В рекомендациях Консорциума по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (CPIC) описаны алгоритмы подбора дозы и выбора некоторых НПВП в зависимости от носительства тех или иных генетических полиморфизмов *CYP2C9* [7]. Помимо этого рекомендации содержат указания на роль других фармакогенетических маркеров генов фермента *CYP2C8*, а также генов циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и 2. Вместе с тем данных по генам *CYP2C8*, *PTGS-1* и *PTGS-2* на сегодняшний день недостаточно для включения в рекомендации.

Роль *CYP2C8* в метаболизме НПВП доказана для ибупрофена, диклофенака, пироксикама, напроксена [8, 9]. В работах показана ассоциация между носительством медленного аллельного варианта *CYP2C8**3 и повышением концентрации ибупрофена в плазме крови, что может потребовать назначения более низкой дозы препарата [10–17]. Исследования показали, что носительство аллельных вариантов *CYP2C8**3 и *CYP2C8**4 ассоциировалось с замедлением метаболизма диклофенака [18, 19]. Носительство варианта *CYP2C8**4 связывалось с большей частотой гепатотоксичности диклофенака, в то время как носительство *CYP2C8**3, наоборот, не вызывало повышения риска гепатотоксичности [20].

Помимо полиморфизмов генов *CYP2C8* и *CYP2C9* определенную роль в изменении ответа на терапию НПВП вносят варианты генов *PTGS-1* и *PTGS-2*, кодирующих ЦОГ-1 и 2. Проведены исследования, оценивающие влияние на обезболивающий эффект НПВП, риск НПР для сердечно-сосудистой системы, гепатотоксичности. Вместе с тем результаты этих исследований противоречивы. Так, у китайских пациентов с ишемическим инсультом, получавших ацетилсалициловую кислоту, генотип *CC rs1330344 PTGS-1* повышал риск развития сосудистых осложнений [21]. У пациентов с инсультом, которые были носителями аллеля *C* по *rs20417* гена *PTGS-2*, резистентность к ацетилсалициловой кислоте была более выражена по сравнению с неносителями [22]. В других работах показано, что анальгетический эффект НПВП может быть связан с уровнем экспрессии ЦОГ-2: продемонстрировано, что у пациентов с аллельными вариантами *PTGS-2* отмечалось снижение анальгетического эффекта селективных ингибиторов ЦОГ-2 [23].

Информация об авторах / Information about the authors

Гришина Елена Анатольевна – д-р биол. наук, доц., дир. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-5621-8266

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-кор. РАН, проф. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Elena A. Grishina. ORCID: 0000-0002-5621-8266

Dmitry A. Sychev. ORCID: 0000-0002-4496-3680

С другой стороны, встречаемость аллельных вариантов изучаемых генов между популяциями может сильно отличаться, в связи с чем особое значение могут иметь исследования распространенности перспективных полиморфных вариантов в различных группах.

Северный Кавказ представляет собой наиболее этнически неоднородный регион России и является прекрасным примером изучения влияния географического фактора на генетическую структуру населения [24, 25]. Исследования распространенности основных фармакогенетических маркеров показывают значительную генетическую неоднородность коренных этносов Кавказа между собой и в сравнении с русской этнической группой [24–26]. Отдельно стоит выделить Дагестан, где проживает 26 из 50 автохтонных кавказских этнических групп. Народы Дагестана отличаются значительными генетическими различиями между местными популяциями [27, 28].

Цель исследования – изучить распространенность полиморфизмов *CYP2C8*3* (*rs10509681*), *CYP2C8*3* (*rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*), *PTGS-1* (*rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*) среди аварской, даргинской, лакской и кумыкской этнических групп.

Материалы и методы

Изучаемая популяция. В исследовании приняли участие 400 условно здоровых добровольцев из 4 этнических групп: по 100 участников из аварской, даргинской, лакской и кумыкской этнических групп (Республика Дагестан).

Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации участников и их родителей. Как показано в ранее проведенных исследованиях, отмечается высокая корреляция между использованным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности [29]. В исследование не включали потомков разноэтнических браков.

Распространенность аллельных вариантов *CYP2C8*3* (*rs10509681*), *CYP2C8*3* (*rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*), *PTGS-1* (*rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*) среди изучаемых групп сравнивали между собой и с результатами из литературных источников для русской или европейской популяций [28, 30]. При отсутствии информации о частоте полиморфизма у русских использовались данные по европейцам [31].

Генотипирование. Материалом для выделения ДНК служила венозная кровь 4 мл, собранная в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (VACUETTE, Greiner Bio-One, Австрия). Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов «ДНК-Экстра-1» (ЗАО «Синтол», Россия).

Носительство полиморфных маркеров выявлялось с помощью наборов реагентов TaqMan® (Applied Biosystems, США) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка. Оценивалось соответствие независимому распределению аллелей по каждому гену по закону Харди–Вайнберга с использованием критерия χ^2 Пирсона ($p < 0,05$). Для оценки различий частот встречаемости между группами использовали точный тест Фишера. С учетом поправки Бонферрони статистически значимыми считали $p < 0,01$. Для обработки результатов применялось программное обеспечение GraphPad InStat.

Результаты

Распределение частоты генотипов по изучаемым полиморфизмам среди этнических групп соответствовало равновесному распределению по закону Харди–Вайнберга ($p > 0,05$), за исключением полиморфизма *PTGS-2* (*rs20417*)

в аварской, лакской и кумыкской этнических группах (табл. 1).

Для полноты анализа мы провели сравнение частот аллелей по всем изучаемым маркерам попарно между собой во всех изучаемых группах и с референтной выборкой русских как наиболее многочисленной в России или референтной европейской группой при отсутствии данных по русским (табл. 2).

В результате генотипирования по аллельному варианту *rs10509681 CYP2C8*3* установлено следующее распределение генотипов: ТТ – 89, ТС – 11 у аварцев, ТТ – 81, ТС – 18, СС – 1 у даргинцев, ТТ – 87, ТС – 13 у лакцев, ТТ – 83, ТС – 17 у кумыков.

Результаты генотипирования по аллелю *rs11572080* гена *CYP2C8*3* показало следующее распределение генотипов: СС – 89, СТ – 11 у аварцев, СС – 81, СТ – 19 у даргинцев, СС – 87, СТ – 13 у лакцев и СС – 83 и СТ – 17 среди кумыков. Гомозиготных носителей по мутантной аллели Т не выявлено.

При генотипировании по аллельным вариантам гена *PTGS-1* частота генотипов по *rs10306135* у аварцев составила: АА – 81, АТ – 17 и ТТ – 2, у даргинцев: АА – 76, АТ – 22 и ТТ – 2, у лакцев: АА – 84, АТ – 13 и ТТ – 3, у кумыков: АА – 85, АТ – 15, гомозигот по Т – 0. По *rs12353214 PTGS-1* распределение генотипов составляло: у аварцев: СС – 84, СТ – 14 и 2 – с генотипом ТТ, у даргинцев: СС – 91, СТ – 9, у лакцев: СС – 85, СТ – 15, у кумыков: СС – 84, СТ – у 16 человек, гомозигот по «мутантному» аллелю у трех последних этносов не выявлено.

Распределение аллеля *rs20417 PTGS-2* было примерно одинаковым и выглядело следующим образом: в аварской группе: СС – 99, GG – 1, среди даргинцев: СС – 95, CG – 5, у лакцев: СС – 96, CG – 1 и GG – 3, у кумыков: СС – 94, CG – 2 и GG – 4.

Обсуждение

Несмотря на результаты ранее проведенных исследований, выявивших гетерогенный характер носительства основных маркеров лекарственной чувствительности у народов Дагестана, наше исследование показало, что по полиморфизмам *CYP2C8*3* (*rs10509681*), *CYP2C8*3* (*rs11572080*), *PTGS-1* (*rs10306135*), *PTGS-1* (*rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*) популяции Дагестана между собой статистически значимо не различаются.

При сравнении по *CYP2C8*3* (*rs10509681*) и *CYP2C8*3* (*rs11572080*) с данными для русской этнической группы из базы данных Йельского центра медицинской информатики [30] достоверных различий не обнаружено. Выбранная группа сравнения русских представляла собой неоднородную группу, включающую 354 человека (Вологда – 94, Архангельская область – 106, Новосибирск – 76 и Сибирский регион – 78) по *CYP2C8*3* (*rs10509681*) и 162 человека (Вологда – 96, Архангельская область – 66) по *CYP2C8*3* (*rs11572080*) [32].

В связи с отсутствием данных по *PTGS-1* (*rs10306135*), *PTGS-1* (*rs12353214*) и *PTGS-2* (*rs20417*), релевантных для русской этнической группы, в качестве группы сравнения принята выборка европейцев из базы данных gnomAD. Данные по распространенности у этнических групп из Дагестана и в выбранной группе сравнения значимо различались в отношении *PTGS-1* (*rs10306135*): у лакцев и кумыков аллельный вариант встречался достоверно реже. У даргинцев достоверно реже встречался *PTGS-1* (*rs12353214*). *PTGS-2* (*rs20417*) во всех изучаемых этнических группах Дагестана распространен статистически значимо ниже по сравнению с европейской популяцией.

Наши результаты согласуются с данными Т. Karafet и соавт. по *CYP2C8*3* (*rs10509681*) и *PTGS-1*

Таблица 1. Частота генотипов по полиморфизмам среди этнических групп и соответствие Харди–Вайнберга
Table 1. Polymorphisms' genotypes frequency among ethnic groups and consistency with the Hardy–Weinberg distribution

Полиморфизм	Аварцы			Даргинцы			Лакцы			Кумыки						
	Набл.	Ожид.	%	χ^2	<i>p</i>	Набл.	Ожид.	%	χ^2	<i>p</i>	Набл.	Ожид.	%	χ^2	<i>p</i>	
CYP2C8*3 (rs10509681, T>C)	TT	89	89,3	89,0		81	81,0	81,0			83	87,42	87,0			
	TC	11	10,4	11,0	0,336	0,8455	18	18,0	18,0	7,5×10 ⁻³¹	1,0000	13	12,16	13,0	0,480	0,7866
	CC	0	0,3	0,0			1	1,0	1,0			0	0,42	0,0		0,7866
	CC	89	89,3	89,0			81	81,90	81,0			83	83,72	83,0		
CYP2C8*3 (rs11572080, C>T)	CT	11	10,4	11,0	0,336	0,8455	19	17,20	19,0	1,098	0,5775	13	12,16	13,0	0,480	0,7866
	TT	0	0,3	0,0			0	0,90	0,0			0	0,42	0	0,72	0,0
	AA	81	80,1	81,0			76	75,69	76,0			84	81,9	84,0	85,56	85,0
	AT	17	18,8	17,0	0,919	0,6317	22	22,62	22,0	0,075	0,9631	13	17,2	13,0	5,979	0,0503
PTGS-1 (rs10306135, A>T)	TT	2	1,1	2,0			2	1,69	2,0			3	0,9	3,0	0,56	0,0
	CC	84	82,81	84,0			91	91,2	91,0			85	85,56	85,0	84,64	84,0
	CT	14	16,38	14,0	2,111	0,3480	9	8,6	9,0	0,219	0,8963	15	13,88	15,0	0,654	0,7211
	TT	2	0,81	2,00			0	0,2	0,0			0	0,56	0,0	0,756	0,6852
PTGS-2 (rs20417, C>G)	CC	99	98,01	99,0			95	95,06	95,0			96	93,12	96,0	94	90,25
	CG	0	1,98	0,0	100,0	<0,0001	5	4,88	5,0	0,063	0,9690	1	6,76	1,0	74,117	<0,0001
	GG	1	0,01	0,1			0	0,06	0,0			3	0,12	3,0	2	9,50
												4	0,25	4,0	62,327	<0,0001

Таблица 2. Попарное сравнение носительства аллелей исследуемых полиморфизмов в изучаемых популяциях, сравнение с референтными группами (значения *p*)**Table 2.** Pairwise comparison of allele carriage of the studied polymorphisms in studied populations, comparison with reference groups (*p* values)

Полиморфизм	Этнические группы	n/N (аллели)	Частота минорного аллеля, %	Аварцы	Даргинцы	Лакцы	Кумыки
<i>CYP2C8*3</i> (<i>rs10509681</i>)	Аварцы	11/200	5,5	—	0,1336	0,8338	0,8338
	Даргинцы	20/200	10,0	—	—	0,2754	0,2754
	Лакцы	13/200	6,5	—	—	—	1,0000
	Кумыки	13/200	6,5	—	—	—	—
	Русские*	48/708	6,78	0,6267	0,1298	1,0000	1,0000
<i>CYP2C8*3</i> (<i>rs11572080</i>)	Аварцы	11/200	5,5	—	0,1831	0,8338	0,3273
	Даргинцы	19/200	9,5	—	—	0,3570	0,8616
	Лакцы	13/200	6,5	—	—	—	0,5697
	Кумыки	17/200	8,5	—	—	—	—
	Русские*	16/324	5,19	0,8397	0,0483	0,4399	0,1375
<i>PTGS-1</i> (<i>rs10306135</i>)	Аварцы	21/200	10,5	—	0,5349	0,8679	0,3826
	Даргинцы	26/200	13,0	—	—	0,3425	0,0983
	Лакцы	19/200	9,5	—	—	—	0,5913
	Кумыки	15/200	7,5	—	—	—	—
	Европейцы**	2689/15392	17,47	0,0128	0,1182	0,0042	0,0003
<i>PTGS-1</i> (<i>rs12353214</i>)	Аварцы	18/200	9,0	—	0,1094	0,7168	0,8580
	Даргинцы	9/200	4,5	—	—	0,2924	0,2146
	Лакцы	15/200	7,5	—	—	—	1,0000
	Кумыки	16/200	8,0	—	—	—	—
	Европейцы**	1829/15428	11,86	0,2574	0,0020	0,0740	0,1168
<i>PTGS-2</i> (<i>rs20417</i>)	Аварцы	2/200	1,0	—	0,4490	0,1747	0,0358
	Даргинцы	5/200	2,5	—	—	0,7710	0,2924
	Лакцы	7/200	3,5	—	—	—	0,6214
	Кумыки	10/200	5,0	—	—	—	—
	Европейцы**	2239/15386	14,55	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0002

*Объединенная выборка русских [32], **объединенная выборка европейцев [31]; цветом выделены достоверные различия $p < 0,01$.

(*rs12353214*) [32]. Так, в этой работе исследовались 626 и 628 (по *rs10509681* и *rs12353214* соответственно) представителей нескольких народностей Дагестана. Распространенность минорных аллельных вариантов среди данных смешанных народностей Дагестана составила: для *CYP2C8*3* (*rs10509681*) – 5,3%, *PTGS-1* (*rs12353214*) – 7,3%, что соответствует полученным нами результатам по частотам среди аварцев, лакцев и кумыков. У даргинцев показатели распространенности данных полиморфизмов незначительно отличаются в большую сторону по *CYP2C8*3* (*rs10509681*) и в меньшую сторону – по *PTGS-1* (*rs12353214*). Частота встречаемости аллельных вариантов *CYP2C8*3* среди изученных групп находится в диапазоне от 5 до 10%, что является достаточно высоким значением.

С другой стороны, гены *PTGS-1* и *PTGS-2* рассматриваются как потенциальные маркеры, ассоциированные с изменением эффективности терапии НПВП, но результаты исследований противоречивы. Относительно распределения полиморфизмов данных генов в изученных этнических группах Дагестана частоты варьируют.

Перечисленные аспекты не позволяют на данном этапе однозначно предсказать ответ на терапию НПВП в зависи-

мости от носительства тех или иных аллельных вариантов генов *CYP2C8* и *PTGS-1* и требуют дальнейшего изучения и клинической валидации.

Заключение

Изучение полиморфизмов генов *CYP2C8* и *PTGS-1* и 2 представляется перспективным для прогнозирования эффективности и безопасности терапии НПВП в связи с высокой распространенностью данных полиморфизмов в этнических группах Северного Кавказа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для научных школ №НШ-2698.2020.7.

Funding. The research was carried out with the financial support of the Grant of the President of the Russian Federation for Scientific Schools №NSH-2698.2020.7.

Список сокращений

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПР – неблагоприятные побочные реакции

ЦОГ – циклооксигеназа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? *Drugs*. 2004;64(23):2619-27. DOI:10.2165/00003495-200464230-00001
- Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/> Accessed: 04.05.2021.
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018;9(1):143-50. DOI:10.14336/AD.2017.0306
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-1-29
- Agúndez JA, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(6):607-20. DOI:10.1517/17425250902970998
- Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010;278(2):165-88. DOI:10.1016/j.tox.2009.08.013
- Theken KN, Lee CR, Gong L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):191-200. DOI:10.1002/cpt.1830
- Tracy TS, Marra C, Wrighton SA, et al. Involvement of multiple cytochrome P450 isoforms in naproxen O-demethylation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(4):293-8. DOI:10.1007/s002280050293
- Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(4):268-93. DOI:10.2165/00003088-199732040-00002
- Zajic SC, Jarvis JP, Zhang P, et al. Individuals with CYP2C8 and CYP2C9 reduced metabolism haplotypes self-adjusted ibuprofen dose in the Coriell Personalized Medicine Collaborative. *Pharmacogenet Genomics*. 2019;29(3):49-57. DOI:10.1097/FPC.0000000000000364
- Karżniewicz-Łada M, Luczak M, Głowska F. Pharmacokinetic studies of enantiomers of ibuprofen and its chiral metabolites in humans with different variants of genes coding CYP2C8 and CYP2C9 isoenzymes. *Xenobiotica*. 2009;39(6):476-85. DOI:10.1080/00498250902862705
- López-Rodríguez R, Novalbos J, Gallego-Sandín S, et al. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacol Res*. 2008;58(1):77-84. DOI:10.1016/j.phrs.2008.07.004
- García-Martín E, Martínez C, Tabarés B, et al. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):119-27. DOI:10.1016/j.clpt.2004.04.006
- Kirchheiner J, Meineke I, Freytag G, et al. Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(1):62-75. DOI:10.1067/mcp.2002.125726
- Martínez C, García-Martín E, Blanco G, et al. The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(1):62-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.2004.02183.x
- Dorado P, Cavaco I, Cáceres MC, et al. A. Relationship between CYP2C8 genotypes and diclofenac 5-hydroxylation in healthy Spanish volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(10):967-70. DOI:10.1007/s00228-008-0508-4
- Lazarska KE, Dekker SJ, Vermeulen NPE, Commandeur JNM. Effect of UGT2B7*2 and CYP2C8*4 polymorphisms on diclofenac metabolism. *Toxicol Lett*. 2018;284:70-8. DOI:10.1016/j.toxlet.2017.11.038
- Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, et al. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABC22 genotypes. *Gastroenterology*. 2007;132(1):272-81. DOI:10.1053/j.gastro.2006.11.023
- Cao L, Zhang Z, Sun W, et al. Impacts of COX-1 gene polymorphisms on vascular outcomes in patients with ischemic stroke and treated with aspirin. *Gene*. 2014;546(2):172-6. DOI:10.1016/j.gene.2014.06.023
- Sharma V, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. Association of COX-2 rs20417 with aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35(1):95-9. DOI:10.1007/s11239-012-0777-8
- Lee YS, Kim H, Wu TX, et al. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(5):407-18. DOI:10.1016/j.clpt.2006.01.013
- Caciagli L, Bulayeva K, Bulayev O, et al. The key role of patrilineal inheritance in shaping the genetic variation of Dagestan highlanders. *J Hum Genet*. 2009;54(12):689-94. DOI:10.1038/jhg.2009.94
- Yunusbayev B, Metspalu M, Järve M, et al. The Caucasus as an asymmetric semipermeable barrier to ancient human migrations. *Mol Biol Evol*. 2012;29(1):359-65. DOI:10.1093/molbev/msr221
- Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia. *Pharmacogenomics*. 2019;20(11):847-65. DOI:10.2217/pgs-2019-0013
- Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатьев И.В., и др. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у карачаевцев и черкесов. *Биомедицина*. 2010;1(2):33-7 [Romodanovskij DP, Hapaev BA, Ignat'ev IV, et al. Frequencies of "slow" allelic variants of genes encoding cytochrome P450 isoenzymes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 in Karachais and Circassians. *Biomedicine*. 2010;1(2):33-7 (in Russian)].
- Батуринов В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 в этнических группах населения Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014;9(1):45-8 [Baturin VA, Carukyan AA, Kolodijchuk EV. Study of CYP2C9 gene polymorphism in ethnic groups of Stavropol Krai. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2014;9(1):45-8 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2014.09013
- Sychev DA, Abdullaev SP, Mirzaev KB, et al. Genetic determinants of dabigatran safety (CES1 gene rs2244613 polymorphism) in the Russian population: multi-ethnic analysis. *Mol Biol Rep*. 2019;46(3):2761-69. DOI:10.1007/s11033-019-04722-w
- Mirzaev KB, Sychev DA, Ryzhikova KA, et al. Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and Transport Proteins in a Russian Population and Three Ethnic Groups of Dagestan. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21(12):747-53. DOI:10.1089/gtmb.2017.0036
- Tang H, Quertermous T, Rodriguez B, et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am J Hum Genet*. 2005;76(2):268-75. DOI:10.1086/427888
- The ALlele FREquency Database. Available at: <https://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp>. Accessed: 10.05.2021.
- GnomAD Exome. Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org/> Accessed: 10.05.2021.
- Karafet TM, Bulayeva KB, Bulayev OA, et al. Extensive genome-wide autozygosity in the population isolates of Dagestan. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(10):1405-12. DOI:10.1038/ejhg.2014.299

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2021



Эффективность и безопасность применения биоаналога экулизумаба у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Результаты рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования III фазы

А.Д. Кулагин^{✉1}, Б.А. Бакиров², И.Л. Давыдкин³, И.В. Елыкомов⁴, Т.С. Константинова⁵, А.В. Коробкин⁶, М.В. Косинова⁷, В.И. Мазуров⁸, Н.В. Минаева⁹, А.В. Пройдаков¹⁰, В.В. Птушкин¹¹, Ю.В. Шатохин¹², Ю.Н. Линькова¹³, А.В. Зинкина-Орихан¹³, М.А. Морозова¹³

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия;

⁵ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

⁶ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

⁷ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», Кемерово, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, Киров, Россия;

¹⁰ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», Сыктывкар, Россия;

¹¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

¹³ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Доказать эквивалентную эффективность и сопоставимую безопасность биоаналогичного препарата экулизумаба Ашверис и референтного препарата Солирис при их применении для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ).

Материалы и методы. В многоцентровое открытое клиническое исследование III фазы включили 28 пациентов с ПНГ. Участники рандомизированы (1:1) в 2 группы терапии: исследуемый препарат Ашверис ($n=14$) и референтный препарат Солирис ($n=14$). Пациенты получали экулизумаб путем внутривенной инфузии в дозе 600 мг 1 раз в неделю в течение первых 4 нед, 900 мг на 5-й неделе, далее 900 мг каждые 14 дней (± 2 дня) до 27-й недели исследования включительно. В статье представлены результаты анализа эффективности, фармакокинетики, фармакодинамики, безопасности и иммуногенности выполненного после окончания 27 нед основного периода исследования. Первичной конечной точкой эффективности являлась площадь под кривой «концентрация лактатдегидрогеназы–время» (AUC_{LDH}) в течение периода 5–27-я неделя.

Результаты. Разница средних значений AUC_{LDH} между группами Ашверис и Солирис составила 5380,0 [–38 773,87; 49 533,87] Ед/лхдней. Границы 95% доверительного интервала для разницы средних значений AUC_{LDH} между группами находятся в пределах предустановленного 95% доверительного интервала [–146 500,9–146 500,9] Ед/лхдней, что служит доказательством эквивалентности эффективности биоаналогичного и референтного препаратов экулизумаба по первичной конечной точке эффективности. Профиль безопасности препаратов Ашверис и Солирис был ожидаемым и сопоставимым при оценке доли пациентов с нежелательными явлениями. Образования связывающих антител к экулизумабу не выявлено ни в одной из групп.

Заключение. В рамках исследования доказана эквивалентная эффективность препарата Ашверис и референтного препарата экулизумаба, свидетельствующая об эффективном подавлении внутрисосудистого гемолиза у пациентов с ПНГ наряду с сопоставимым удовлетворительным профилем безопасности.

Ключевые слова: экулизумаб, биоаналог, система комплемента, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гемолиз

Для цитирования: Кулагин А.Д., Бакиров Б.А., Давыдкин И.Л., Елыкомов И.В., Константинова Т.С., Коробкин А.В., Косинова М.В., Мазуров В.И., Минаева Н.В., Пройдаков А.В., Птушкин В.В., Шатохин Ю.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Морозова М.А. Эффективность и безопасность применения биоаналога экулизумаба у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Результаты рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования III фазы. Терапевтический архив. 2021;93(11):1340–1348. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201226

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кулагин Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, дир. НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, зав. каф. гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФГБОУ им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». Тел.: +7(812)338-62-65; e-mail: kulaginad@1spgmu.ru; ORCID: 0000-0002-9589-4136

Бакиров Булат Ахатович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии №2, врач-гематолог ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Давыдкин Игорь Леонидович – д-р мед. наук, проф., проректор по науч. работе, дир. НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, зав. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-0645-7645

Елыкомов Илья Валерьевич – канд. мед. наук, зав. гематологическим отд-нием КГБУЗ ККБ. ORCID: 0000-0002-0406-9828

✉Aleksandr D. Kulagin. E-mail: kulaginad@1spgmu.ru; ORCID: 0000-0002-9589-4136

Bulat A. Bakirov. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Igor L. Davydkin. ORCID: 0000-0003-0645-7645

Ilya V. Elykomov. ORCID: 0000-0002-0406-9828

The efficacy and safety of eculizumab biosimilar in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Results of a phase III randomized open-label comparative clinical trial

Aleksandr D. Kulagin^{✉1}, Bulat A. Bakirov², Igor L. Davydkin³, Ilya V. Elykomov⁴, Tatiana S. Konstantinova⁵, Aleksandr V. Korobkin⁶, Marina V. Kosinova⁷, Vadim I. Mazurov⁸, Natalia V. Minaeva⁹, Andrei V. Proidakov¹⁰, Vadim V. Ptushkin¹¹, Yuri V. Shatokhin¹², Yulia N. Lin'kova¹³, Arina V. Zinkina-Orikhan¹³, Maria A. Morozova¹³

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁴Barnaul Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia;

⁵Sverdlovsk Clinical Hospital №1, Ekaterinburg, Russia;

⁶Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

⁷Belyaev Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia;

⁸Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁹Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia;

¹⁰Komi Republican Oncological Dispensary, Syktyvkar, Russia;

¹¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

¹²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

¹³BIOCAD, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To establish the equivalent efficacy and comparable safety profile of biosimilar Acveris and referent eculizumab product Soliris used for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

Materials and methods. Were included in the phase III multicenter 28 PNH patients, open-label clinical trial. Participants were randomized (1:1) into 2 treatment groups: investigational product (Acveris, $n=14$) and referent product (Soliris, $n=14$). Patients received eculizumab as the intravenous infusion 600 mg once a week during the first 4 weeks, 900 mg at week 5 and then 900 mg every 14 days (± 2 days) up to week 27 of the study. The efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and immunogenicity of the compared products were analyzed after the end of 27 weeks of the study. The primary efficacy endpoint was the area under the curve "LDH concentration–time" (AUC_{LDH}) throughout the study period weeks 5–27.

Results. The difference between the mean AUC_{LDH} values between the Acveris and Soliris groups was 5380.0 [–38 773.87; 49 533.87] U/lxdays. The 95% CI limits for the difference in mean AUC_{LDH} values between the groups fit the preset 95% CI [–146 500.9–146 500.9] U/lxdays and establish the equivalent efficacy of the biosimilar and referent product according to the primary efficacy endpoint. The safety profile of both Acveris and Soliris was expected and comparable according to the proportion of patients with adverse events. The formation of binding antibodies to eculizumab was not detected in both the groups.

Conclusion. The study established the equivalent efficacy of biosimilar product Acveris and referent eculizumab product with the evidence of effective suppression of intravascular hemolysis in PNH patients along with a comparable favorable safety profile.

Keywords: eculizumab, biosimilar, complement system, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hemolysis

For citation: Kulagin AD, Bakirov BA, Davydkin IL, Elykomov IV, Konstantinova TS, Korobkin AV, Kosinova MV, Mazurov VI, Minaeva NV, Proidakov AV, Ptushkin VV, Shatokhin YuV, Lin'kova YuN, Zinkina-Orikhan AV, Morozova MA. The efficacy and safety of eculizumab biosimilar in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Results of a phase III randomized open-label comparative clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1340–1348. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201226

Информация об авторах / Information about the authors

Константинова Татьяна Семеновна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием ГБУЗ СО СОКБ №1. ORCID: 0000-0003-4687-0784

Tatiana S. Konstantinova. ORCID: 0000-0003-4687-0784

Коробкин Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. гематологическим отд.-нием ГБУЗ ЧОКБ, гл. гематолог Минздрава Челябинской области. ORCID: 0000-0003-4922-3742

Aleksandr V. Korobkin. ORCID: 0000-0003-4922-3742

Косинова Марина Владимировна – зав. отд.-нием гематологии ГБУЗ КОКБ. ORCID: 0000-0001-9181-6184

Marina V. Kosinova. ORCID: 0000-0001-9181-6184

Мазуров Вадим Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф., гл. науч. консультант ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-0797-2051

Vadim I. Mazurov. ORCID: 0000-0002-0797-2051

Минаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе ФГБУН КНИИГиПК. ORCID: 0000-0002-8479-3217

Natalia V. Minaeva. ORCID: 0000-0002-8479-3217

Пройдаков Андрей Викторович – зав. гематологическим отд.-нием ГУ КРОД. ORCID: 0000-0002-5013-6614

Andrei V. Proidakov. ORCID: 0000-0002-5013-6614

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-9368-6050

Vadim V. Ptushkin. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Шатохин Юрий Васильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. гематологии и трансфузиологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, зав. гематологическим отд.-нием ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-2246-2858

Yuri V. Shatokhin. ORCID: 0000-0003-2246-2858

Линькова Юлия Николаевна – канд. мед. наук, дир. департамента клинической разработки ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0002-5463-1022

Yulia N. Lin'kova. ORCID: 0000-0002-5463-1022

Введение

Система комплемента – филогенетически древняя составляющая врожденного иммунитета, представленная комплексом растворимых и мембранных белков. Ее активация запускает каскад ферментативных реакций, результатом которых являются образование мембраноатакующего комплекса (МАК), опсонизация патогенов, модуляция воспалительных реакций. В зависимости от триггерного фактора реализуются классический, альтернативный и лектиновый пути активации комплемента, общим этапом для которых является расщепление компонента C5 на C5a и C5b с последующим терминальным этапом формирования МАК. В норме контроль и предотвращение патологической активации системы комплемента осуществляют регулирующие мембранные и растворимые молекулы путем расщепления C3b до неактивного состояния, диссоциации C3 и C5 конвертаз или предотвращения сборки МАК.

Поскольку нарушение баланса факторов активации и подавления системы комплемента лежит в основе патогенеза ряда редких жизнеугрожающих заболеваний, ингибирование различных звеньев каскадной реакции патологической активации системы комплемента служит привлекательной терапевтической мишенью [1]. В настоящее время Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency – ЕМА) одобрены 2 препарата моноклональных антител (МАТ), блокирующие активацию системы комплемента на этапе расщепления компонента C5 на C5a и C5b, – экулизумаб и равулизумаб [2, 3]. Экулизумаб одобрен для терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), атипичного гемолитико-уремического синдрома, генерализованной миастении гравис и оптиконевромиелитассоциированных расстройств [2, 4]. Равулизумаб применяется для лечения взрослых пациентов с ПНГ [3, 5, 6].

ЗАО «БИОКАД» разработал биоаналогичный препарат экулизумаба Ацверис. На протяжении программы разработки препарата Ацверис реализован поэтапный подход к его изучению.

На первом этапе в ходе доклинических исследований установили эквивалентность физико-химических и биологических свойств биоаналога и референтного препарата экулизумаба. Оценка сопоставимости структурных характеристик препаратов предусматривала обширный сравнительный анализ первичной и вторичной структур, структур более высокого порядка, посттрансляционных модификаций и профиля заряженных форм. Показано, что препараты обладают сопоставимыми показателями активности при оценке в системах *in vitro* и *in vivo*.

Результаты двойного слепого рандомизированного клинического исследования (КИ) I фазы с участием 78 здоровых добровольцев позволили установить эквивалентность фармакокинетики (ФК) биоаналогичного и референтного препаратов экулизумаба после их однократного внутривенного введения, продемонстрировали отсутствие значимых различий фармакодинамических (ФД) свойств, профиля безопасности и иммуногенности исследуемого препарата и препарата сравнения (ClinicalTrials.gov; NCT04027803).

Следующим этапом разработки биоаналога препарата МАТ должно являться проведение КИ III фазы в чув-

ствительной популяции пациентов [7]. Иницировано КИ III фазы №BCD-148-2/NOCTURN, целью которого являлось доказательство эквивалентной эффективности и сопоставимого профиля безопасности биоаналогичного препарата Ацверис и референтного препарата экулизумаба Солирис при их применении для лечения ПНГ.

Материалы и методы

№BCD-148-2/NOCTURN – многоцентровое открытое КИ III фазы, проведенное в 12 исследовательских центрах в России в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики. Исследование одобрено Минздравом России и этическими комитетами каждого из участвующих центров. Исследование зарегистрировано в базе Национальных институтов здравоохранения США (ClinicalTrials.gov; NCT04060264).

В исследование включили мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с документально подтвержденным диагнозом ПНГ, имевших одно или несколько из следующих клинических проявлений заболевания: гемоглобинурия, тромбозы, трансфузионная зависимость, анемия, острое или хроническое поражение почек, легочная гипертензия, признаки дистонии гладкой мускулатуры – и не получавшие экулизумаб и/или другие препараты МАТ к C5-компоненту комплемента в течение 3 мес до подписания информированного согласия (ИС). Основными лабораторными критериями включения в исследование на скрининге являлись: размер клона ПНГ гранулоцитов $\geq 10\%$, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), превышающий верхнюю границу нормы (ВГН) в 1,5 раза и более, уровень тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютное количество нейтрофилов $\geq 0,75 \times 10^9/\text{л}$. Тестирование клона ПНГ методом высокочувствительной проточной цитометрии проводилось в центральной лаборатории согласно ранее валидированному стандартному протоколу [8]. В исследовании не могли принимать участие лица, перенесшие в прошлом менингококковую инфекцию, трансплантацию костного мозга, а также имеющие признаки острых инфекционных и неинфекционных заболеваний в течение 4 нед до подписания ИС и/или в течение скрининга.

До начала любых процедур пациентам предоставили полную информацию, необходимую для принятия осознанного и взвешенного решения об участии в данном КИ. После подписания ИС больные включались в скрининг, в рамках которого помимо обследования, направленного на подтверждение соответствия субъекта критериям отбора в исследование, участникам проводилась вакцинация против менингококковой инфекции с применением тетравалентной вакцины.

С целью обеспечения равноценности групп пациентов, прошедших предусмотренные процедуры скрининга и соответствовавших критериям отбора в исследование, стратифицировали по следующим факторам: наличие/отсутствие потребности в гемотрансфузиях в течение 12 мес до подписания ИС, наличие/отсутствие манифестных тромбозов в анамнезе и абсолютное количество нейтрофилов на скрининге ($0,75\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$ или $>1,5 \times 10^9/\text{л}$). Далее провели центральную рандомизацию участников в соотношении

Информация об авторах / Information about the authors

Зинкина-Орихан Арина Валерьевна – рук. отд. клинической разработки «Аутоиммунные и орфанные заболевания» ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0002-8499-2232

Морозова Мария Андреевна – канд. мед. наук, мед. эксперт ЗАО «БИОКАД». ORCID: 0000-0001-7755-7526

Arina V. Zinkina-Orikhan. ORCID: 0000-0002-8499-2232

Maria A. Morozova. ORCID: 0000-0001-7755-7526

1:1 в группы терапии исследуемым препаратом (группа Ацверис) и референтным препаратом экулизумаба (группа Солирис).

В течение основного периода исследования пациенты получали экулизумаб без заслепления в составе исследуемого препарата или препарата сравнения в виде внутривенной инфузии в дозе 600 мг 1 раз в неделю в течение первых 4 нед, далее 900 мг на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата каждые 14 дней (± 2 дня) до 27-й недели исследования включительно. В рамках периода последующего лечения и наблюдения начиная с 28-й недели исследования участники обеих групп получали препарат Ацверис в дозе 900 мг 1 раз в 2 нед. Таким образом, в рамках данного КИ режим дозирования и путь введения экулизумаба соответствовали таковым для оригинального препарата Солирис для лечения пациентов с ПНГ [9]. Общая продолжительность терапии экулизумабом в рамках КИ №BCD-148-2/NOCTURN составила 12 мес.

Анализ эффективности

Первичной конечной точкой для оценки эффективности являлась площадь под кривой «концентрация лактатдегидрогеназы–время» (AUC_{LDH}) в течение периода 5–27-я неделя, поскольку одним из показателей эффективности применения терапии экулизумабом является оценка уровня ЛДГ в сыворотке крови. Необходимо отметить, что с клинической точки зрения именно по изменению уровня ЛДГ в сыворотке крови можно говорить об интенсивности внутрисосудистого гемолиза у пациентов с ПНГ. На протяжении основного периода исследования (27 нед терапии) определяли долю больных с тромботическими осложнениями, долю участников, которым потребовалось проведение гемотрансфузий, частоту эпизодов «прорывного» гемолиза, установленного на основании стандартных критериев [4], динамику уровня ЛДГ и изменение размера клона ПНГ. На протяжении периода 5–27-я неделя оценивали средний уровень гемоглобина у пациентов и долю участников со стабильным уровнем гемоглобина. Оценка качества жизни пациентов проведена на основании анализа изменения среднего балла по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю слабости FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

Оценка фармакокинетики и фармакодинамики

У больных производился забор образцов крови для определения концентрации свободного и связанного экулизумаба, гемолитической активности комплемента сыворотки CH_{50} (за единицу гемолитической активности комплемента принята величина, обратная тому разведению сыворотки, при котором разрушаются 50% эритроцитов) и концентрации C5-компонента комплемента до первой инфузии экулизумаба и на 2, 5, 7, 9, 11, 13 и 27-й неделе до очередной инфузии экулизумаба (на 7, 9 и 11-й неделе также и через 5 мин после завершения инфузии).

Определение концентрации экулизумаба и C5-компонента комплемента в сыворотке крови пациентов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Гемолитическая активность комплемента в сыворотке крови определялась с использованием сенсibilизированных бараньих эритроцитов и сыворотки кролика, иммунизированного бараньими эритроцитами (гемолитическая сыворотка). Общая концентрация экулизумаба в крови пациента определялась как сумма свободного и связанного экулизумаба. На основании полученных

данных рассчитали стандартные ФК и ФД-параметры исследуемого препарата и препарата сравнения.

Оценка безопасности и иммуногенности

Для регистрации и учета нежелательных явлений (НЯ) использовали классификацию СТСАЕ (версия 5.0) [10]. Классификация НЯ по предпочтительным терминам и в соответствии с поражением органов и систем органов проводилась с применением группировочных названий, указанных в медицинском словаре терминов для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA). Конечными точками для оценки безопасности являлись: доля пациентов, у которых зарегистрировали связанные с терапией НЯ и серьезные НЯ (СНЯ), в том числе НЯ и СНЯ 3–4-й степени тяжести, и доля больных, прекративших участие в исследовании в связи с развитием связанных с терапией НЯ.

Для анализа иммуногенности в рамках основного периода исследования образцы крови забирали у пациентов до первой инфузии экулизумаба, на 11 и 27-й неделе. Наличие титрsvязывающих антител (САТ) к экулизумабу определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. При обнаружении САТ предполагалось проведение анализа для обнаружения нейтрализующих антител (НАТ) к экулизумабу. Конечной точкой для оценки иммуногенности служила доля пациентов с выявленными САТ и НАТ к экулизумабу.

Для расчета размера выборки использовали данные КИ препарата Солирис TRIUMPH, а именно показатель AUC_{LDH} [11]. Размер выборки определен исходя из порога ошибки первого рода 5% ($\alpha=0,05$), ошибки второго рода 20% ($\beta=0,2$) и мощности теста 80%. Рассчитанное число пациентов составило 11 человек в каждой из групп. Учитывая возможность досрочного выбывания субъектов из исследования, в каждую группу рандомизировали по 14 участников.

Статистические методы

В основе исследования лежала гипотеза эквивалентности биоаналогичного и референтного препаратов экулизумаба по первичной конечной точке эффективности. Гипотеза эквивалентности считалась доказанной в случае, если границы 95% доверительного интервала (ДИ) для разницы средних значений AUC_{LDH} между группами Ацверис и Солирис находятся в рамках интервала $[-146\ 500,9; 146\ 500,9]$ Ед/л $\times$ дней.

В ходе анализа количественных данных использовали критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, Краскела–Уоллиса, Фридмана. Обработка категориальных данных производилась с применением точного теста Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Для описания категориальных данных использовались проценты или доли. Для множественных сравнений применялась поправка Беньямини–Йекутили [12].

Статистические тесты проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

По окончании основного периода исследования анализ эффективности выполнили в популяции per-protocol, включившей всех пациентов, прошедших запланированный курс лечения и завершивших исследование в соответствии с протоколом. Если данные визита на 27-й неделе отсутствовали, то учитывались доступные данные последнего выполненного пациентом визита (last-observation-carried-forward method), осуществленного на 17-й неделе и позже.

В анализ ФК и ФД включили всех больных, получивших хотя бы одно введение экулизумаба, у которых име-

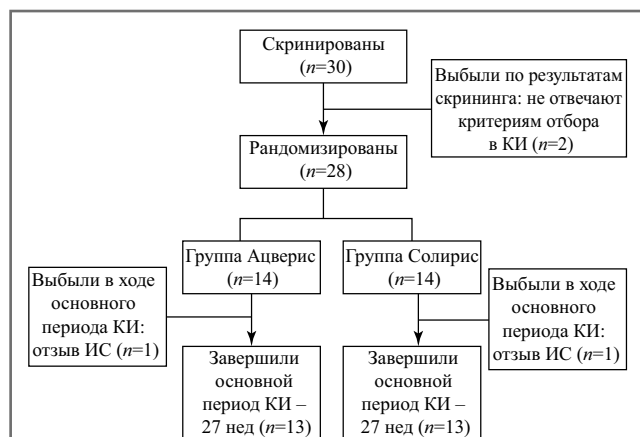


Рис. 1. Распределение пациентов по группам исследования.
Fig. 1. Distribution of patients by study groups.

лись пригодные для анализа образцы, взятые до первой инфузии и как минимум на одном из последующих визитов.

В популяцию для оценки безопасности вошли все участники, получившие по крайней мере одну дозу экулизумаба. Иммуногенность также оценивалась у пациентов, получивших не меньше одной дозы исследуемого препарата/препарата сравнения при наличии пригодных для анализа образцов, взятых до первого введения препаратов и как минимум на одном из последующих визитов.

В данной статье представлены результаты анализа эффективности, безопасности, иммуногенности ФК и ФД за основной период исследования – 27 нед терапии.

Результаты

Основной этап исследования продолжался с 04.04.2019 (дата стартового визита в первом центре) по 27.04.2020 (дата завершения основного периода исследования последним участником). В исследование рандомизировали 28 взрослых пациентов с ПНГ: 14 получали исследуемый препарат Ацверис и 14 – референтный препарат экулизумаба Солирис. Из исследования выбыли 2 участника до окончания основного периода по причине отзыва ИС (рис. 1).

В течение анализируемого периода исследования значимых отклонений от протокола не зарегистрировано.

Исходные характеристики

Группы Ацверис и Солирис сопоставимы по основным демографическим характеристикам (возраст, пол, расовый состав) и антропометрическим параметрам (рост, масса тела, индекс массы тела); **табл. 1**. В целом группы не различались по спектру имевшихся у участников сопутствующих заболеваний, за исключением артериальной гипертензии, наблюдавшейся у 35,7% пациентов в группе Солирис и не зарегистрированной у пациентов в группе Ацверис.

По данным лабораторных тестов, выполненных на скрининге после проведения вакцинации, результаты которых принимались за исходные значения при оценке динамики гематологических и биохимических показателей, медиана уровня тромбоцитов была ниже в группе Солирис, чем в группе Ацверис ($p=0,0094$). По прочим оцененным показателям клинического и биохимического анализов крови различий между группами не наблюдалось. Также не выявили отличий между группами по количеству ПНГ эри-

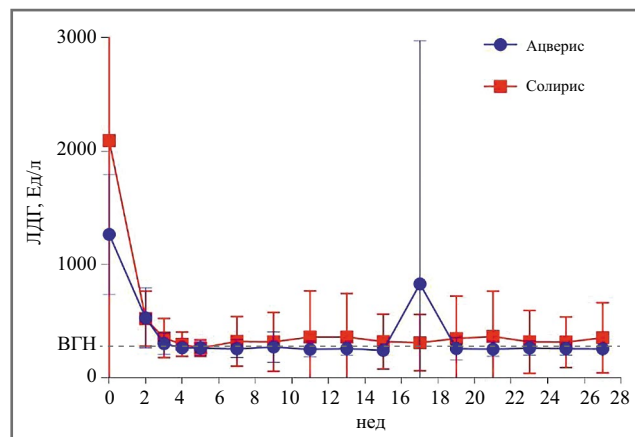


Рис. 2. Динамика средних значений уровня ЛДГ (Ед/л) на протяжении основного периода исследования.

Примечание. ВГН для женщин – 247 Ед/л, для мужчин – 248 Ед/л. Здесь и далее на рис. 3–5 представлены среднее и СО.

Fig. 2. Dynamics of the average values of the level of lactate dehydrogenase in the main period of the study.

троцитов, в том числе 1 и 3-го типа, а также по количеству GPI-дефицитных гранулоцитов и моноцитов.

Число пациентов, включенных в анализ

В ходе анализируемого периода из исследования выбыли 2 пациента, осуществившие последние визиты на 17 и 27-й неделе. В оценку эффективности вошли данные всех рандомизированных субъектов ($n=28$).

В анализ ФК, ФД, безопасности и иммуногенности включили данные всех 28 участников. У 1 пациента первый образец крови для исследования ФК ошибочно был забран после начала введения препарата, при расчете параметров ФК данные этого больного в указанной точке забора крови не учитывались.

Оценка первичной конечной точки эффективности

Между группами Ацверис и Солирис отсутствовали статистически значимые различия по показателю AUC_{LDH} на протяжении периода 5–27-я неделя. Разница средних значений AUC_{LDH} между группами Ацверис и Солирис составила 5380,0 [–38 773,87; 49 533,87] Ед/л×дней. Таким образом, границы 95% ДИ для разницы средних значений AUC_{LDH} между группами Ацверис и Солирис находились в пределах предустановленного 95% ДИ [–146 500,9–146 500,9] Ед/л×дней, что доказывает эквивалентность эффективности препаратов Ацверис и Солирис по первичной конечной точке эффективности.

Дополнительные параметры эффективности

В течение 27 нед терапии ни у одного из пациентов, получавших экулизумаб в составе исследуемого препарата Ацверис и референтного препарата Солирис, не регистрировали тромботических осложнений. В обеих группах средний уровень гемоглобина на каждом из визитов находился ниже референтных значений ($p>0,05$). Доля участников, которым потребовалось проведение трансфузий эритроцитарных компонентов крови, в группах не различалась ($p=0,5956$).

В рамках данного исследования у пациентов с исходным уровнем гемоглобина ≥ 90 г/л считался стабильным

Таблица 1. Демографические и другие исходные характеристики пациентов (n=28)**Table 1. Demographic and other baseline characteristics of patients (n=28)**

Параметр	Ацверис (n=14)	Солирис (n=14)
Пол, абс. (%)		
Мужчины	7 (50,0)	8 (57,1)
Женщины	7 (50,0)	6 (42,9)
Европеоидная раса, n (%)	14 (100)	14 (100)
Возраст, лет, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	35,5 [30,0; 42,0]	38,0 [34,0; 48,0]
Апластическая анемия, абс. (%)	5 (35,7)	7 (50,0)
Гемоглобин, г/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	90,0 [83,0; 109,0]	93,5 [82,0; 109,0]
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	196,0 [143,0; 225,0]	122,5 [93,0; 148,0]
Нейтрофилы, 10 ⁹ клеток/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	2,7 [1,9; 3,2]	2,4 [1,6; 4,6]
Ретикулоциты, 10 ⁹ клеток/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	164,3 [119,7; 207,1]	139,1 [121,2; 163,3]
GPI-дефицитные гранулоциты, %, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	94,18 [79,88; 98,83]	96,91 [92,04; 98,07]
ЛДГ, Ед/л*, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]	1158,5 [844,0; 1568,0]	1505,0 [881,0; 2365,0]
ЛДГ, Ед/л*, среднее ± СО (мин–макс)	1265,7±530,91 (585–2554)	2092,6±2374,35 (476–9885)
Средний балл по шкале FACIT-Fatigue (1-я неделя), среднее ± СО	31,0±7,13	30,2±8,78

Примечание. СО – стандартное отклонение; *референтные значения ЛДГ в центральной лаборатории: 0–247 Ед/л – для женщин, 0–248 Ед/л – для мужчин.

Таблица 2. Оценка эффективности по основным вторичным конечным точкам**Table 2. Evaluation of effectiveness for primary secondary endpoints**

Параметр	Ацверис (n=14)	Солирис (n=14)	p
Пациенты, которым потребовалось проведение трансфузии(й) эритроцитарных компонентов крови, абс. (%)	3 (21,4)	1 (7,1)	0,59561
Пациенты со стабильным уровнем гемоглобина, абс. (%)	10 (71,4)	10 (71,4)	1,00001
<i>Гемоглобин, г/л, медиана [Н. квартиль; В. квартиль]</i>			
5-я неделя	94,5 [86,0; 103,0]	92,5 [79,0; 117,0]	0,62922
27-я неделя	102,0 [93,0; 112,0]	113,0 [95,0; 124,0]	0,41132
Пациенты, у которых зарегистрирован «прорывной» гемолиз, абс. (%)	1 (7,1)	1 (7,1)	1,00001
<i>Средний балл по шкале FACIT-Fatigue, среднее ± СО</i>			
11-я неделя	34,4±10,8	33,4±5,8	0,51942
27-я неделя	37,1±6,6	37,3±6,1	1,0000 ²

уровень гемоглобина ≥ 90 г/л, у лиц с исходным уровнем гемоглобина ≤ 89 г/л стабильным считался показатель ≥ 70 г/л, также учитывалась потребность больных в проведении гемотрансфузий в период поддерживающей терапии. Согласно описанным критериям более 70% (10/14) участников в каждой из групп имели стабильный уровень гемоглобина на протяжении периода 5–27-я неделя ($p=1,0000$).

В ходе анализируемого периода «прорывной» внутрисосудистый гемолиз зарегистрировали у 2 пациентов – 7,1% (1/14) участников в каждой группе ($p=1,0000$). У больного, получавшего препарат Ацверис, «прорывной» гемолиз 2-й степени тяжести, не связанный, по мнению исследователей, с терапией, развился за 2 дня до очередной инфузии экулизумаба, сопровождался выраженным повышением уровня ЛДГ и разрешился на фоне увеличения дозы экулизумаба до 1200 мг. У пациента, получавшего Солирис, развитие «прорывного» гемолиза послужило поводом для госпитализации, его расценили как СНЯ, связанное с терапией, интервал между инфузиями экулизумаба сократили до 12 дней, что

привело к улучшению состояния больного. В обоих случаях пациенты продолжили участие в исследовании.

После первой инфузии экулизумаба в обеих группах наблюдалось закономерное стремительное снижение уровня ЛДГ в течение первых 2 нед терапии с последующей стабилизацией средних значений показателя на уровне референтных значений в обеих группах (рис. 2).

На протяжении анализируемого периода наблюдалось увеличение среднего балла по шкале FACIT-Fatigue на $3,4\pm 7,0$ и $3,2\pm 9,0$ балла на 11-й неделе и на $5,5\pm 8,5$ и $5,7\pm 9,5$ балла на 27-й неделе в группах Ацверис и Солирис соответственно, при этом различия между группами на визитах отсутствовали ($p=0,6787$ и $p=0,0590$ для сравнения между группами Ацверис и Солирис на 11 и 27-й неделе соответственно). Увеличение количества баллов по шкале свидетельствует об уменьшении выраженности слабости (усталости) у пациента. Результаты оценки эффективности по основным вторичным конечным точкам представлены в табл. 2.

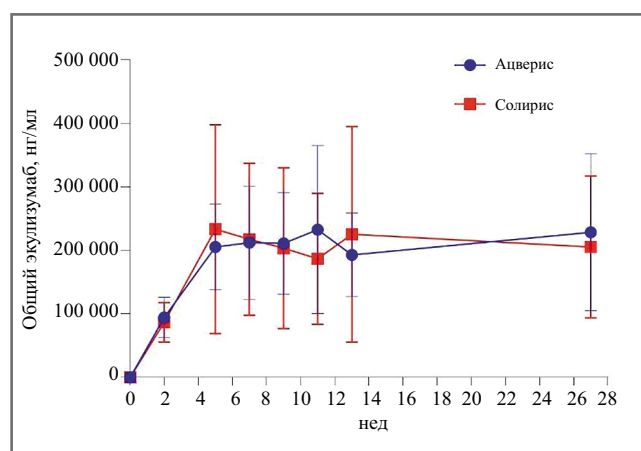


Рис. 3. Динамика концентрации общего экулизумаба (свободного и связанного) на протяжении основного периода исследования.

Fig. 3. Dynamics of the concentration of total eculizumab during the main study period.

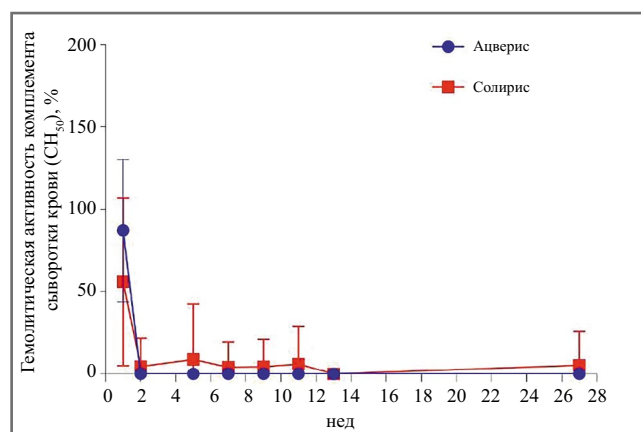


Рис. 4. Динамика гемолитической активности комплемента сыворотки крови (CH₅₀) пациентов на протяжении основного периода исследования.

Fig. 4. Dynamics of hemolytic activity of blood serum complement (CH₅₀) in patients during the main study period.

Оценка фармакокинетики

Рассчитанные на основании концентраций общего, свободного и связанного экулизумаба в крови пациентов ФК-показатели не выявили различий между группами Ацверис и Солирис. На **рис. 3** представлена динамика концентрации общего экулизумаба на протяжении 27 нед исследования. В период равновесных концентраций (начиная с 7-й недели) показатель остаточной концентрации C_{trough} статистически значимо не различался в группах Ацверис и Солирис ни на одном из визитов ($p > 0,05$, критерий Манна-Уитни).

Оценка фармакодинамики

В обеих группах имела место сопоставимая динамика гемолитической активности комплемента (**рис. 4**) и концентрации C5-компонента комплемента (**рис. 5**) в сыворотке крови пациентов. Сравнение рассчитанных ФД-параметров не выявило статистически значимых различий между группами Ацверис и Солирис. Начиная со 2-го визита медиана гемолитической активности комплемента сыворотки находилась ниже порога определения в обеих группах.

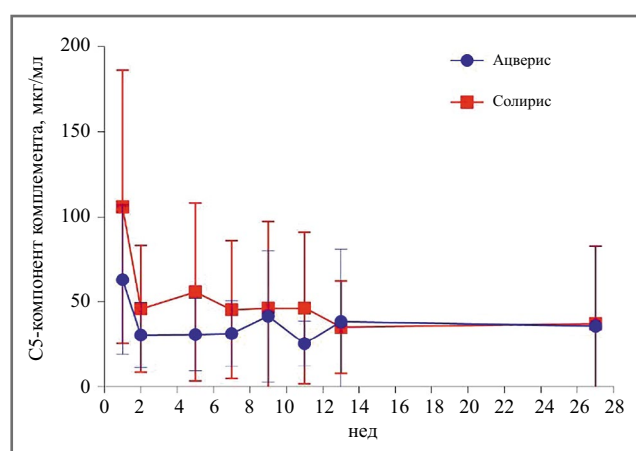


Рис. 5. Динамика уровня C5-компонента комплемента сыворотки крови пациентов на протяжении основного периода исследования.

Fig. 5. Dynamics of the level of C5-component of complement in blood serum of patients during the main period of the study.

Оценка безопасности

В течение 27 нед анализируемого периода хотя бы одно связанное с терапией НЯ зарегистрировали у 14,3% (2/14) и 28,6% (4/14) пациентов в группах Ацверис и Солирис соответственно ($p = 0,6483$), в том числе в каждой из групп установили по одному связанному с терапией НЯ 3–4-й степени тяжести, что составило 7,14% участников в каждой из групп ($p = 1,0000$).

В ходе анализируемого периода зарегистрировано единственное СНЯ – «прорывной» гемолиз, описанное в данной статье. Ни одно НЯ не послужило причиной прекращения участия субъектов в исследовании. Один пациент, получавший препарат Ацверис, вынужденно пропустил плановую инфузию препарата по причине развития не имевшего связи с терапией НЯ острого бронхита.

На протяжении 27 нед анализируемого периода НЯ, связанные с терапией, расценили как ряд нарушений со стороны крови и лимфатической системы. Все связанные с терапией НЯ соответствовали 2–3-й степени тяжести. НЯ 3-й степени тяжести, связанные с терапией, по мнению исследователей, представлены единичными случаями лейкопении и нейтропении (по одному случаю в группах Ацверис и Солирис) и лимфопении у 1 пациента в группе Солирис. При этом в группе Ацверис лейкопению и нейтропению установили у 1 больного дважды с разной степенью тяжести (2 и 3-й).

Спектр зарегистрированных НЯ был ожидаемым для экулизумаба, за исключением одного случая абсолютного лимфоцитоза у участника в группе Ацверис, перенесшего спленэктомию, что наиболее вероятно являлось причиной данного отклонения (**табл. 3**).

Ни у одного из участников исследования не обнаружено формирования САТ к экулизумабу, в связи с чем анализ на наличие НАТ не проводился.

Обсуждение

Программа клинической разработки препарата Ацверис соответствует современным российским и международным требованиям к разработке биоаналогов. В соответствии с требованиями ЕМА целью КИ III фазы №BCD-148-2/NOCTURN служило не доказательство эффективности или каких-либо

иных преимуществ биоподобного препарата по отношению к плацебо или стандартной терапии, а доказательство отсутствия различий в эффективности при сравнении с референтным препаратом [7].

Данное КИ проведено в популяции больных ПНГ, подробно охарактеризованной в крупных российских исследованиях [13, 14]. Поскольку в основе патогенеза данного заболевания лежит соматическая мутация, обуславливающая дефицит GPI-связанных ингибиторов комплемента (CD55 и CD59) на мембране эритроцитов, следствие этого – развитие комплементопосредованного внутрисосудистого гемолиза и его различных исходов (анемия, тромбозы, нефропатия, дистония гладкой мускулатуры и др.). Поэтому популяция пациентов с ПНГ является релевантной для изучения эффективности и безопасности препаратов, связывающих C5-компонент комплемента.

Клинически успех терапии ПНГ определяется снижением выраженности внутрисосудистого гемолиза, частоты тромботических осложнений и потребности в гемотрансфузиях. Объективным критерием эффективности применения экулизумаба служат снижение уровня ЛДГ до близких к референтным значениям и поддержание стабильного уровня гемоглобина. Анализ результатов основного периода КИ №BCD-148-2/NOCTURN продемонстрировал отсутствие различий эффективности биоаналогичного препарата Ацверис и референтного препарата экулизумаба Солирис при терапии ПНГ по всем оцененным клиническим и лабораторным показателям.

Между группами Ацверис и Солирис отсутствовали статистически значимые различия по показателю AUC_{ЛДГ} в период поддерживающей терапии экулизумабом (5–27-я неделя), выбранному в качестве первичной конечной точки эффективности. Полученные данные позволили доказать эквивалентность эффективности биоаналогичного препарата Ацверис и референтного препарата экулизумаба Солирис.

В обеих группах на фоне терапии наблюдалось быстрое снижение уровня ЛДГ, медиана показателя была близка к референтным значениям через 2 нед после первой инфузии экулизумаба и далее на протяжении всего анализируемого периода, что свидетельствует о стабильном подавлении внутрисосудистого гемолиза как в группе Ацверис, так и в группе Солирис. На протяжении 27 нед ни у одного из пациентов не регистрировали тромботических осложнений. В обеих группах абсолютному большинству участников не требовалось проведение гемотрансфузий. Уровень гемоглобина оставался стабильным на протяжении оцениваемого периода у более чем 70% больных в сравниваемых группах.

Тенденция к увеличению среднего балла по шкале FACIT-Fatigue на протяжении анализируемого периода, наблюдавшаяся в обеих группах, отражает уменьшение выраженности слабости, являющееся следствием снижения выраженности анемии у пациентов с ПНГ.

В рамках настоящего исследования проведено сравнение ФК- и ФД-параметров препаратов Ацверис и референтного препарата экулизумаба в чувствительной популяции больных ПНГ. Концентрации экулизумаба после введения исследуемого препарата и препарата сравнения менялись аналогичным образом. В обеих группах гемолитическая активность комплемента сыворотки крови была ниже порога определения начиная со 2-й недели терапии. Концентрация C5-компонента системы комплемента имела сопоставимую динамику в 2 группах без статистически значимых различий. Отсутствие значимых различий ФК- и ФД-параметров исследуемого биоаналога и препарата Солирис транслировалось в идентичную частоту (7,1%) «прорывного» внутрисо-

Таблица 3. Доля пациентов, у которых в течение 27 нед основного периода исследования зарегистрировали связанные с терапией НЯ

Table 3. Proportion of patients who reported treatment-related adverse events within 27 weeks of the main study period

Отклонение	Ацверис (n=14), абс. (%)	Солирис (n=14), абс. (%)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
<i>Лимфопения</i>		
2-я степень	1 (7,14)	1 (7,14)
3-я степень	0	1 (7,14)
<i>Лейкопения</i>		
2-я степень	1 (7,14)	0
3-я степень	1 (7,14)	1 (7,14)
<i>Нейтропения</i>		
2-я степень	1 (7,14)	0
3-я степень	1 (7,14)	1 (7,14)
<i>Гемолиз</i>		
2-я степень	0	1 (7,14)
<i>Лимфоцитоз</i>		
2-я степень	1 (7,14)	0
<i>Тромбоцитопения</i>		
2-я степень	0	1 (7,14)
Нарушения со стороны нервной системы		
<i>Головная боль</i>		
2-я степень	1 (7,14)	1 (7,14)
<i>Инфекции и инвазии</i>		
<i>Инфекция верхних дыхательных путей</i>		
2-я степень	0	1 (7,14)

судистого гемолиза в сравниваемых группах. В российской популяции больных ПНГ, длительно получающих экулизумаб в рутинной практике, эпизоды «прорывного» внутрисосудистого гемолиза документированы в 20% случаев, в том числе фармакокинетический вариант – в 11% [15]. Этот клинический феномен хорошо согласуется с редкими индивидуальными различиями остаточной активности комплемента, регистрируемыми при оценке кинетических параметров активации комплемента [16].

Частота и спектр зарегистрированных НЯ не имели статистически значимых различий между группами Ацверис и Солирис. Показаны отсутствие формирования САТ, хорошая переносимость и ожидаемый профиль безопасности исследуемого препарата, соответствующие данным по безопасности препарата Солирис.

Таким образом, цель исследования достигнута, подтверждена гипотеза об эквивалентной эффективности исследуемого препарата и препарата сравнения, а также получены данные, свидетельствующие о сопоставимости показателей ФК, ФД и профилей безопасности биоаналогичного и референтного препаратов.

Как известно, низкий риск предвзятой оценки результатов определяет качество КИ. Это достигается выбором дизайна, методов проведения исследования и

анализа полученных данных. Одним из ограничений КИ №BСD-148-2/NOCTURN может являться открытый дизайн. Однако риск субъективной оценки в данном случае минимизирован выбором в качестве первичной конечной точки эффективности объективного параметра, рассчитываемого на основании лабораторного показателя – уровня ЛДГ. Размер включенной популяции обоснован орфанным статусом заболевания и, согласно проведенным расчетам, является достаточным для подтверждения гипотезы исследования. Можно заключить, что полученные результаты обладают высокой степенью доказательности.

Заключение

В рамках КИ №BСD-148-2/NOCTURN доказана эквивалентная эффективность и безопасность биоаналогичного препарата Ацверис и референтного препарата экулизумаба Солирис при их применении для лечения ПНГ. Показано, что параметры ФК, ФД, безопасности и иммуногенности данных препаратов сопоставимы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Спонсор исследования ЗАО «БИОКАД» (ClinicalTrials.gov, NCT04060264).

Funded by BIOCAD (ClinicalTrials.gov, NCT04060264).

Вклад авторов. А.Д. Кулагин, Б.А. Бакиров, И.Л. Давыдкин, И.В. Елыкомов, Т.С. Константинова, А.В. Коробкин, М.В. Косинова, В.И. Мазуров, Н.В. Миняева, А.В. Пройдаков, В.В. Птушкин, Ю.В. Шатохин участвовали в проведении клинических исследований, финансируемых ЗАО «БИОКАД»; Ю.Н. Линькова, А.В. Зинкина-Орихан, М.А. Морозова являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

Author contributions. All authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ИС – информированное согласие
КИ – клиническое исследование
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МАК – мембраноатакующий комплекс
МАТ – моноклональное антитело
НАТ – нейтрализующее антитело
НЯ – нежелательное явление
ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

САТ – титр связывающее антитело
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ФД – фармакодинамика
ФК – фармакокинетика
АУС_{лкг} – площадь под кривой «концентрация лактатдегидрогеназы – время»
FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) – шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю слабости

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zeilek W, Taylor P, Morgan B. Development and characterization of novel anti-C5 monoclonal antibodies capable of inhibiting complement in multiple species. *Immunology*. 2019;157(4):283-95. DOI:10.1111/imm.13083
- European Medicines Agency: EMA/463342/2019 – Soliris: EPAR-Medicine overview, 2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>. Accessed: 22.07.2021.
- European Medicines Agency: EMA/273381/2020 – Ultomiris: EPAR-Medicine overview, 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris#product-information-section>. Accessed: 22.07.2021.
- Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Онкогематология*. 2014;2:20-8 [Kulagin AD, Lisukov IA, Ptushkin VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Onkogematologiya*. 2014;2:20-8 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28
- Lee JW, de Fontbrune SF, Lee WLL, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-9. DOI:10.1182/blood-2018-09-876136
- de Latour PR, Brodsky RA, Ortiz S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of ravulizumab and eculizumab on complement component 5 in adults with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: results of two phase 3 randomised, multicentre studies. *Br J Haematol*. 2020;191(3):476-85. DOI:10.1111/bjh.16711
- European Medicines Agency: EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf. Accessed: 22.07.2021.
- Sipol AA, Babenko EV, Borisov VI, et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015;20(1):31-8. DOI:10.1179/1607845414Y.0000000162
- European Medicines Agency: 28/05/2020 Soliris – EMEA/H/C/000791 – II/0113. Soliris: EPAR – Product Information, 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>. Accessed: 22.07.2021.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50. Accessed: 22.07.2021.
- Food and drug administration. Center for drug evaluation and research: 125166 – Soliris. Medical review, 2007. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/125166s0000_MedR.pdf. Accessed: 22.07.2021.
- Benjamini Y, Yekutieli D. The Control of the False Discovery Rate in Multiple Testing under Dependency. *Ann. Statist.* 2001;29(4):1165-88. DOI:10.1214/aos/1013699998
- Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(3):333-41 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: analysis of 150 observations. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2017;10(3):333-41 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341
- Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(3):11-21 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: a comparative clinical profile and long-term prognosis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2018;17(3):11-21 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21
- Kulagin A, Klimova O, Rudakova T, et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2589. DOI:10.1182/blood-2018-99-120139
- Тарасова Ю.В., Климова О.У., Андреева Л.А., и др. Кинетические параметры активации комплемента у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией при лечении экулизумабом. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(2):126-37 [Tarasova YuV, Klimova OU, Andreeva LA, et al. Kinetic parameters of complement activation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab therapy. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(2):126-37 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-2-126-137



Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2021

Нейросети в предиктивной диагностике когнитивных нарушений при сахарном диабете 1 и 2-го типа

Ю.Г. Самойлова¹, М.В. Матвеева^{✉1}, Д.А. Кудлай^{2,3}, О.С. Тонких¹, И.В. Толмачев¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Когнитивная дисфункция, включая легкие когнитивные нарушения и деменцию, все чаще признается серьезным осложнением сахарного диабета (СД), которое влияет на самочувствие пациента и управление заболеванием. Исследования методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали различную степень атрофии коры головного мозга (ГМ), церебральные инфаркты и глубокие поражения белого вещества. Для объяснения взаимосвязи между СД и снижением когнитивных функций выдвинуто несколько гипотез, в основе которых – вариабельность гликемии, приводящая к морфометрическим изменениям ГМ. Возможность прогнозирования снижения когнитивных функций еще до его клинического развития позволит проводить раннюю профилактику данной патологии, а также прогнозировать течение уже имеющейся патологии и корректировать медикаментозные схемы лечения.

Цель. Создание компьютерной нейросетевой модели прогнозирования развития когнитивных нарушений при СД на основе методов нейровизуализации ГМ.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, протокол одобрен этическим комитетом. В исследование включены 85 пациентов с СД 1-го типа (СД 1) и 95 пациентов с СД 2-го типа (СД 2), которых разделили на группу пациентов, имеющих нормальные когнитивные функции, и группу с когнитивными нарушениями. Группы пациентов сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Скрининг когнитивных расстройств проводили с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций. Данные для оценки вариабельности гликемии получали с помощью непрерывного мониторингирования уровня глюкозы (iPro2, Libre). Стандартное МРТ-исследование ГМ проводили в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях на аппарате Signa Creator “E” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, Китай. Для обработки данных МРТ использовали программу Free Surfer (США) для анализа и визуализации структурных и функциональных данных нейровизуализации от поперечного сечения или продольных исследований, а для сегментации – непосредственно пакетную программу Recon-all. Все статистические анализы и обработка данных проводились с использованием программного обеспечения Statistica Statsoft (версия 10) на операционных системах Windows 7/XP Pro. Для построения нейросетевой модели применяли когнитивную систему IBM WATSON.

Результаты. В результате исследования при СД 1 когнитивные нарушения представлены преимущественно в виде легкой – 36,9% ($n=24$) и средней степени – 30,76% ($n=20$), а при СД 2 – легкой – 37% ($n=30$), средней – 49,4% ($n=40$) и тяжелой степени – 13,6% ($n=11$). Когнитивные функции при СД 1 снижены по параметрам памяти и внимания, тогда как при СД 2 это прослеживается еще и в заданиях на зрительно-конструктивные навыки, беглость речи, абстракцию ($p<0,001$). В ходе анализа у пациентов с СД 1 и 2 с когнитивными нарушениями выявлены различия индексов вариабельности гликемии. При проведении стандартной МРТ ГМ зарегистрировали наличие изменения белого и серого вещества (глиоза и лейкоареоза). Для СД 1 и 2 свойственна общая и региональная атрофия ГМ, которая ассоциирована с дисгликемией. При построении нейросетевых моделей для СД 1 параметры уменьшения объемов областей ГМ определяют развитие когнитивных нарушений на 93,5%, тогда как дополнительно коэффициенты вариабельности гликемии – на 98,5%. Такая же особенность выявлена при СД 2 – 95,3 и 97,9% соответственно.

Заключение. При СД 1 и 2 с когнитивными нарушениями чаще регистрируются повышенные коэффициенты вариабельности гликемии. В данной публикации описываются лабораторные и инструментальные параметры как потенциальные диагностические возможности эффективного управления СД и профилактики когнитивных нарушений. Нейросетевые модели с использованием коэффициентов вариабельности гликемии и магнитно-резонансной морфометрии позволяют осуществлять предиктивную диагностику когнитивных нарушений при обоих типах СД.

Ключевые слова: нейросети, сахарный диабет 1 и 2-го типа, когнитивные нарушения

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Кудлай Д.А., Тонких О.С., Толмачев И.В. Нейросети в предиктивной диагностике когнитивных нарушений при сахарном диабете 1 и 2-го типа. Терапевтический архив. 2021;93(11):1349–1358. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201253

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Матвеева Мария Владимировна** – д-р мед. наук, доц. каф. детских болезней, доц. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. Тел.: +7(913)815-25-52; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9966-6686

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, зав. каф. детских болезней, проф. каф. факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ ГНЦ ИМ. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Тонких Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием томографических методов ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0003-0589-0260

Толмачев Иван Владиславович – канд. мед. наук, рук. Целевой поисковой лаборатории медико-инженерных технологий Фонда перспективных исследований, доц. каф. медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2888-5539

✉ **Mariia V. Matveeva.** E-mail: matveeva.mariia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9966-6686

Iuliia G. Samoilova. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Dmitrii A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Olga S. Tonkikh. ORCID: 0000-0003-0589-0260

Ivan V. Tolmachev. ORCID: 0000-0002-2888-5539

Neural networks in the predictive diagnosis of cognitive impairment in type 1 and type 2 diabetes mellitus

Iuliia G. Samoilo¹, Mariia V. Matveeva^{2,3}, Dmitrii A. Kudlay^{2,3}, Olga S. Tonkikh¹, Ivan V. Tolmachev¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Cognitive dysfunction, including mild cognitive impairment and dementia, is increasingly recognized as a serious complication of diabetes mellitus (DM) that affects patient well-being and disease management. Magnetic resonance imaging (MRI)-studies have shown varying degrees of cortical atrophy, cerebral infarcts, and deep white matter lesions. To explain the relationship between DM and cognitive decline, several hypotheses have been proposed, based on the variability of glycemia leading to morphometric changes in the brain. The ability to predict cognitive decline even before its clinical development will allow the early prevention of this pathology, as well as to predict the course of the existing pathology and to adjust medication regimens.

Aim. To create a computer neural network model for predicting the development of cognitive impairment in DM on the basis of brain neuroimaging techniques.

Materials and methods. The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice; the protocol was approved by the Ethics Committee. The study included 85 patients with type 1 diabetes and 95 patients with type 2 diabetes, who were divided into a group of patients with normal cognitive function and a group with cognitive impairment. The patient groups were comparable in age and duration of disease. Cognitive impairment was screened using the Montreal Cognitive Assessment Scale. Data for glycemic variability were obtained using continuous glucose monitoring (iPro2, Libre). A standard MRI scan of the brain was performed axially, sagittally, and coronally on a Signa Creator "E", GE Healthcare, 1.5 Tesla, China. For MRI data processing we used Free Surfer program (USA) for analysis and visualization of structural and functional neuroimaging data from cross-sectional or longitudinal studies, and for segmentation we used Recon-all batch program directly. All statistical analyses and data processing were performed using Statistica Statsoft software (version 10) on Windows 7/XP Pro operating systems. The IBM WATSON cognitive system was used to build a neural network model.

Results. As a result of the study, cognitive impairment in DM type 1 was predominantly of mild degree 36.9% ($n=24$) and moderate degree 30.76% ($n=20$), and in DM type 2 – mild degree 37% ($n=30$), moderate degree 49.4% ($n=40$) and severe degree 13.6% ($n=11$). Cognitive functions in DM type 1 were impaired in memory and attention, whereas in DM type 2 they were also impaired in tasks of visual-constructive skills, fluency, and abstraction ($p<0.001$). The analysis revealed differences in glycemic variability indices in patients with type 1 and type 2 DM and cognitive impairment. Standard MRI of the brain recorded the presence of white and gray matter changes (gliosis and leukoencephalopathy). General and regional cerebral atrophy is characteristic of type 1 and type 2 DM, which is associated with dysglycemia. When building neural network models for type 1 diabetes, the parameters of decreased volumes of the brain regions determine the development of cognitive impairment by 93.5%, whereas additionally, the coefficients of glycemic variability by 98.5%. The same peculiarity was revealed in type 2 DM – 95.3% and 97.9%, respectively.

Conclusion. In DM type 1 and type 2 with cognitive impairment, elevated coefficients of glycemic variability are more frequently recorded. This publication describes laboratory and instrumental parameters as potential diagnostic options for effective management of DM and prevention of cognitive impairment. Neural network models using glycemic variability coefficients and MR morphometry allow for predictive diagnosis of cognitive disorders in both types of diabetes.

Keywords: neural networks, type 1 and type 2 diabetes, cognitive impairment

For citation: Samoilo¹ IG, Matveeva² MV, Kudlay² DA, Tonkikh¹ OS, Tolmachev¹ IV. Neural networks in the predictive diagnosis of cognitive impairment in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Tерапевтический Архив* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1349–1358. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201253

Введение

Сахарный диабет (СД) – это гетерогенная группа заболеваний. СД 1-го типа (СД 1), ранее известный как инсулинозависимый, иммуноопосредованный, идиопатический, для которого характерно отсутствие выработки инсулина в связи с деструкцией β -клеток поджелудочной железы. СД 2-го типа – СД 2 (ранее именуемый инсулинонезависимым) развивается в результате относительной недостаточности и неэффективного использования инсулина организмом с инсулинорезистентностью или без нее [1]. СД – это метаболическое заболевание, которое ассоциировано с развитием острых и хронических осложнений [2]. Среди осложнений СД относительно меньше внимания уделяется когнитивным нарушениям, которые верифицируются у некоторых пациентов с СД 1 и 2 [3].

Не останавливаясь на отдельных продольных и поперечных исследованиях, а выбрав лишь основные мета-данные, обращаем внимание на метаанализ A. Brands и соавт. (33 исследования), в котором у пациентов с СД 1 отмечается снижение когнитивных функций в среднем, включая память, скорость обработки информации, психо-моторную эффективность, внимание, когнитивную гибкость и зрительное восприятие, которое было связано с наличием микрососудистых осложнений, но не с возникновением тяжелых гипогликемических эпизодов или плохим метаболическим контролем [4]. В другом метаанализе (19 ис-

следований) P. Gaudieri обнаружил, что у детей с СД 1 наблюдались когнитивные расстройства при манифестации заболевания до 7 лет, что указывает на важность времени начала СД [5].

В одном из систематических анализов G. Biessels сообщил, что риск деменции у больных СД 2 увеличился на 50–100% по сравнению с людьми без СД [6]. В другом обзоре (27 исследований) показано, что скорость обработки, внимание, память и когнитивная гибкость были наиболее часто затронутыми доменами у испытуемых с СД 2 [7]. P. Palta и соавт. провели метаанализ (24 исследования), в котором отметили снижение моторной и исполнительной функций, скорости обработки, вербальной и зрительной памяти [8]. В целом можно представить нарушенные области когнитивных функций следующим образом: для СД 1 характерно снижение скорости обработки информации, психо-моторной эффективности, внимания, зрительного восприятия и психической гибкости, тогда как для СД 2 – памяти, психо-моторной скорости и исполнительных функций.

Анализируя данные литературы, включающие этиологические факторы, можно представить себе, что для каждого из типов они будут различны, однако до сих пор не все являются окончательно доказанными и дискуссионными по сей день. Так, для СД 1 основными выделяют частые эпизоды тяжелой гипогликемии, хроническую гипергликемию, возраст манифестации, тогда как при СД 2 помимо дисгли-

кемии также отмечают сосудистые факторы, длительность заболевания, центральную инсулинорезистентность и полимофизм гена *APOE4* [9, 10]. Несомненно, что влияние вариабельности гликемии и другие факторы – воспаление, повреждение гематоэнцефалического барьера, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция – будут играть роль для обоих типов СД [11].

Объем мозга можно оценить с помощью различных методов, начиная от визуальных рейтинговых шкал и заканчивая автоматизированными методами сегментации. Визуальные рейтинговые шкалы устойчивы к различиям в качестве изображения и протоколе сканирования, но их недостатком является то, что они зависят от оператора и дают только качественную и довольно нечувствительную меру атрофии [12]. По данным нейровизуализационных исследований показано, что СД 1 и 2 связаны с изменением объема головного мозга (ГМ) вследствие потери глиальных клеток и аксонов, разрежения и усыхания белого вещества, артериосклероза и венозного коллапоза в региональных областях и в целом области серого и белого вещества [13]. Нарушение параметров углеводного обмена приводило к уменьшению объема ГМ при СД 2 [14]. Кроме того, показатели гипергликемии и вариабельности гликемии значимо отрицательно коррелировали с объемом белого и серого вещества у больных СД 1 [15].

Методы искусственного интеллекта (в частности, машинного обучения) используются в медицине для создания моделей, позволяющих классифицировать обследуемых по состоянию здоровья, выявить факторы риска и вероятность развития заболеваний в диабетологии, успешно показали себя в предикции различных осложнений [16]. Принципы машинного обучения используются для создания алгоритмов, поддерживающих прогностические модели риска развития СД или его последующих осложнений, что приводит к смене парадигмы в диагностике СД от традиционных стратегий управления к построению целенаправленного прецизионного подхода на основе полученных данных [17].

В связи с актуальностью внедрения современных технологий здоровьесбережения для профилактики инвалидирующих осложнений СД и уменьшения в последующем затрат государства **цель исследования** – создание компьютерной нейросетевой модели прогнозирования развития когнитивных нарушений при СД на основе нейровизуализации ГМ.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (заключение №5265 от 02.05.2017). До включения в исследование все участники подписали письменное информированное согласие. В исследование включены 85 пациентов с СД 1 и 135 пациентов с СД 2, которых разделили на группу пациентов, имеющих нормальные когнитивные функции, и группу с когнитивными нарушениями. Группы пациентов сопоставимы по возрасту и длительности заболевания.

Скрининг когнитивных расстройств проводили с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций. Степень когнитивных нарушений устанавливалась в строгом соответствии с общепринятыми критериями; согласно классификации академика РАМН Н.Н. Яхно (2005 г.) выделяют тяжелые, умеренные и легкие когнитивные нарушения.

Данные для оценки вариабельности гликемии получали с помощью непрерывного мониторингирования уровня глюкозы с помощью приборов iPro2 Professional Continuous Glucose Monitoring (Medtronic, США, 2018), CGMS (continuous

glucose monitoring system) Guardian REAL-Time (Medtronic, США, 2018), FreeStyle Libre (Abbot, США, 2018) в течение 14 сут, замена сенсора производилась с учетом инструкции к приборам, для расчета использовали сырые данные. Полученные показатели вносили в калькулятор EasyGV (version 9.0). Основные рассчитанные коэффициенты: стандартное отклонение (standart deviation – SD) гликемии, индекс длительного повышения гликемии (continuous overlapping net glycemic action – CONGA), индекс лабильности гликемии (lability index – LI), индикатор качества контроля гликемии (индекс J), индекс риска гипогликемии (low blood glucose index – LBGi), индекс риска гипергликемии (high blood glucose index – HBGi), средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions – MAGE), продолжительность нахождения гликемии в целевом диапазоне (time in range – TIR).

Стандартное исследование методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ проводили в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях с использованием режимов T2 (TR – time of repetition) 4932 ms, TE (Echotime) 90 ms, T1 (TR 280 ms, TE 6,1 ms), с применением программ с подавлением сигнала свободной воды Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR, TR 8000 ms, TE 105 ms, TI – time in version 2200 ms) на магнитно-резонансном томографе Signa Creator “E” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, Китай. Для обработки данных МРТ использовали программу Free Surfer (США) для анализа и визуализации структурных и функциональных данных нейровизуализации от поперечного сечения или продольных исследований, а для сегментации – непосредственно пакетную программу Recon-all.

Все статистические анализы и обработка данных проводились с использованием программного обеспечения Statistica Statsoft (версия 10) на операционных системах Windows 7/XP Pro. Описательная статистика: для представления нормально распределенных данных применяли среднее значение и среднееквадратичное отклонение. Ненормально распределенные параметры представлены в квартилях, качественные бинарные признаки – в виде относительной частоты (%) и ее 95% доверительного интервала. Для нормально распределенных количественных параметров проверку статистических гипотез проводили с помощью параметрических критериев: для парного сравнения – критерий Стьюдента (независимые выборки) и он же – для зависимых данных (зависимые), дисперсионный анализ – для множественных сравнений, корреляционный анализ – критерий Пирсона. Для ненормально распределенных количественных параметров проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрических критериев: для парного сравнения – Манна-Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые), Краскела-Уоллиса и Фридмана, корреляционный анализ – непараметрический критерий Спирмена, для достоверности отличий качественных признаков – таблицы сопряженности с расчетом χ^2 (хи-квадрата). Для определения чувствительности и специфичности предикторов, порогов отсечения непрерывных количественных признаков использовали построение ROC и расчет AUC (площадь под кривой). Нулевая гипотеза будет отвергаться при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для проведения регрессионного анализа выбрали многомерную статистику. Нейросетевую модель построили в среде статистических вычислений типа R с помощью онлайн-платформы IBM WATSON studio (США, 2018). Структуру модели выбрали путем сравнения более чем 20 тыс. тестовых вариантов. Для построения данной системы поддержки принятия решений в качестве алго-

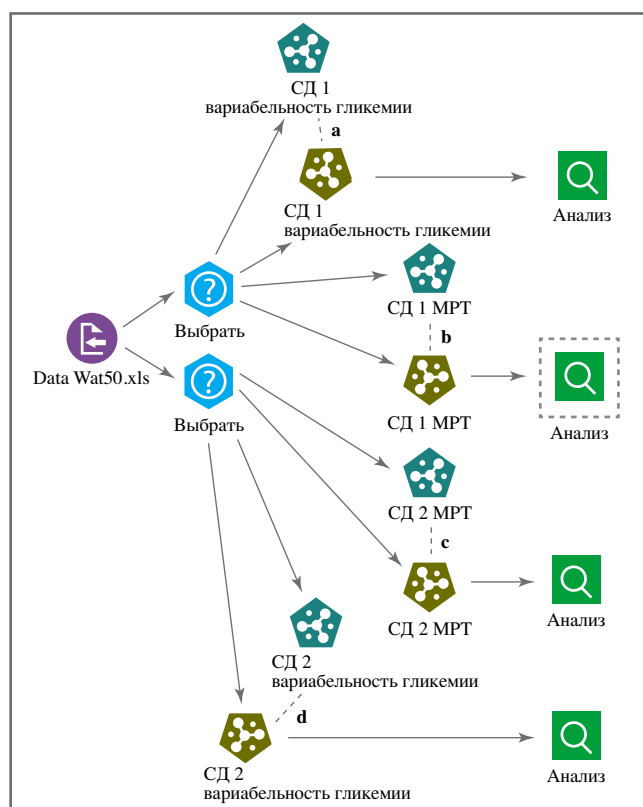


Рис. 1. Общая диаграмма построения нейронных сетей на основе данных МРТ и вариальности гликемии:
 а – СД 1, вариальность гликемии vs МРТ; б – СД 1, МРТ; в – СД 2, МРТ; г – СД 2, вариальность гликемии vs МРТ.

Fig. 1. General diagram of neural network construction based on magnetic resonance imaging (MRI) data and glycemic variability:
 а – diabetes mellitus (DM) 1, glycemic variability vs MRI; б – DM 1, MRI; в – DM 2, MRI; г – DM 2, glycemic variability vs MRI.

ритма распознавания состояний взяли многослойный перцептрон (вид нейронной сети, являющийся математической моделью) с количеством входных нейронов, равным 256. В качестве функции активации скрытых слоев использовали гиперболический тангенс. Критерием остановки обучения являлось достижение максимальной точности распознавания обучающей выборки. При построении нейросетевого классификатора степени когнитивных нарушений при СД на основании данных морфометрии провели численные исследования на моделях без внутреннего слоя (линейный классификатор). При этом выполнили анализ вклада в прогнозирование когнитивных нарушений при СД обоих типов только морфометрических изменений ГМ (МРТ-данные), а также в совокупности с параметрами вариальности гликемии для уточнения необходимости включения в алгоритм предиктивной диагностики параметров углеводного обмена (рис. 1).

Результаты

В результате исследования при СД 1 когнитивные нарушения верифицированы в виде легкой – 36,9% ($n=24$), умеренной – 30,76% ($n=20$) и тяжелой – 1,53% ($n=1$) степени. При СД 2 представлена когнитивная дисфункция легкой – 37% ($n=30$), умеренной – 49,4% ($n=40$) и тяжелой – 13,6% ($n=11$) степени. При анализе когнитивных функций при

Таблица 1. Характеристика магнитно-резонансной картины ГМ пациентов с СД 1 и 2

Table 1. Characteristics of the magnetic resonance imaging of the brain of patients with diabetes mellitus (DM) 1 and DM 2

Показатели	СД 1, n/% ($n=45$)	СД 2, n/% ($n=75$)	<i>p</i>
Расширение конвекситальных ликворных пространств	24/50*	48/100*	0,001
Расширение пространств Вирхова–Робина	48/100*	40/83,3*	0,05
Глиоз	20/41,6*	36/75*	0,03
Лейкоареоз	12/25*	32/66,7*	0,001

* $p<0,05$ (сравнивалась стандартная МРТ у пациентов с СД 1 и 2).

СД 1 отмечались снижение общего балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и более низкие баллы в заданиях на внимание (серийное вычитание) и память ($p<0,001$), тогда как при СД 2 помимо общего балла снижение регистрировали в заданиях на зрительно-конструктивные навыки (рисование часов), внимание, беглость речи, абстракцию и память ($p<0,001$).

При проведении стандартной МРТ ГМ зарегистрировали наличие изменения белого и серого вещества (табл. 1). Градацию очагов глиоза осуществляли соответственно с классификацией F. Fazekas в модификации Н.Н. Яхно (2001 г.). Так, при оценке очагов при СД 1 у 80% (16) пациентов регистрировали 1 балл (менее чем 5 мелких), и у 20% (4) – 2 балла (5–10 мелких), тогда как при СД 2 чаще диагностировали 2 балла по степени распространенности глиоза – у 84% (30) и 1 балл – у 16% (6) больных.

Степень лейкоареоза оценивали в баллах, предложенных С. Liu и соавт. (1992 г.). При СД 1 в 83% (10) случаев диагностировали 1 балл («шапочки» около рогов боковых желудочков), в остальных случаях – 2 балла, что соответствует тонким линиям вдоль желудочков. У пациентов с СД 2 в 32% (10) случаев выраженность лейкоареоза проявлялась в виде «шапочек» (1 балл), у 50% (18) – в виде линий, и у 18% (8) больных выявляли ровное «гало» около желудочков (3 балла).

При оценке результатов стандартной МРТ ГМ выявили косвенные признаки атрофии серого вещества лобных, частично теменных и затылочных долей, что сопоставимо с полученными в ходе нейропсихологического тестирования данными – нарушением памяти, внимания – рисованием альтернирующего пути (следование по маршруту), восприятия – часов и абстракцией. Так, у пациентов с СД 1 достоверно чаще встречались расширения конвекситальных ликворных пространств и пространств Вирхова–Робина. МРТ ГМ показала наличие участков глиоза чаще у пациентов с СД 2.

В ходе анализа у пациентов с СД 1 и когнитивными нарушениями выявлены различия в уровне глюкозы, индексов длительности повышения гликемии (CONGA), ее лабильности (LI) и индикатор качества контроля гликемии (индекс J); табл. 2.

У пациентов с СД 2 и когнитивными нарушениями значительно выше уровень гликемии, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), среднее значение гликемии (MEAN) и качество

Таблица 2. Характеристика пациентов с СД 1
Table 2. Characteristics of patients with DM 1

Параметры	Пациенты с когнитивными нарушениями (n=45)	Пациенты с нормальными когнитивными функциями (n=20)	p
Возраст, лет	27 [18:45]	26 [23:39]	0,2
Длительность заболевания, годы	11 [1:32]	13 [2:24]	0,2
Глюкоза, ммоль/л	9,1 [6,4:16,4]*	7,9 [5,5:18,3]*	0,05
HbA _{1c} , %	7,6 [6:12,4]	6,9 [4,5:10,3]	0,2
ИМТ	22,6 [17,4:30,6]	21,8 [16:30,4]	0,2
Средний уровень гликемии MEAN, ммоль/л	8,06 [5,3:11,3]	7,1 [5,7:10,56]	0,2
SD, ммоль/л (норма 0–3,0)	3,17 [0,68:6,3]	2,85 [1,7:4,6]	0,2
CONGA, ммоль/л (норма 3,6–5,5)	8,8 [1,8:16,7]*	4,49 [3:10,08]*	0,01
LI (ммоль/л)×2/ч (норма 0,0–4,7)	10,7 [3:102]*	21,2 [5,04:68]*	0,01
J (ммоль/л)×2 (норма 4,7–23,6)	45 [16,4:89,9]*	41,5 [19,96:68,07]*	0,01
LBGI (норма 0,0–6,9)	6,4 [0,2:18,3]	7 [3:17]	0,2
HBGI (норма 0,0–7,7)	12,1 [2,08:25,4]	9,4 [2,08:14,02]	0,2
MAG, ммоль/л/ч (норма 0,5–2,2)	3,02 [0,78:52,7]	13,2 [5,8:29,84]	0,2
MAGE, ммоль/л (норма 0,0–2,8)	3,5 [2,25:5,53]	3,37 [2,6:8,4]	0,497
M-value, ммоль/л (норма 4,4–5,6)	6,6[2:25,4]*	2,6 [1,8:9,7]*	0,005
TIR, % (норма более 70)	25 [21:28]	28,5 [21:34]	0,000

* $p < 0,05$ (сравнивались пациенты с СД 1 с и без когнитивных нарушений).

Таблица 3. Характеристика пациентов с СД 2
Table 3. Characteristics of patients with DM 2

Параметры	Пациенты с когнитивными нарушениями (n=75)	Пациенты с нормальными когнитивными функциями (n=60)	p
Возраст, лет	60 [55:63]	59 [50:61]	0,169
Длительность заболевания, годы	8 [4:12]	9,5 [5:11,5]	0,533
Глюкоза, ммоль/л	8 [6,9:11,4]*	5,75 [5,5:6]*	0,000
Холестерин общий, ммоль/л	6,2 [5,4:7,2]*	5,75 [4,5:6,2]*	0,050
HbA _{1c} , %	7,7 [6,8:9,3]*	5,75 [4,45:6,4]*	0,000
ИМТ	33 [30:37]	31,5 [27,63:36,91]	0,188
MEAN, ммоль/л	7,34 [6,81:8,36]*	6,96 [5,12:7,4]*	0,016
SD, ммоль/л (норма 0–3,0)	2,59 [1,86:3,63]	2,37 [1,5:3,58]	0,587
CONGA, ммоль/л (норма 3,6–5,5)	6,04 [5,17:8,36]	6 [5,32:7,28]	0,915
LI (ммоль/л)×2/ч (норма 0,0–4,7)	8,82 [5,66:16,27]	7,22 [3,52:15,07]	0,167
J (ммоль/л)×2 (норма 4,7–23,6)	24,59 [9,34:41,64]*	33,99 [27,48:43,73]*	0,010
LBGI (норма 0,0–6,9)	4,37 [1,57:6,53]	2,05 [1,02:5,95]	0,240
HBGI (норма 0,0–7,7)	8,27 [3,61:13,34]	5,35 [2,37:9,43]	0,143
MAG, ммоль/л/ч (норма 0,5–2,2)	5,08 [2,05:10,43]	3,21 [1,1:13,28]	0,393
MAGE, ммоль/л (норма 0,0–2,8)	4,02 [1,53:3,85]	3,5 [2,25:5,53]	0,497
M-value, ммоль/л (норма 4,4–5,6)	4,45 [2,5:5,65]*	5,6 [4,1:7,43]*	0,024
TIR, % (норма более 70)	39 [38:40]*	41,5 [39:44,5]*	0,000

* $p < 0,05$ (сравнивались пациенты с СД 2 с и без когнитивных нарушений).

Таблица 4. Морфометрия ГМ у пациентов с СА 1 (n=65)

Table 4. Brain morphometry in patients with DM 1 (n=65)

Анатомическая область	Площадь поверхности, мм ³		P
	с когнитивными нарушениями (n=45)	без когнитивных нарушений (n=20)	
Серое вещество ГМ	477 933,45 (412 144–586 548)	494 427,05 (457 669–519 187)	0,472
Серое вещество ГМ, левая гемисфера	239 639,62 (204 262–292 851)	244 241,28 (228 198–258 402)	0,682
Серое вещество ГМ, правая гемисфера	238 293,83 (207 882–293 696)	250 185,77 (229 471–261 277)	0,193
Белое вещество ГМ	453 316,58 (432 637–658 709)	476 286,29 (468 997–528 836)	0,392
Белое вещество ГМ, левая гемисфера	226 867,87 (217 149–333 169)	239 950,17 (235 975–266 039)	0,672
Белое вещество ГМ, правая гемисфера	226 448,72 (215 488–325 540)*	237 965,46 (232 778–263 142)*	0,003
Супратенториальное пространство слева	1 002 422,45 (920 900–1 342 271)	1 071 280,27 (996 257–1 125 036)	0,274
Супратенториальное пространство справа	992 134,95 (899 194–1 319 899)	1 061 343,27 (990 025–1 115 308)	0,294
Гиппокамп слева	72,51 (71–75)	73,13 (71–75)	0,783
Гиппокамп справа	72,36 (72–75)*	73,20 (72–74)*	0,048

* $p < 0,05$ (сравнивалась площадь поверхности указанных анатомических структур, полученная с помощью МРТ, у пациентов с когнитивными нарушениями и без них).

Таблица 5. Морфометрия ГМ у пациентов с СА 2 (n=135)

Table 5. Brain morphometry in patients with DM 2 (n=135)

Анатомическая область,	Площадь поверхности, мм ³		P
	без когнитивных нарушений (n=75)	с когнитивными нарушениями (n=60)	
Серое вещество общее	433 702,4 (416 100,4–463 138,9)*	562 592,6 [536 993,1–616 063,6]*	0,002
Серое вещество слева	215 753,1 [208 121,4–229 754,2]*	269 562,2±7208,1*	0,038
Серое вещество справа	217 949,3 [207 979,0–233 384,7]*	273 875,5 [241 200,2–308 746,1]*	0,019
Белое вещество общее	458 552,7 [418 557,7–475 374,6]	573 853,9 [482 636,6–648 708,7]	0,002
Белое вещество, правая гемисфера	227 122,6 [208 048,0–234 083,3]	290 270,3 [295 487,9–325 539,7]	0,722
Белое вещество, левая гемисфера	231 430,1 [210 509,7–241 837,0]	299 259,2 [262 148,7–333 169,0]	0,023
Гиппокамп слева	73,3 [73,0–74,7]*	74,3±0,24*	0,001
Гиппокамп справа	73,4 [71,7–74,5]*	75,4 [72,1–78,3]*	0,002
Таламус слева	84,4 [85,4–87,1]	79,9 [68,2–88,6]	0,03
Хвостатое ядро слева	79,5 [81,8–84,2]	75,7 [69,5–82,4]	0,432
Бледный шар слева	84,2 [86,0–89,1]	76,1 [65,0–87,6]	0,352
Скорлупа слева	90,0 [94,8–96,8]*	84,2 [73,3–96,5]*	0,003
Амигдала слева	71,2 [72,1–74,2]	70,9 [72,1–74,3]	0,002
Прилежащее ядро слева	73,0 [73,9–78,9]*	70,8 [66,3–76,0]*	0,025
Таламус справа	83,3 [83,6–85,1]	82,8 [77,7–88,2]	0,463
Хвостатое ядро справа	80,8 [82,4–85,0]	79,7 [66,2–88,4]	0,362
Бледный шар справа	82,5 [85,9–88,1]*	76,2 [68,3–86,8]*	0,025
Скорлупа справа	90,0 [94,8–97,0]*	77,2 [61,4–95,7]*	0,02
Амигдала справа	70,9 [72,3–73,7]*	69,9 [69,3–72,3]*	0,05
Прилежащее ядро справа	75,8 [79,3–81,3]*	64,2 [53,4–78,5]*	0,004
Серое вещество общее	433 702,4 [416 100,4–463 138,9]*	562 592,6 [536 993,1–616 063,6]*	0,0045

* $p < 0,05$ (сравнивалась площадь поверхности указанных анатомических структур, полученная с помощью МРТ, у пациентов с когнитивными нарушениями и без них).

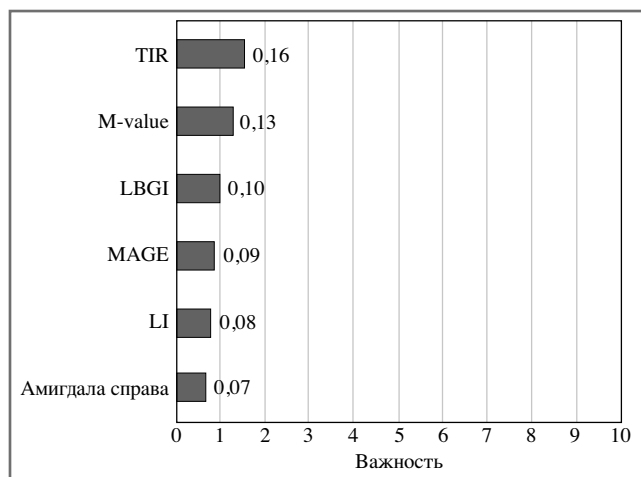


Рис. 2. Важность признаков для модели А СД 1, вариабельность гликемии vs MPT.

Fig. 2. Importance of signs for model A of DM 1, glycemic variability vs MRI.

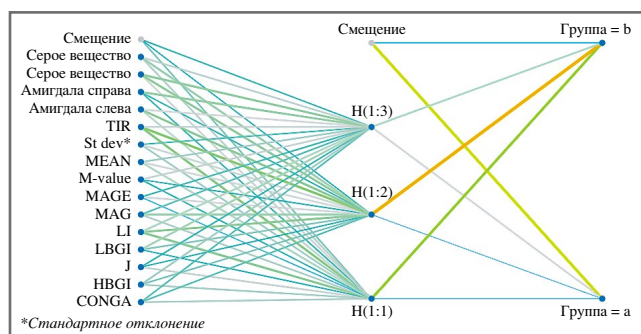


Рис. 3. Нейросетевая модель А СД 1, вариабельность гликемии vs MPT.

Fig. 3. Neural network model A of DM 1, glycemic variability vs MRI.

контроля гликемии (индекс J), наблюдается снижение индекса среднего времени пребывания в целевых значениях (TIR); табл. 3.

Всем пациентам с СД 1 проведена оценка объема различных структур, для этого использовали метод сегментации (табл. 4).

При СД 1 и верификации когнитивных нарушений отмечается уменьшение белого вещества обоих полушарий и гиппокампа справа.

Пациентам с СД 2 также проводили сегментацию ГМ совместно с подкорковыми структурами (табл. 5). В результате проведения мофометрии при СД 2 отмечено снижение площади поверхности серого и белого вещества, бледного шара слева и скорлупы слева и справа; прилежащего ядра слева и справа, миндалевидного тела (амигдалы) справа при наличии когнитивных нарушений.

Таким образом, для СД 1 и 2 характерна общая и региональная атрофия ГМ, которая ассоциирована с дисгликемией.

При построении модели А для СД 1 (СД 1, вариабельность гликемии vs MPT) ее точность определялась как 98,5%: число предикторов – 15, количество скрытых слоев – 1, количество нейронов в слое – 3, в слое вывода – 2. Наиболее значимыми параметрами, определяющими когнитивные нарушения, являются: TIR, качество контроля M-value, LBGI, MAGE, LI, а также объем амигдалы справа (рис. 2).

Модель А представлена на рис. 3.

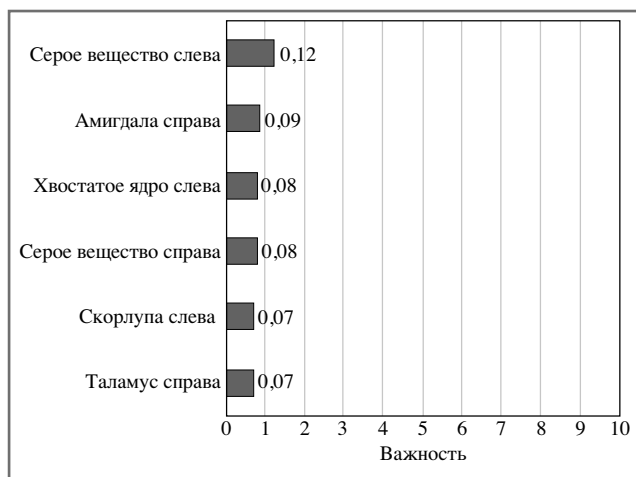


Рис. 4. Важность признаков для модели Б СД 1, MPT.

Fig. 4. Importance of signs for model B DM 1, MRI.

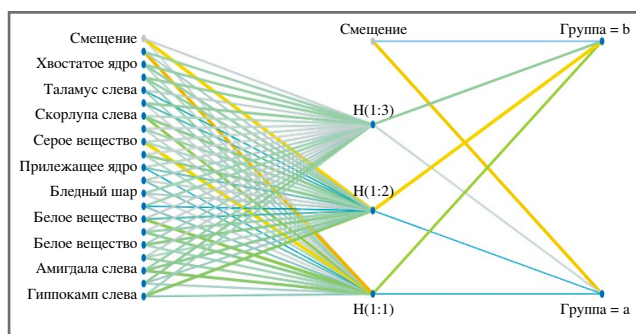


Рис. 5. Нейросетевая модель Б СД 1, MPT.

Fig. 5. Neural network model B DM 1, MRI.

В результате построения модели Б СД 1, MPT, ее точность определялась как 93,5%, что ниже, чем при использовании комбинации с параметрами вариабельности гликемии. Характеристика сети: число предикторов – 20, количество скрытых слоев – 1, количество нейронов в слое – 3, в слое вывода – 2. Основными областями, важными в прогнозировании когнитивных нарушений при СД 1, зарегистрированы: серое вещество слева и справа, хвостатое ядро и скорлупа слева, амигдала и таламус справа (рис. 4).

Модель Б представлена на рис. 5.

При построении модели В для СД 2 (СД 2, MPT) значимость – 97,9%: число предикторов – 20, количество скрытых слоев – 1, количество нейронов в слое – 3, в слое вывода – 2. Регионы, связанные с когнитивными нарушениями при СД 2: белое вещество в целом, скорлупа справа, серое вещество и прилежащее ядро слева (рис. 6).

Модель В представлена на рис. 7.

В результате построения модели Г (СД 2, вариабельность гликемии vs MPT) ее точность определялась как 95,3%, что выше, чем при использовании только данных МРТ ГМ. Характеристика сети: число предикторов – 13, количество скрытых слоев – 1, количество нейронов в слое – 2, в слое вывода – 2. Основными областями, важными в предикции нарушения когнитивных функций при СД 2, представлены: объем серого и белого вещества, показатели вариабельности гликемии CONGA, MEAN, TIR, а



Рис. 6. Важность признаков для модели В СД 2, МРТ.

Fig. 6. The importance of signs for model B of DM 2, MRI.

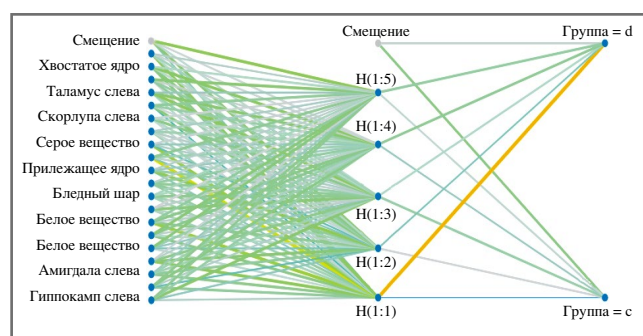


Рис. 7. Нейросетевая модель В СД 2, МРТ.

Fig. 7. Neural network model B of DM 2, MRI.

также скорость изменения гликемии (mean absolute glucose change – MAG); рис. 8.

Модель Г представлена на рис. 9.

Обсуждение

В результате исследования выявлено, что для СД 1 характерна легкая и умеренная степень когнитивных нарушений, тогда как при СД 2 преобладает умеренная и в небольшом проценте случаев встречается тяжелая. При СД 1 преобладают нарушения внимания, при этом нарушения памяти ранее не регистрировались при данном типе, что, возможно, требует использования специфических тестов для понимания феноменологии данного результата. Эти данные противоречат результатам многих авторов, которые полагают, что при СД 1 в основном страдает нейродинамический компонент когнитивных функций, а именно темп, способность к концентрации [18], хотя существуют исследования, в которых акцентируется внимание на первично связанном с СД нарушении памяти [19, 20]. При СД 2 кроме нарушения памяти и внимания присутствует нарушение исполнительных функций.

Действительно, наибольшее количество авторов выделяют гипергликемию, гиперхолестеринемию, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, индекс массы тела (ИМТ), но не ожирение в качестве основных патогенетических механизмов развития когнитивных наруше-

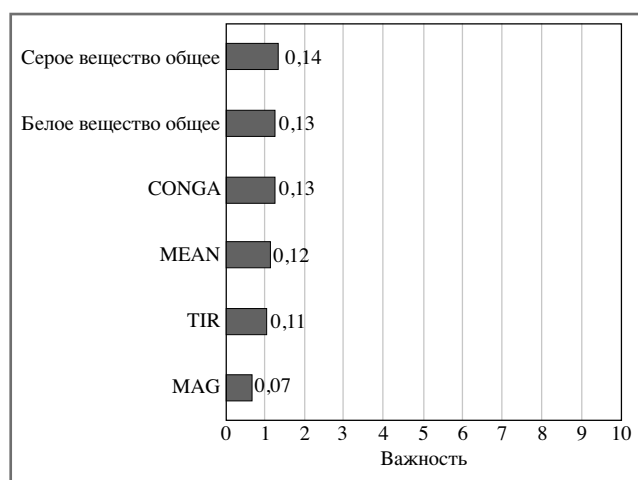


Рис. 8. Важность признаков для модели Г СД 2, вариабельность гликемии vs МРТ.

Fig. 8. Importance of signs for the G model DM 2, glycemic variability vs MRI.

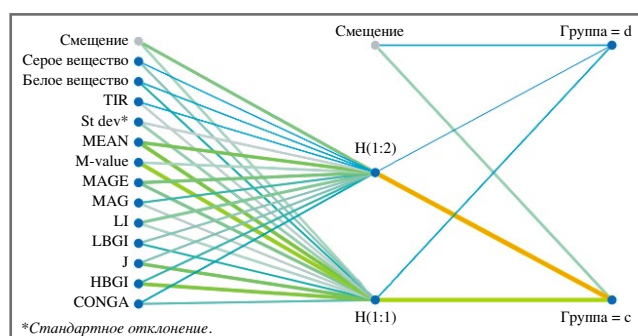


Рис. 9. Нейросетевая модель Г СД 2, вариабельность гликемии vs МРТ.

Fig. 9. Neural network G model of DM 2, glycemic variability vs MRI.

ний при СД [21]. Кроме того, стоит отметить, что у пациентов с когнитивными нарушениями наблюдается худшее управление заболеванием, а именно более высокие индексы CONGA, LI и качество контроля, а при СД 2 – индикатор качества (индекс J) и качество контроля гликемии (M-value), снижение индекса среднего времени пребывания в целевых значениях. Эти данные указывают на важность контроля вариабельности гликемии и ее вклада в прогнозирование осложнений, в том числе и когнитивных нарушений [22–24]. За последнее десятилетие управление СД преобразилось благодаря добавлению данных непрерывного мониторинга глюкозы. Все эти параметры, если их проанализировать, могут быть полезны для пациентов и поддержки принятия решений врачами [25].

СД независимо от типа способствует ускоренной церебральной атрофии и наличию повышенных аномалий белого вещества [26]. Нейровизуализационные исследования дают возможность изучить патологию мозга в естественных условиях, часто на больших выборках, которые менее подвержены предвзятости отбора, чем аутопсия. Исследования структурной МРТ постоянно сообщают о связи СД 2 с атрофией корковых и подкорковых регионов ГМ [27]. У пациентов с СД 1 также отмечалось уменьшение объема ГМ в области таламусов и скорлупы, однако эти изменения не были связаны с нейроваскуляризацией и не имели сосудистую природу [28].

В целом современные данные невропатологических и нейровизуализационных исследований свидетельствуют о том, что СД 2 может привести к цереброваскулярному повреждению и атрофии мозга, однако доказательств того, что СД 2 приводит к болезни Альцгеймера, меньше. Для лучшего понимания патологических эффектов и влияния гипергликемии на мозг необходимы дополнительные исследования.

Заключение

В данной публикации описываются лабораторные и инструментальные параметры как потенциальные диагностические возможности эффективного управления СД и профилактики когнитивных нарушений. С помощью возможностей искусственного интеллекта построены нейросетевые модели, доказавшие важность не

только тщательного контроля показателей углеводного обмена, но и использования методов нейровизуализации, усиливающей диагностические возможности в предиктивной диагностике когнитивных нарушений при обоих типах СД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: при поддержке гранта Президента РФ, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020.

Supported by Presidential Grant, Agreement 075-15-2020-192 of 19.03.2020.

Список сокращений

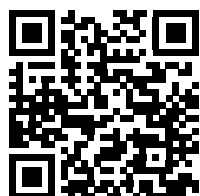
ГМ – головной мозг
ИМТ – индекс массы тела
МРТ – магнитно-резонансная томография
СД – сахарный диабет
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
CONGA (continuous overlapping net glycemic action) – индекс длительного повышения гликемии
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
HBGI (high blood glucose index) – индекс риска гипергликемии

J – индикатор качества контроля гликемии
LBGI (low blood glucose index) – индекс риска гипогликемии
LI – индекс лабильности гликемии
MAG (mean absolute glucose change) – скорость изменения гликемии
MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) – средняя амплитуда колебаний гликемии
M-value – качество контроля
SD (standard deviation) – стандартное отклонение
TIR (time in range) – продолжительность нахождения гликемии в целевом диапазоне

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шарофова М.У., Сагдиева Ш.С., Юсуфи С.Д. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1). *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):502-12 [Sharofova MU, Sagdieva ShS, Jusufi SD. Diabetes mellitus: current status (part 1)]. *Avicenna Bulletin*. 2019;21(3):502-12 (in Russian)]. DOI:10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512
2. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;379:2291-9. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60360-2
3. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29:494-511. DOI:10.1210/er.2007-0034
4. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diab Care*. 2005;28:726-35. DOI:10.2337/diacare.28.3.726
5. Gaudieri PA. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diab Care*. 2008;31:1892-7. DOI:10.2337/dc07-2132
6. Biessels GJ. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. DOI:10.1016/S1474-4422(05)70284-2
7. Van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RPC, et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: a systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(5):470-81. DOI:10.1016/j.bbdis.2008.09.004
8. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, et al. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Intl Neuropsychol Soc*. 2014;20:278-91. DOI:10.14412/2074-2711-2017-1-90-95
9. Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood Brain Barrier Injury in Diabetes: Unrecognized Effects on Brain and Cognition. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2017;12(4):593-601. DOI:10.1007/s11481-017-9752-7
10. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., и др. Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):42-6 [Matveeva MV, Samoilova YuG, Zhukova NG. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):42-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-3-42-46
11. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:60-71. DOI:10.1111/nyas.12807
12. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al; STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
13. Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes*. 2014;63(7):2244-52. DOI:10.2337/db14-0348
14. Wang W, Wong L, Shi L, et al. Association of impaired fasting glucose and Type 2 Diabetes Mellitus with brain volume changes in Alzheimer's Disease patients analyzed by MRI: a retrospective study. *Peer J*. 2020;8:e9801. DOI:10.7717/peerj.9801
15. Mazaika PK, Weinzimmer SA, Mauras N, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Variations in Brain Volume and Growth in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):476-85. DOI:10.2337/db15-1242
16. Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В. Искусственный интеллект в диabetологии. *Сахарный диабет*. 2021;24(2):156-66 [Klimontov VV, Berikov VB, Saik OV. Artificial intelligence in diabetology. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):156-66 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12665
17. Ellahham S. Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care. *Am J Med*. 2020;133(8):895-900. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.03.033
18. Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):90-5 [Sosina VB, Zakharov VV, Strokov IA, Vakhnina NV. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):90-5 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2017-1-90-95
19. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61(5):661-6. DOI:10.1001/archneur.61.5.661
20. Okereke O, Kang JH, Cook NR, et al. Cognitive decline in two large cohorts of communitydwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(6):1028-36. DOI:10.1111/j.1532-5415.2008.01686.x
21. Zhen J, Lin T, Huang X, et al. Association of ApoE Genetic Polymorphism and Type 2 Diabetes with Cognition in Non-Demented

- Aging Chinese Adults: A Community Based Cross-Sectional Study. *Aging Dis.* 2018;9(3):346-57. DOI:10.14336/AD.2017.0715
22. Jacobson AM, Paterson AD, Ryan CM, et al.; DCCT/EDIC Research Group. The associations of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme polymorphisms and cognitive function in Type 1 diabetes based on an 18-year follow-up of the DCCT cohort. *Diabet Med.* 2010;27(1):15-22. DOI:10.1111/j.1464-5491.2009.02885.x
23. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(5):286-91 [Samoilova YuG, Rotkank MA, Zhukova NG. Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: the relationship with cognitive dysfunction and the results of magnetic resonance imaging. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(5):286-91 (in Russian)].
24. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., и др. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(4):48-51 [Samoilova Y.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G., et al. Markers of cognitive impairment and glycemic variability in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2018;118(4):48-51 (in Russian)].
25. Rigla M, García-Sáez G, Pons B, Hernando ME. Artificial Intelligence Methodologies and Their Application to Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(2):303-10. DOI:10.1177/1932296817710475
26. Toth C. Diabetes and neurodegeneration in the brain. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:489-511. DOI:10.1016/B978-0-444-53480-4.00035-7
27. Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(1):101-ix. DOI:10.1016/j.cger.2014.08.021
28. Filip P, Canna A, Moheet A, et al. Structural Alterations in Deep Brain Structures in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(11):2458-66. DOI:10.2337/db19-1100
- Статья поступила в редакцию / The article received: 22.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Микст-инфекция: вирусный гепатит А и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Клиническое наблюдение

А.Л. Бондаренко¹, А.В. Протасов², Е.А. Рохин¹, Ю.П. Слобожанинова^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;

²КОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница», Киров, Россия

Аннотация

В статье рассматривается случай из клинической практики: микст-инфекция вирусного гепатита А и геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Гепатит имел затяжное течение и протекал с развитием острой печеночной энцефалопатии. Геморрагическая лихорадка характеризовалась атипичным течением с поражением легких и сердца.

Ключевые слова: микст-инфекция, вирусный гепатит А, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

Для цитирования: Бондаренко А.Л., Протасов А.В., Рохин Е.А., Слобожанинова Ю.П. Микст-инфекция: вирусный гепатит А и геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(11):1359–1362.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201166

CASE REPORT

Mixed infection: viral hepatitis A and hemorrhagic fever with renal syndrome. Case report

Alla L. Bondarenko¹, Alexey V. Protasov², Evgeny A. Rokhin¹, Yulia P. Slobozhaninova^{✉1}

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia;

²Infectious Diseases Clinical Hospital, Kirov, Russia

Abstract

The article considers a case from clinical practice: a mixed infection of viral hepatitis A and hemorrhagic fever with renal syndrome. Hepatitis had a protracted course and proceeded with the development of acute hepatic encephalopathy. Hemorrhagic fever was characterized by an atypical course with lung and heart damage.

Keywords: mixt infection, viral hepatitis A, hemorrhagic fever with renal syndrome

For citation: Bondarenko AL, Protasov AV, Rokhin EA, Slobozhaninova YuP. Mixed infection: viral hepatitis A and hemorrhagic fever with renal syndrome. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1359–1362. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201166

Вирусный гепатит А (ВГА) – широко распространенная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год по всему миру насчитывается около 1,4 млн случаев инфекции. В структуре заболеваемости острыми вирусными гепатитами в России ВГА занимает ведущее место [1, 2].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь с аэрогенным механизмом передачи возбудителя. По данным Роспотребнадзора, в последние годы среди природно-очаговых инфекций в 1/3 случаев регистрируется ГЛПС. Часто выявляется атипичное течение заболевания с поражением бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы [3, 4].

Клинический случай

Пациентка К., 50 лет, поступила в инфекционную больницу 10.02.2017 с жалобами на слабость, отсутствие аппетита, повышенную температуру тела до 39°C, потемнение мочи, боль в эпигастрии.

Из анамнеза болезни: считает себя больной с 02.02.2017, когда поднялась температура тела до 38–39°C, появилась слабость. Обратилась за медицинской помощью к терапевту поликлиники на 2-й день болезни (д.б.), выставлен диагноз острой респираторной вирусной инфекции, принимала парацетамол, Циклоферон. В дальнейшем температура сохранялась с повышением до 38–39°C, преимущественно во 2-й половине дня и вечером. На 3–4-й д.б. отметила, что стала реже мочиться, случился эпизод болей в поясничной области. На 5-й д.б. пропал

Информация об авторах / Information about the authors

✉Слобожанинова Юлия Павловна – ординатор каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ». Тел.: +7(951)350-20-62; e-mail: yulia19.10.9389@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4873-421X

Бондаренко Алла Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ». ORCID: 0000-0002-9151-604X

Протасов Алексей Викторович – врач-инфекционист КОГБУЗ ИКБ. ORCID: 0000-0002-5757-1790

Рохин Евгений Александрович – ординатор каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ». ORCID: 0000-0002-2477-6108

✉Yulia P. Slobozhaninova. E-mail: yulia19.10.9389@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4873-421X

Alla L. Bondarenko. ORCID: 0000-0002-9151-604X

Alexey V. Protasov. ORCID: 0000-0002-5757-1790

Evgeny A. Rokhin. ORCID: 0000-0002-2477-6108

аппетит, беспокоили чувство тяжести, переполнения в эпигастральной области после приема пищи, потемнела моча. Флюорография от 06.02.2017 – без патологии. С 6-го д.б. тяжесть в эпигастрии усилилась, во 2-й половине дня рвота съеденной пищей 3–4 раза. В общем анализе крови (ОАК) от 10.02.2017: эритроциты – $5,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 129 г/л, тромбоциты – $164 \times 10^9/л$, лейкоциты – $4,4 \times 10^9/л$, СОЭ – 53 мм/ч. Общий анализ мочи (ОАМ) от 10.02.2017: цвет темно-желтый, билирубин 50. На 9-й д.б., 10.02.2017, направлена участковым терапевтом в инфекционную больницу.

Эпидемиологический анамнез: контакт с инфекционными больными отрицает. Проживает в благоустроенной квартире вдвоем с мужем (здоров). Есть загородный дом, где проводит выходные, мышей в доме нет. Работает в помещении, где обнаружены следы жизнедеятельности грызунов. Пьет некипяченую воду из общегородской сети (фильтрованную). Оперативные вмешательства: 4 операции по гинекологии, последняя – 1,5 года назад. Гемотрансфузии отрицает, донором не была. Татуировок нет. Стоматологические вмешательства ежегодно, за последние полгода – нет. Маникюр и педикюр в салонах красоты ежемесячно. Инъекционные наркотики отрицает. Незащищенные половые контакты с мужем. От гепатита В не привита. Малосоленую рыбу не ела.

Из анамнеза жизни: хронические заболевания отрицает. Ранее гепатитами не болела. Лекарственная аллергия на ампициллин.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Температура тела $36,8^{\circ}C$. Сознание ясное, на вопросы отвечает правильно, счет не нарушен. Склеры иктеричны. Кожные покровы желтушной окраски, сыпи нет. Отеков и пастозности нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В ротоглотке: язык влажный, чистый, слизистые не гиперемированы, миндалины не увеличены, налетов нет. Печеночного запаха изо рта нет. При аускультации над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца – ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 68 уд/мин. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень пальпаторно +3–4 см, край ровный, эластичный, болезненный. Селезенка не пальпируется. Асцит методом перкуссии не определяется. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Диурез адекватный, моча темная. Выставлен предварительный диагноз: острый ВГА? желтушная форма. Лихорадка неясного генеза.

Пациентке, как длительно лихорадящей, назначено обследование на вирусные гепатиты и хантавирусы.

Данные лабораторно-инструментального обследования на 11.02.2017 (10-й д.б.). ОАК: эритроциты – $4,79 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 125 г/л, тромбоциты – $175 \times 10^9/л$, лейкоциты – $4,6 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные нейтрофилы – 74%, моноциты – 5%, лимфоциты – 17%, СОЭ – 30 мм/ч. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 3981,0 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 3070,0 ед/л, билирубин общий – 62,3 мкмоль/л (прямой – 43,3 мкмоль/л), тимоловая проба – 20,1 едSH, γ -глутамилтранспептидаза – 216,4 ед/л, щелочная фосфатаза – 1288,7 ед/л, мочевины – 4,86 ммоль/л, креатинин – 74,7 ммоль/л, общий белок – 85,6 г/л, альбумин – 43,8 г/л, протромбин – 74,4%, международное нормализованное отношение – 1,18, С-реактивный белок – 10,1 мг/л. ОАМ: цвет темно-желтый, плотность 1015, pH – 5,5, единичный

плоский эпителий, лейкоциты – 1–3 в поле зрения, эритроциты – 0–1, билирубин (+), уробилин (+/-), кетоновые тела (+), слизь (+), бактерии (+/-), белок – 0,323 г/л. Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, правильный, ЧСС – 70 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца.

В динамике заболевания на 14-й д.б. пациентка предъявляет жалобы на недомогание, дискомфорт в эпигастрии. Сохраняется субфебрильная температура с повышением до фебрильных цифр во 2-й половине дня и вечером. Сознание ясное, на вопросы отвечает правильно. Склеры иктеричны. Кожные покровы желтушной окраски. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпаторно +3–4 см, край ровный, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Диурез сохранен (до 3 л/сут), моча темная.

Иммуноферментный анализ (ИФА) крови на вирусные гепатиты: антитела к вирусу гепатита А (анти-HAV) иммуноглобулины (IgM) обнаружены, поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) не обнаружен, антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (анти-HBcог) не обнаружены, антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV) не обнаружены. ИФА крови на хантавирусы: IgM обнаружены с коэффициентом позитивности (КП) 5,4, IgG не обнаружены. Анализ крови на стерильность, малярию, сыпной тиф, брюшной тиф и паратифы – отрицательно. Биохимический анализ крови: АЛТ – 1466,5 ед/л, АСТ – 789,7 ед/л, билирубин общий – 106,4 мкмоль/л (прямой – 71,5 мкмоль/л), γ -глутамилтранспептидаза – 108,8 ед/л, щелочная фосфатаза – 845,9 ед/л. ОАМ: цвет темно-желтый, плотность 1015, pH – 6,5, лейкоциты 0–1 в поле зрения, эритроциты 0–1–2, билирубин (+), уробилин (+/-), слизь (-), бактерии (+/-), белок – 0 г/л. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты $0,3 \times 10^6$, эритроциты $1,5 \times 10^6$. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: увеличения линейного размера левой доли печени, умеренная спленомегалия, «сладж» в полости желчного пузыря.

С учетом длительно сохраняющейся температуры тела и выявления ослабленного везикулярного дыхания сделана рентгенография органов грудной клетки от 17.02.2017 (16-й д.б.) – признаки межточного отека легких. ЭКГ: ритм нижнепредсердный, правильный, с ЧСС 62 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Регистрируются отрицательные зубцы R во II, III отведениях. Проводимость не нарушена. Процессы реполяризации желудочков в норме.

На 20.02.2017 (19-й д.б.) больная предъявляет жалобы на усиление желтухи, сниженный аппетит, боли в поясничной области, повышенную температуру тела в вечернее время до $38,0$ – $38,7^{\circ}C$. Вялая, адинамичная. Склеры иктеричны. Кожные покровы желтушной окраски. Отеков и пастозности нет. В ротоглотке слизистые оболочки не гиперемированы. При аускультации над легкими выслушивается ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Сатурация – 97%. Тоны сердца – ясные, ритмичные, ЧСС – 68 уд/мин. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпаторно +2 см, край ровный, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области слабopоложительное с обеих сторон. Диурез сохранен, моча темная. ОАК: эритроциты – $4,19 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 112 г/л, тромбоциты – $129 \times 10^9/л$, лейкоциты – $4,5 \times 10^9/л$, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сег-

ментоядерные нейтрофилы – 53%, моноциты – 9%, лимфоциты – 34%, СОЭ – 25 мм/ч. Биохимический анализ крови: АЛТ – 588,5 ед/л, АСТ – 333,7 ед/л, билирубин общий – 200,3 мкмоль/л (прямой – 126,1 мкмоль/л), мочевины – 2,29 ммоль/л, креатинин – 58,4 ммоль/л, общий белок – 71,2 г/л, альбумин – 35,8 г/л, протромбин – 72,0%, международное нормализованное отношение – 1,20, С-реактивный белок – 16,9 мг/л. Анализ мочи по Зимницкому: удельный вес 1008–1015, суточный объем 2520 мл. Ультразвуковое исследование почек: патологии не выявлено. Рентгенография органов грудной клетки: сохраняются признаки межзачаточного отека, менее выражены в динамике. ИФА крови: анти-НАV IgM+, анти-HEV IgM-, анти-HEV IgG-. ИФА крови на хантавирусы: IgM+ КП 3,7, IgG-

Усиление желтухи и симптомов печеночной интоксикации, уменьшение размеров печени, билирубин-ферментная и билирубин-протеидная диссоциации свидетельствуют о развитии острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ).

Клинический диагноз – микст-инфекция: острый ВГА (анти-НАV IgM+), желтушная форма, ОПЭ I стадии + ГЛПС (IgM+, КП – 5,4), кардиопульмональный синдром тяжелой степени тяжести.

Проведенное лечение: лечебно-охранительный режим, щадящая диета, инфузионная терапия, литическая смесь, диклофенак, глицирризиновая кислота + фосфолипиды, адеметионин, рибавирин, дротаверин, пентоксифиллин, метоклопрамид, гимекромон, урсодезоксихолевая кислота, цефтриаксон, ципрофлоксацин, меглюмина акридонатацетат, Гиаферон.

Выписана на 34-й д.б. с остаточными явлениями: гепатомегалия (печень +1 см), гипербилирубинемия (до 2N), синдром цитолиза (до 4N).

Рекомендованы дальнейшее лечение (расторопши пятистой плодов экстракт, тилорон, гимекромон) и диспансерное наблюдение инфекционистом (терапевтом) поликлиники по месту жительства не менее 6 мес.

Данный случай микст-инфекции ВГА и ГЛПС выявлен в феврале 2017 г. Из эпидемиологического анамнеза для ВГА характерно употребление некипяченой воды. Работа в помещении, где обнаружены следы жизнедеятельности грызунов, вероятно, привела к инфицированию хантавирусом. Пациентка обратилась за медицинской помощью на 2-й д.б. с жалобами на повышенную температуру тела и слабость, в течение 8 дней наблюдалась у терапевта с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции. Назначенная терапия оказалась малоэффективна: у пациентки

на 5-й д.б. пропал аппетит, потемнела моча, в ОАМ обнаружен билирубин. После выявления иктеричности склер и кожных покровов на 9-й д.б. направлена в инфекционную больницу. Учитывая фебрильную лихорадку в течение 9 дней, снижение диуреза и появление боли в поясничной области на 3–4-й д.б., рвоту до 3–4 раз на 6-й д.б., тенденцию к тромбоцитопении ($164 \times 10^9/\text{л}$) и повышение СОЭ (53 мм/ч) в ОАК, больной назначено обследование на хантавирусы. В динамике заболевания обнаружены увеличение белка (до 0,323 г/л) в ОАМ, поражение легких (на рентгенограмме признаки межзачаточного отека) и сердца (на ЭКГ нарушение ритма) на 16-й д.б. Длительность лихорадки составила 21 день. В ИФА крови обнаружены IgM к хантавирусам (КП – 5,4). В разгар болезни выявлены синдром желтухи (увеличение общего билирубина в 3 раза), значительные синдромы цитолиза (до 100N) и холестаза (до 5N), снижение белкосинтетической функции печени. В ИФА крови обнаружены анти-НАV IgM. На 19-й д.б. развилась ОПЭ. Пациентка выписана на 34-й д.б. с незначительными синдромами гипербилирубинемии и цитолиза, увеличением печени до 1 см. При амбулаторном обследовании через 1 мес после выписки выявлено повышение активности АЛТ, АСТ (до 20N). Повторно госпитализирована по направлению инфекциониста поликлиники, находилась на стационарном лечении в течение 27 дней с диагнозом: ВГА, затяжное течение. В ИФА крови выявлены анти-НАV IgM, анти-НАV IgG и IgG к хантавирусам. Выписана на 98-й д.б. с незначительным цитолизом (до 2 N).

Заключение

На поликлиническом этапе несвоевременное выявление симптомов острого гепатита (темная моча, гепатомегалия, снижение аппетита) и ГЛПС (длительная лихорадка, эпизод боли в поясничной области, снижение диуреза, рвота) привело к госпитализации пациентки на 9-й д.б., несмотря на раннее обращение за медицинской помощью на 2-й д.б. Позднее назначение адекватной терапии способствовало развитию ОПЭ и затяжного течения ВГА. ГЛПС характеризовалась атипичным течением с незначительным поражением почек, вовлечением в патологический процесс легких и сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

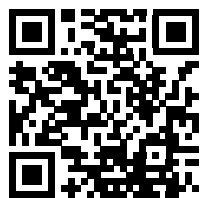
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВГА – вирусный гепатит А
ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
д.б. – день болезни
ИФА – иммуноферментный анализ
КП – коэффициент позитивности

ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОПЭ – острая печеночная энцефалопатия
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
Ig – иммуноглобулин
НАV – вирус гепатита А

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З., Амплеева Н.П., и др. Вирусный гепатит А в республике Мордовии: клинико-эпидемиологические аспекты. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:174-83 [Pavelkina VF, Almyasheva RZ, Ampleeva NP, et al. Virusnyi gepatit A v respublike Mordovii: kliniko-epidemiologicheskie aspekty. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;3:174-83 (in Russian)].
2. Бондаренко А.Л., Дехтерева Н.В., Савиных М.В., и др. Вирусный гепатит А в Кировской области на современном этапе. *Вятский мед. вестн.* 2017;4(56):63-7 [Bondarenko AL, Dekhtereva NV, Savinykh MV, et al. Virusnyi gepatit A v Kirovskoi oblasti na sovremennom etape. *Iyatskii med. vestn.* 2017;4(56):63-7 (in Russian)].
3. Компанец Г.Г., Иунихина О.В. Современные эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом: к 85-летию изучения на Дальнем Востоке России. *Тихоокеанский мед. журн.* 2018;3(73):9-13 [Kompanets GG, Iunikhina OV. Sovremennye epidemiologicheskie aspekty gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom: k 85-letiiu izucheniia na Dal'nem Vostoke Rossii. *Tikhookeanskii med. zhurn.* 2018;3(73):9-13 (in Russian)]. DOI:10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.9-13
4. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Мед. совет.* 2017;5:156-61 [Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Klinicheskie osobennosti gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom v Rossii. *Med. sovet.* 2017;5:156-61 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-5-156-161

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.12.2019



OMNIDOCTOR.RU

Кожный и висцеральный лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией в России. Клиническое наблюдение

Т.Н. Ермак✉, А.В. Кравченко, В.В. Покровский, А.В. Андреев

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Статья содержит сведения по проблеме сочетанного течения ВИЧ-инфекции и лейшманиоза: ряд статистических и обзорных данных в мире. Представлена также краткая характеристика известных случаев лейшманиозов у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Во всех случаях установление диагноза лейшманиоза затруднительно, что обусловлено клиническими особенностями и отсутствием настороженности медиков в отношении этой болезни, плохим знанием современной эпидемиологической ситуации по лейшманиозу. Все больные висцеральным лейшманиозом, кроме одного, заразились во время пребывания в Крыму. Случай кожного лейшманиоза у пациентки с ВИЧ-инфекцией из Чеченской Республики – 2-й описанный в РФ.

Ключевые слова: висцеральный лейшманиоз, кожный лейшманиоз, ВИЧ-инфекция

Для цитирования: Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Покровский В.В., Андреев А.В. Кожный и висцеральный лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией в России. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(11):1363–1367. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201167

CASE REPORT

Cutaneous and visceral leishmaniasis in patients with HIV infection in Russia. Case report

Tatiana N. Ermak✉, Aleksei V. Kravchenko, Vadim V. Pokrovsky, Aleksandr V. Andreev

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

The article contains information on the problem of the combined course of HIV infection and leishmaniasis: a number of statistical and overview data in the world. It also presents a brief description of known cases of HIV patients with leishmaniasis in the Russian Federation. In all cases the diagnostics of leishmaniasis was difficult due to the lack of alertness of physicians to this illness, as well as poor knowledge of epidemiological situation of leishmaniasis. All patients with visceral leishmaniasis but one caught it during their stay in Crimea. Cutaneous leishmaniasis was described in HIV infection in the Russian Federation for the second time and is associated with the patient's residence in the Chechen Republic.

Keywords: visceral leishmaniasis, cutaneous leishmaniasis, HIV-infection

For citation: Ermak TN, Kravchenko AV, Pokrovsky VV, Andreev AV. Cutaneous and visceral leishmaniasis in patients with HIV infection in Russia. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1363–1367. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201167

Введение

В последние годы в связи с широким распространением ВИЧ-инфекции и лейшманиоза во всем мире регистрируются случаи сочетания этих инфекций. Лейшманиозы – группа протозойных трансмиссивных заболеваний человека и животных, возбудителями которых являются простейшие, относящиеся к роду *Leishmania*. Переносчиками лейшманий служат мелкие кровососущие насекомые – москиты (*Diptera, Psychodidae, Phlebotominae*). Ареалы лейшманиозов расположены в тропиках и субтропиках. Заболевания людей зарегистрированы в 98 государствах Азии, Африки, Южной Европы, Центральной и Южной Америки, где риску заражения подвержены 350 млн человек. Общее число больных, по оценкам экспертов, – 12–14 млн человек. Считается, что ежегодно происходит 1,3 млн новых случаев инфицирования и от 20 тыс. до 30 тыс. случаев смерти [1].

Ежегодно регистрируют завозные случаи лейшманиозов среди российских граждан, возвратившихся из поездок в страны с тропическим и субтропическим климатом, а также среди иностранцев. Спорадические случаи висцерального лейшманиоза (ВЛ) зарегистрированы и в Российской Федерации – в регионах, где сохраняются природные очаги заболевания (Восточный Крым и Дагестан) [2]. У российских граждан с 1991 по 2014 г. зарегистрирован 31 случай ВЛ, завезенный из 22 стран мира, в 2018 г. – 1, в Севастополе [2]. Зоонозный кожный лейшманиоз (КЛ) зарегистрирован на территории бывших советских республик Центральной Азии (Туркмения, Узбекистан, Таджикистан), а также описан в Дагестане.

У человека лейшманиоз проявляется в виде трех клинических форм: КЛ, кожно-слизистый (КСЛ) и ВЛ. При КЛ поражаются кожные покровы, при КСЛ – кожа и слизистые

Информация об авторах / Information about the authors

✉Ермак Татьяна Никифоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. Тел.: +7(495)366-05-18; e-mail: t.ermak@hiv-russia.ru; ORCID: 0000-0001-9490-7129

Кравченко Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ORCID: 0000-0001-7867-3763

Покровский Вадим Валентинович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. ORCID: 0000-0002-9514-7288

Андреев Александр Викторович – врач консультативно-диагностического отделения

✉Tatiana N. Ermak. E-mail: t.ermak@hiv-russia.ru; ORCID: 0000-0001-9490-7129

Aleksei V. Kravchenko. ORCID: 0000-0001-7867-3763

Vadim V. Pokrovsky. ORCID: 0000-0002-9514-7288

Aleksandr V. Andreev

оболочки верхних дыхательных путей, иногда с разрушением мягких тканей и хрящей; при ВЛ возбудитель локализуется в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, реже – в кожных покровах. Для всех клинических форм лейшманиозов характерно длительное течение болезни (от нескольких месяцев до года и более), что часто приводит к продолжительной потере трудоспособности, а в случаях ВЛ и КСЛ в отсутствие специфического лечения – к смерти больного. После перенесенного КЛ остаются грубые дефекты кожных покровов в виде рубцов.

В условиях пандемии ВИЧ-инфекции лейшманиоз приобретает большую актуальность, так как ВИЧ повышает риск развития лейшманиоза в несколько сотен раз (от 100 до 2300). По последним сводкам Всемирной организации здравоохранения, высокие показатели сочетанной инфекции зарегистрированы в Бразилии, Эфиопии, Индии. В некоторых регионах число больных сочетанной инфекцией может достигать до 40%. Крупные очаги ВЛ находятся в Южной Азии, где регистрируют 2/3 всех зарегистрированных в мире случаев ВЛ и наблюдается рост эпидемии ВИЧ-инфекции [1]. На фоне ВИЧ-инфекции резко увеличивается концентрация лейшманий в крови и кожных покровах больных – источников инфекции для переносчиков; течение ВЛ приобретает злокачественный характер и характеризуется резистентностью к специфическим лечебным препаратам, вследствие чего продолжительность жизни таких больных значительно сокращается [3]. Без специфического лечения почти все больные умирают от тяжелых осложнений или присоединившихся других вторичных инфекций. У таких пациентов даже слабовирулентные штаммы лейшманий могут вызвать поражение внутренних органов. У больных может наблюдаться как классическое течение болезни с развитием выраженных поражений внутренних органов и изменением в гемограмме вплоть до панцитопении, так и атипичное течение. Возможны необычные проявления как висцеральной, так и кожной (или кожно-слизистой) формы болезни: висцеротропные виды лейшманий могут быть выделены из кожных поражений, а дермотропные – из поражений внутренних органов. На фоне ВИЧ-инфекции ВЛ часто протекает с кожными высыпаниями, наблюдается и изъязвление элементов. Практически у всех больных во время 1-го эпизода ВЛ количество CD4-лимфоцитов составляет менее 200 клеток/мкл.

В Старом Свете известны 3 разновидности КЛ: зоонозный КЛ, антропонозный КЛ (АКЛ), эфиопский диффузный КЛ. АКЛ (поздноизъязвляющийся городской лейшманиоз) является типичным антропонозом на большей части нозоареала, при котором источником возбудителя (*Leishmania tropica*) служит больной человек, дополнительным резервуаром в населенных пунктах является больная собака. Инкубационный период при этой разновидности КЛ достаточно длительный: от нескольких месяцев до одного года и более. На месте укуса москита возникает буроватый бугорок величиной 1–3 мм. Он растет очень медленно и в течение 6–9 мес увеличивается до 10–15 мм. Шелушение бугорка начинается через 2 мес, а спустя 4–6 мес образуется буроватая корочка, под ней обнажается неглубокая язва с обрывистыми краями. От появления бугорка до рубцевания язвы в среднем проходит 1 год. На месте язвы остается рубец. В большинстве случаев заболевание не ограничивается образованием только лейшманиом, в патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы. На фоне иммунодефицитных состояний может развиваться туберкулоидный КЛ через разные сроки после рубцевания первой язвы, он может длиться десятилетиями. В настоящее время АКЛ

регистрируется в странах Центральной Азии (Таджикистан, Узбекистан, Туркменистан), странах Южного Кавказа (Азербайджан, Армения, Грузия), в Афганистане, Иране, Пакистане, Турции, Ираке, Сирии, Саудовской Аравии, Израиле, Иордании, Греции, странах Северной Африки [4]. Диагностика лейшманиозов основывается на анамнестических, клинических и лабораторных данных. При постановке диагноза необходимо учитывать пребывание пациента на эндемичных по лейшманиозам территориях. Решающим для подтверждения диагноза является паразитологическое исследование материала от больных.

В последние годы в связи с широким распространением ВИЧ-инфекции и ВЛ регистрируют случаи сочетания этих инфекций в странах европейского региона. Такие пациенты, заразившиеся ВЛ преимущественно в южных (эндемичных) регионах Европы, описаны в Англии, Германии, Швейцарии. В России к настоящему времени известно о 5 таких больных, причем 4 из них заразились ВЛ в Крыму. Еще 1 подобный случай описан на Украине. Практически все эти случаи связаны с большими диагностическими трудностями из-за многообразия клинической картины на фоне низких параметров иммунитета, а также отсутствия настороженности медиков в отношении этого экзотического для нашей страны поражения. Первый случай у больного ВИЧ-инфекцией (жителя Московской области) описан нами еще в 1997 г., когда диагнозы ВИЧ-инфекции и ВЛ установлены одновременно: до постановки диагноза ВЛ протекал в течение нескольких месяцев по классическому типу в сочетании с саркомой Капоши, кандидозом полости рта и рецидивирующей герпетической инфекцией. В течение 7 мес достигнуто полное излечение ВЛ, однако впоследствии у пациента развился генерализованный туберкулез, который стал причиной смерти больного [5, 6].

Через 18 лет в Санкт-Петербурге описан 2-й случай сочетания ВЛ и ВИЧ-инфекции у потребителя психотропных препаратов, который сначала истолкован как гистоплазмоз, поскольку протекал с поражением кожи, и лишь в последующем установлен правильный диагноз. Больной довольно успешно проходил лечение, которому помешала передозировка наркотика [7]. Третий случай подробно описан нами в 2018 г. у жителя Иркутска, жившего с диагнозом ВИЧ-инфекции 9 лет, однако на диспансерном учете он не состоял. ВЛ протекал по классическому типу с развитием множественных язвенных дефектов кожи в течение нескольких лет (рис. 1). При этом пациент неоднократно госпитализирован по поводу выраженной анемии и панцитопении, однако диагноз ВЛ установлен только после пункции костного мозга. Только правильно собранный эпидемиологический анамнез в разгаре клинических проявлений болезни привел к предположению о возможности лейшманиоза, который и диагностирован через 3,5 года после появления клинических и гематологических симптомов заболевания. У пациента тяжелое рецидивирующее течение болезни (получал лечение препаратами сурьмы с переменным успехом): за последний год он перенес 4 рецидива. Запущенный ВЛ стал фактором, препятствующим успешному восстановлению иммунитета на фоне антиретровирусной терапии (АРТ), и больной погиб [8]. Отсутствие врачебной настороженности не позволило вовремя установить диагноз лейшманиоза и начать его лечение.

У «новосибирского» пациента ВЛ (4-й случай) протекал также по классическому варианту со снижением массы тела, лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией и гепатоспленомегалией, выраженными изменениями в гемограмме. Для исключения болезни крови произведена



Рис. 1. Язвенные поражения у больного с сочетанным течением висцерального лейшманиоза и ВИЧ-инфекцией («иркутский» пациент).

Fig. 1. Ulcerative lesions in a patient with visceral leishmaniasis and HIV infection ("Irkutsk" patient).

стеральная пункция; при исследовании пунктата обнаружены лейшмании. При проведении специфического лечения (амфотерицин В) на фоне АРТ быстро произошло клиническое и иммунологическое улучшение [9].

Пятый (пока последний) из известных нам случаев ВЛ диагностирован в Москве в октябре 2019 г. у пациента из Красноярского края, который инфицирован ВИЧ по крайней мере 6–7 лет. Еще в 2013 г. ему назначена и впоследствии неоднократно менялась схема АРТ, но больной плохо привержен терапии и всегда прерывал ее. Пациента в течение лета 2019 г. трижды госпитализировали в ГБУЗ ИКБ №2 г. Москвы по поводу выраженной лихорадки, слабости, одышки. Регистрировались классические симптомы ВЛ (гепатоспленомегалия, панцитопения), однако от предложенной заподозрившим ВЛ консультантом-гематологом трепанобиопсии пациент отказывался и выписывался из стационара под расписку. Только во время последней госпитализации в октябре 2019 г., когда самочувствие больного значительно ухудшилось (диагностированы пневмония и кандидозный эзофагит), проведена стеральная пункция, обнаружены *Leishmania* spp. в большом количестве. На фоне лечения амфотерицином В и АРТ состояние пациента улучшилось [10].

Все пациенты, представленные выше (кроме новосибирского, который, видимо, приобрел ВЛ за рубежом), заразились ВЛ во время отдыха в Крыму задолго до появления первых признаков болезни (несколько месяцев и даже лет). Диагностика ВЛ у них связана с большими трудностями, хотя практически все пациенты длительно страдали от выраженной лихорадки, потери массы тела, гепатоспленомегалии, анемии, панцитопении, а в 2 случаях – и кожных поражений, что в сочетании с соответствующим эпиданамнезом могло вызвать подозрение на ВЛ. У всех больных отмечены значительное снижение числа CD4-лимфоцитов и высокое содержание РНК ВИЧ в крови, т.е. ВЛ протекал на фоне выраженной иммуносупрессии.



Рис. 2. Поражения кожи у больной кожным лейшманиозом и ВИЧ-инфекцией.

Fig. 2. Skin lesions in a patient with cutaneous leishmaniasis and HIV infection.



Рис. 3. Положительная динамика поражений при КЛ на фоне глюкантима и АРТ.

Fig. 3. Positive dynamics of lesions in cutaneous leishmaniasis under Glucantime and antiretroviral therapy.

В мае 2020 г. нами выявлен случай КЛ у 43-летней больной ВИЧ-инфекцией, постоянно проживающей в одном из сел Чеченской Республики. Пациентка с 2017 г. состоит на учете в ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИД по поводу ВИЧ-инфекции (число CD4-лимфоцитов 101 клеток/мкл). К назначенной АРТ привержена плохо, и в течение 3 лет к медикам не обращалась. За 3 года значи-

тельно похудела, а в ноябре 2019 г. отметила появление бугорков на коже лица, а в последующем – появление очагов изъязвлений кожи конечностей и туловища (рис. 2). При обращении в медицинское учреждение по месту жительства произведена биопсия кожного элемента и заподозрена крупноклеточная периферическая Т-клеточная лимфома кожи. По приезду в Москву больная направлена на обследование в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», где диагноз онкологического заболевания снят и при исследовании препаратов кожного элемента заподозрено «паразитарное поражение кожи». Врач-инфекционист, консультировавший пациентку, собрал эпиданамнез, однако, видимо, плохо знакомый с современной эпидемиологией лейшманиоза в итоге написал, что «эпидемиологических данных о наличии лейшманиоза нет». В мае 2020 г. в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» проконсультированы препараты кожных поражений и обнаружены *L. tropica*. Пациентке назначены специфическая (глюкантим) и АРТ, на фоне которых отмечена выраженная положительная клиническая динамика (рис. 3).

Таким образом, мы наблюдаем в последние годы увеличение числа случаев ВЛ и появление случаев КЛ среди российских больных ВИЧ-инфекцией.

Обсуждение

Россия официально не является эндемичной по лейшманиозам, но в Крыму спорадические случаи ВЛ у взрослых и детей отмечаются на протяжении длительного периода, и особенности передачи этой инфекции не исключают возможности сезонного возникновения вспышек. КЛ зарегистрирован в бывших советских республиках Центральной Азии (Таджикистан, Узбекистан), странах Южного Кавказа (Азербайджан, Армения, Грузия), встречается в Дагестане. Недооценка этого факта местными органами здравоохранения и отсутствие осведомленности среди медицинских работников, а также адекватной системы эпиднадзора за лейшманиозами в этих регионах приводят к диагностическим ошибкам и запоздалой диагностике таких случаев [11]. Как указано в Письме Роспотребнадзора от 4 марта 2015 г. №01/2160-15-27 «О ситуации по лейшманиозам в Российской Федерации», анализ карт эпидемиологического расследования случаев лейшманиоза свидетельствует о низком качестве проводимых эпидемиологических расследований, противоэпидемических

и профилактических мероприятий в Москве. Составление карт эпидемиологического расследования проводится крайне небрежно с многочисленными ошибками, неточностями, противоречиями. В большинстве представленных карт произвольно исключена строка, свидетельствующая о проведении эпидемиологического расследования. В результате эпидемиологическое расследование сводится к заполнению паспортных данных. Описание клинической картины ограничивается одним термином «язва на коже» [12]. В приведенном нами случае КЛ даже при проведении довольно тщательного сбора эпиданамнеза врач-инфекционист сделал неправильный вывод об отсутствии этого поражения у пациентки, так как плохо осведомлен об особенностях эпидемиологии и клинических проявлениях лейшманиоза. Тем не менее КЛ зафиксирован в ряде закавказских республик, а также в Дагестане по соседству с местом жительства нашей пациентки. В статье Н.С. Потекаева и соавт. упомянута больная хроническим КЛ, протекавшим под маской лимфопролиферативного заболевания по типу лимфоцитомы на протяжении более 15 лет, и неоднократно (в том числе и за рубежом) ошибочно предполагались различные диагнозы (эозинофильная гранулема, базалиома и др.) [13]. Подобный пациент с сочетанной инфекцией ВИЧ/КЛ из Дагестана описан нашими коллегами из Ростова в 2019 г. В этом случае также проводили дифференциальный диагноз с онкопроцессом (базалиома). К сожалению, авторы не указали вид лейшманий, выделенных от пациента [14].

Заключение

Случаи лейшманиоза у больных ВИЧ-инфекцией в России подтверждают необходимость формирования у врачей диагностической настороженности и повышения информированности об эпидемиологических и клинических особенностях данной патологии, тем более что с расширением туристических маршрутов за рубеж, особенно в эндемичные страны, а также в Крым и Кавказский регион, куда ежегодно приезжают миллионы отдыхающих, проблема лейшманиозов приобретает особую актуальность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АКЛ – антропонозный кожный лейшманиоз
АРТ – антиретровирусная терапия
ВЛ – висцеральный лейшманиоз

КЛ – кожный лейшманиоз
КСЛ – кожно-слизистый лейшманиоз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лейшманиоз. Информационный бюллетень ВОЗ. Сентябрь 2016. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/ru/>. Ссылка активна на 21.03.2018 [Leishmaniasis. Fact sheet Updated September 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/> Accessed: 21.03.2018 (in Russian)].
2. Понировский Е.Н., Стрелкова М.В., Завойкин В.Д., и др. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в Российской Федерации: первые достоверные случаи местной передачи. *Мед. паразитология*. 2015;3:3-7 [Ponirovsky EN, Strelkova MV, Zavoikin VD, et al. The epidemiological situation of leishmaniasis in the Russian Federation: the first valid cases of local transmission. *Med. parazitologiya*. 2015;3:3-7 (in Russian)].
3. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1153. DOI:10.1371/journal.pntd.0001153
4. Серия технических докладов ВОЗ. Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании Комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, Женева, 22–26 марта 2010 г. Серия технических докладов, ВОЗ №949. Женева, 2010 [A series of WHO technical reports. The fight against leishmaniasis. Report at the meeting of the WHO Committee of Experts on the Control of Leishmaniasis, Geneva, March 22–26, 2010 Series of technical reports, WHO No. 949. Geneva, 2010 (in Russian)].
5. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Груздев Б.М., Филиппов П.Г. Первый случай висцерального лейшманиоза у больного с ВИЧ-инфекцией

- в России. *Терапевтический архив*. 1997;69(11):48-50 [Ermak TN, Kravtchenko AV, Gruzdev BM, Philippov PG. The first case of visceral leishmaniasis in patient with HIV infection in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1997;69(11):48-50 (in Russian)].
6. Ермак Т.Н. Лейшманиоз и ВИЧ-инфекция. Эпидемиология и инфекционные болезни. *Актуальные вопросы*. 2015;1:48-52 [Ermak TN. Leishmaniasis and HIV infection. *Epidemiologiya i infekts. bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2015;1:48-52 (in Russian)].
 7. Кабанова В.И., Базюк Е.М., Степанова Е.В., и др. Клинический случай висцерального лейшманиоза у пациента с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015;7(3):80-6 [Kabanova VI, Bazyuk YeM, Stepanova YeV, et al. Clinical case of Leishmaniasis in a patient with HIV infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2015;7(3):80-6 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2015-7-3-80-86
 8. Рубцова Н.В., Ермак Т.Н., Плотнокова Ю.К., и др. Новый случай висцерального лейшманиоза у больного ВИЧ-инфекцией в России. *Инфекц. болезни*. 2018;16(2):116-9 [Rubtsova NV, Ermak TN, Plotnikova YuK, et al. A new case of visceral leishmaniasis in a HIV infected patient in Russia. *Infekts. bolezni*. 2018;16(2):116-9 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2018-2-116-119
 9. Обгольц Ю. Н., Самойлова Н.Г., Федь С.С., и др. Инфекционная патология в практике врача-гематолога: висцеральный лейшманиоз у ВИЧ-инфицированного пациента. *Сиб. научный мед. журн.* 2019;39(1):72-6 [Obgolts YuN, Samoylova NG, Fed SS, et al. Infectious diseases in hematologist's practice: visceral leishmaniasis in HIV-infected patient. *Sib. nauchnyj med. zhurn.* 2019;39(1):72-6 (in Russian)]. DOI:10.15372/SSMJ2019011
 10. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И., и др. Лейшманиоз и ВИЧ-инфекция – актуальная проблема? *Журн. инфектологии*. 2020;4:72-7 [Ermak TN, Kravchenko AV, Shahgil'dyan VI, et al. Leishmaniasis and HIV-infection – an actual problem? *Zhurn. infektologii*. 2020;4:72-7 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2020-12-4-72-77
 11. Баранец М.С., Ермак Т.Н., Понировский Е.Н. Клинико-эпидемиологические особенности висцерального лейшманиоза в Республике Крым. *Терапевтический архив*. 2017;89(11):100-4 [Baranets MS, Ermak TN, Ponirovsky EN. Clinical and epidemiological features of visceral leishmaniasis in the Republic of Crimea. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(11):100-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178911100-104
 12. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Письмо от 4 марта 2015 г. №01/2160-15-27 «О ситуации по лейшманиозам в Российской Федерации» [Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare. Letter of March 4, 2015 N01/2160-15-27 “On the situation of leishmaniasis in the Russian Federation” (in Russian)].
 13. Потекаев Н.С., Потекаев Н.Н., Львов А.Н., и др. Зоонозный кожный лейшманиоз: исторический экскурс и клиническое наблюдение. *Клин. дерматология и венерология*. 2015;5:41-50 [Potekaev NS, Potekaev NN, L'vov AN, et al. Zoonotic cutaneous leishmaniasis: historical review and a case study. *Klin. dermatovenerologiya i kosmetologiya*. 2015;5:41-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma201514541-50
 14. Ермакова Л.А., Головченко Н.В., Нагорный С.А., и др. Аутохтонный случай кожного лейшманиоза у больного с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019;11(1):75-80 [Ermakova LA, Golovchenko NV, Nagorny SA, et al. Autochthonous case of cutaneous leishmaniasis in HIV-infected patient. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2019;11(1):75-80 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2019-11-1-75-80

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2021



Проблема диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма у беременных. Клиническое наблюдение

В.А. Малов^{✉1}, Н.А. Цветкова², К.Н. Бака², Е.В. Волчкова¹, Ю.А. Коннова², В.В. Малеев³, О.Ю. Груздева², И.В. Архангельская², Н.В. Малолетнева¹, Л.Н. Дмитриева¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В статье описывается клиническое наблюдение тяжелого течения спорадического случая пищевого ботулизма у женщины на 32-й неделе беременности с благополучным разрешением беременности самостоятельными родами. Не отмечено никакого неблагоприятного влияния ботулизма на течение беременности, родоразрешение и развитие плода. Противоботулиническая сыворотка вводилась больной не ранее 96 ч с момента начала заболевания. В работе дается анализ клинической картины ботулизма, на основании которого необходимо проводить дифференциальный диагноз.

Ключевые слова: ботулизм у беременных, клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение

Для цитирования: Малов В.А., Цветкова Н.А., Бака К.Н., Волчкова Е.В., Коннова Ю.А., Малеев В.В., Груздева О.Ю., Архангельская И.В., Малолетнева Н.В., Дмитриева Л.Н. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики ботулизма у беременных. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(11):1368–1374. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201195

CASE REPORT

The problem of diagnosis and differential diagnosis of botulism in pregnant women. Case report

Valerii A. Malov^{✉1}, Natalia A. Tsvetkova², Kirill N. Baka², Elena V. Volchkova¹, Yulia A. Konnova², Viktor V. Maleyev³, Olga Yu. Gruzdeva², Irina V. Archangelskaya², Natalya V. Maloletneva¹, Lyudmila N. Dmitrieva¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Infectious Clinical Hospital №2, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

The article describes a clinical observation of a severe course of a sporadic case of foodborne botulism in a woman at 32 weeks gestation with a successful resolution of pregnancy by independent childbirth. No adverse effects of botulism on pregnancy, delivery, and fetal development were noted. Anti-botulinum serum was administered to the patient no earlier than 96 hours from the onset of the disease. The paper analyzes the clinical picture of botulism, on the basis of which it is necessary to carry out a differential diagnosis.

Keywords: botulism in pregnant women, clinical manifestations, differential diagnosis, treatment

For citation: Malov VA, Tsvetkova NA, Baka KN, Volchkova EV, Konnova YuA, Maleyev VV, Gruzdeva OYu, Archngelskaya IV, Maloletneva NV, Dmitrieva LN. The problem of diagnosis and differential diagnosis of botulism in pregnant women. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1368–1374. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201195

Информация об авторах / Information about the authors

✉Малов Валерий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(495)365-15-77; e-mail: valmalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6157-1654

Цветкова Наталья Александровна – зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ ИКБ №2

Бака Кирилл Николаевич – зав. отд-нием анестезиологии-реанимации родильного дома ГБУЗ ИКБ №2

Волчкова Елена Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4581-4510

Коннова Юлия Александровна – канд. мед. наук, зав. 7-м инфекционным отд-нием ГБУЗ ИКБ №2. ORCID: 0000-0003-3091-2433

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-5748-178X

Груздева Ольга Юрьевна – зав. родильным отд-нием родильного дома ГБУЗ ИКБ №2

✉Valerii A. Malov. E-mail: valmalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6157-1654

Natalia A. Tsvetkova

Kirill N. Baka

Elena V. Volchkova. ORCID: 0000-0003-4581-4510

Yulia A. Konnova. ORCID: 0000-0003-3091-2433

Viktor V. Maleyev. ORCID: 0000-0001-5748-178X

Olga Yu. Gruzdeva

Введение

Ботулизм (Б) является редким, но тяжелым и опасным заболеванием, характеризующимся развитием нейропаралитического синдрома, вызываемого одним из наиболее мощных природных токсинов, вырабатываемых представителями рода *Clostridium* [1–4].

В России ежегодно регистрируется около 300 случаев Б [3]. Хотя пищевой Б, как правило, характеризуется групповыми случаями заболевания, тем не менее могут регистрироваться и спорадические, которые вызывают большие трудности в своевременной диагностике [5, 6].

Ввиду недостаточной освещенности в отечественной литературе особое значение имеет изучение влияния Б на течение беременности, что объясняется не только рисками развития Б на разных сроках беременности, но и различными механизмами инфицирования [7–9]. В современной зарубежной литературе уже накоплен определенный опыт по изучению особенностей диагностики и ведения беременных женщин с Б, тогда как в отечественной литературе имеются лишь единичные публикации, причем относящиеся к временам Советского Союза [10].

Цель настоящей работы – актуализация проблемы диагностики, лечения и ведения беременных с Б на примере собственного наблюдения и анализа мировой литературы.

Клиническое наблюдение¹

Больная Б. 35 лет, беременность 31 нед. Диагноз: Б, экзикоз 2-й степени. Беременность 32 нед.

Осложнение основного заболевания: пневмония неуточненная, аспирационная?

Анамнез заболевания

Женщина заболела остро в ночь с 8 на 9 января, отметила появление трехкратной самопроизвольной рвоты, принесшей небольшое облегчение. Больная самостоятельно принимала полисорб. Рвота больше не повторялась, но беспокоили изжога и горечь во рту. Весь день 9 января женщина старалась больше пить воды, подозревая у себя пищевое отравление. Отмечала небольшую слабость. Подъема температуры тела, ощущения жара не было. За медицинской помощью больная не обращалась. Общая слабость, головокружение, слабость в ногах, шаткость походки появились и стали нарастать 10 января. В этот же день возникли сухость во рту, затруднение глотания жидкой и твердой пищи, нарушение речи. Со слов женщины ей было тяжело стоять («ощущение шторма»). Усилилось головокружение, больная отметила нарушение зрения – предметы расплывались. Стула не было.

После обращения бригада скорой медицинской помощи госпитализировала женщину в один из многопрофильных стационаров г. Москвы с диагнозом «вегетативные расстройства? острый гастрит?». При поступлении доми-

нировала неврологическая симптоматика – двоение в глазах, не могла читать текст, усилилось затруднение глотания, нарушилась речь (дизартрия и дисфония). Со слов больной, «язык стал свинцовым, и было ощущение, что он увеличился в размерах». Беспокоила выраженная жажда, но самостоятельно пить могла с трудом. Женщину осмотрел невролог – очаговой неврологической симптоматики не выявлено, сухожильные рефлексы без особенностей. Больной поставили капельницу с глюкозо-солевыми растворами, которые существенно не повлияли на самочувствие и состояние.

С 11 января проводились многочисленные инструментальные и биохимические обследования, консультации с целью установления причины нарастающей неврологической симптоматики, однако определить характер патологии не представилось возможным. В качестве поддерживающей терапии женщине осуществляли инфузионную терапию солевыми растворами. В течение этого периода продолжала нарастать общая слабость, пациентка перестала самостоятельно ходить, сохранялось нарушение речи, не могла самостоятельно писать. Ввиду задержки стула с 8 января сделана очистительная клизма. Консультирована врачом-инфекционистом 13 января, высказано подозрение на Б. Для дальнейшего обследования и лечения пациентку перевели в клиническую инфекционную больницу №2. При коллегиальном осмотре в приемном отделении диагноз Б подтвердился.

При объективном осмотре: температура тела 36,8°C. Состояние тяжелое. Положение вынужденное (пассивное, лежачее).

Кожные покровы обычной окраски, влажность нормальная, цианоза нет. Дыхание самостоятельное, аускультация – дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. SpO_2 – 98%. Гемодинамика стабильная. артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 100 уд/мин. Ритм сердца не нарушен. Тоны сердца ясные. Сердечных шумов нет. Язык сухой, обложен желтоватым налетом. Живот увеличен (соответствует сроку беременности), при пальпации мягкий, безболезненный. Аускультативно выслушивается активная перистальтика. Шевеление плода ощущается хорошо. Мочеиспускание по катетеру, цвет мочи желтый, диурез достаточный.

Неврологический статус: ориентирована в пространстве и времени. Сознание ясное. Отмечаются дизартрия, афазия, дисфагия. Диплопия при взгляде вверх. Глазные щели D=S. Мидриаз. Нистагм отсутствует. Слух и чувствительная сфера не изменены. Менингеальные знаки отрицательные. Сухожильные рефлексы не изменены.

Гинекологический анамнез: 3 беременности – 2 самопроизвольных родов (2010 и 2018 г.), 1 внематочная беременность (лапароскопия, тубэктомия, 2019 г.). На-

Информация об авторах / Information about the authors

Архангельская Ирина Владимировна – зав. акушерским отделением патологии беременности родильного дома ГБУЗ ИКБ №2

Малолетнева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0430-731X

Дмитриева Людмила Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4744-5253

Irina V. Archngelskaya

Natalya V. Maloletneva. ORCID: 0000-0003-0430-731X

Lyudmila N. Dmitrieva. ORCID: 0000-0003-4744-5253

¹В клиническом наблюдении приводится краткая выписка из истории болезни. Результаты исследований, в которых отсутствовали изменения, не приводятся.

стоящая беременность самопроизвольная, протекает без осложнений.

Учитывая тяжесть состояния, нарушение глотания, поздние сроки беременности, пациентку госпитализировали в отделение анестезиологии и реанимации роддома при ИКБ №2, где ей после проведения внутривенной пробы внутривенно ввели поливалентную противоботулиническую сыворотку (ПБС) А, В и Е в стандартных рекомендованных дозах (10 000, 5000 и 10 000 МЕ соответственно). За 15 мин до введения сывороток однократно внутривенно введен преднизолон (90 мг). Ввиду невозможности исключения аспирационной пневмонии назначили Амоксиклав + клавулановую кислоту (1,0 г 3 раза в день внутривенно). В качестве регидратационной и дезинтоксикационной терапии пациентка получала сбалансированные солевые растворы (1500,0 мл 2 раза в сутки внутривенно). Ввиду нарушения акта глотания больной установили назогастральный зонд для энтерального питания.

Промывание желудка пациентке не проводилось из-за поздних сроков заболевания. ПБС ввели не ранее 96 ч с момента начала заболевания.

Дополнительные исследования

До введения ПБС взяли кровь и мочу для исследования на ботулотоксин (БТ) и возбудитель Б.

Ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока от 13.01.2021. Заключение: показатели доплерометрии в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование плода во II и III триместрах беременности от 13.01.2021. Заключение: беременность 32 нед. Тазовое предлежание.

Ежедневно на фоне продолжающегося лечения проводилась оценка биофизического профиля плода, дважды в день оценивалось состояние плода по данным кардиотокографии, а также 1 раз в 5 дней – оценка маточно-плацентарного кровотока путем доплерометрии. За время лечения в отделении реанимации признаков плацентарной недостаточности, угрозы преждевременных родов и других акушерских осложнений не отмечено.

На фоне проводимого специфического лечения состояние стабилизировалось, самочувствие стало улучшаться уже со 2-го дня после введения сыворотки: уменьшилась слабость, постепенно стали восстанавливаться глотание, зрение и речь, прекращена инфуляция увлажненного кислорода, пациентка активизирована в пределах кровати, а затем и в пределах палаты, восстановилась функция желудочно-кишечного тракта. На 3-й день больную перевели в профильное отделение роддома и выписали из ИКБ №2 на 6-й койко-день. На момент выписки у пациентки имелась небольшая слабость, которая продолжала сохраняться еще в течение 1,5 нед.

Больная продолжала наблюдаться по беременности в женской консультации по месту жительства в обычном режиме. За 8 последующих нед также не отмечено акушерских осложнений, признаков плацентарной недостаточности, снижения двигательной активности и темпов роста плода. Своевременные 3-и роды в чисто ягодичном предлежании в сроке 40 нед произошли 09.03.2021. Течение родов – без осложнений. Родился живой доношенный мальчик 3300 г/53 см, без аномалий и пороков развития, дыхательных и неврологических расстройств. Закричал сразу, приложен к груди, оценен по шкале Апгар на 9/10 баллов.

Образцы сыворотки крови направили на исследование в лабораторию ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» г. Москвы. К моменту выписки больной из стационара ре-

зультаты исследований еще не получили. В последующем БТ в крови не обнаружили.

Краткий обзор литературы и обсуждение клинического наблюдения

Проблема ведения беременных с экстагенитальными инфекционными заболеваниями, вопросы их диагностики и лечения в настоящее время продолжают оставаться в центре внимания как врачей инфекционистов, так и акушеров-гинекологов в связи с высокими рисками развития осложнений гестации. Данное направление сейчас интенсивно изучается [11].

В современной мировой литературе имеются публикации, посвященные изучению влияния Б на разные сроки беременности [9]. К сожалению, в отечественной литературе данный вопрос фактически не обсуждался. Развитие Б у беременных, как показывают наблюдения, может происходить как вследствие пищевого механизма инфицирования [8, 12], так и ятрогенного [13, 14].

Доминирующим механизмом инфицирования при Б является пищевой, на долю которого приходится более 90% всех регистрируемых в мире случаев заболевания [2–4]. Чаще всего причиной заражения служат консервированные продукты домашнего приготовления – грибы, овощи, вяленая или копченая рыба, мясные изделия и др. Пищевой механизм инфицирования в большинстве случаев характеризуется групповыми случаями заболевания, что в определенной степени облегчает раннюю диагностику заболевания. В нашем случае отсутствовали какие-либо указания, позволяющие допустить иные механизмы инфицирования, кроме пищевого. В то же самое время убедительных данных, указывающих на конкретный продукт как фактор передачи БТ, не получено. Вызывает некоторое сомнение вероятность инфицирования через консервированные томаты, поскольку в случае наличия грубых технологических нарушений производства консервов выявили бы и другие случаи заболевания, вместе с тем службой Роспотребнадзора проведено изъятие и исследование данных консервов из торговой сети, которые показали отрицательный результат. Более тщательный и целенаправленный ретроспективный сбор эпиданамнеза позволил выяснить, что пациентка в период с 3 по 5 января лично приобрела на одном из рынков соленую красную рыбу, которую употребляла в пищу вся семья. Однако ни у кого из членов семьи в последующем каких-либо признаков заболевания не выявили. Тот факт, что другие члены семьи, употреблявшие в пищу соленую рыбу, не заболели, не снимает подозрения на возможное инфицирование через нее. Хорошо известно, что в твердых пищевых продуктах (сыры, рыба, мясная тушенка, вяленое мясо и пр.) прорастание спор *Clostridium botulinum* в вегетативных формы с последующей выработкой и накоплением БТ происходит гнездно, т.е. инфицированными становятся только отдельные, ограниченные участки продукта.

Продукция клостридиями БТ происходит при наличии оптимальных условий: отсутствие кислорода, pH>4,6, низкое содержание соли и сахара и температура 4–45°C [15]. Уже выработанный токсин при отсутствии физических, термических и химических факторов может длительно сохраняться в продуктах, не теряя своей активности. Критическим условием инактивации БТ является температурная обработка продукта.

Таким образом, тщательный сбор эпиданамнеза, уточняющий употребление в пищу продуктов, особенно в течение 5–7 дней, предшествующих началу заболевания, имеет исключительное значение для обоснования вероятного

диагноза Б. Инкубационный период при Б, как правило, не превышает 2–3 дней, но возможны варианты как в сторону его укорочения до нескольких часов, так и пролонгации 2 нед [1]. Абсорбция БТ происходит в тонкой кишке. В нашем наблюдении убедительно говорить о продолжительности инкубационного периода достаточно трудно, поскольку достоверно не установлен продукт, послуживший фактором передачи БТ. Доза поступающего БТ определяет продолжительность инкубационного периода и тяжесть течения заболевания. Если допустить вероятность инфицирования через соленую рыбу, то инкубационный период в нашем наблюдении должен составлять около 4 дней.

Дебют Б развивается достаточно типично. В первые сутки у 2/3 больных с пищевым Б отмечаются гастроинтестинальные проявления в виде тошноты, рвоты, боли и чувства дискомфорта в животе, диареи. Считается, что указанные гастроинтестинальные проявления обусловлены присутствием в продуктах других бактерий и их токсинов [4], поскольку, во-первых, их продолжительность ограничена в большинстве случаев 1–2 днями с последующим развитием запора; во-вторых, в модельных исследованиях не показан механизм развития диареи при ботулинической интоксикации; в-третьих, при ятрогенном Б гастроинтестинальные расстройства не регистрируются. В нашем наблюдении у пациентки дебют заболевания развивался с гастроинтестинальными проявлениями – многократной рвоты, изжоги и горечи во рту. Жидкого стула не отмечалось. Наоборот, у больной был запор в течение 5 дней с момента заболевания. Поскольку пациентка являлась единственным членом семьи, кто употреблял консервированные томаты, вызвавшие у нее подозрение, она убеждена в наличии обычного пищевого отравления. Данный факт определил в целом правильную тактику самопомощи – прием энтеросорбента и обильное питье на начальном этапе заболевания. Важно отметить, что при Б нехарактерен подъем температуры тела, поскольку заболевание обусловлено БТ, который не обладает пирогенными свойствами.

Неврологическая симптоматика появилась и стала нарастать не ранее чем через 24–36 ч от момента начала заболевания, что и послужило основанием вызова скорой медицинской помощи с последующей госпитализацией.

В плане ранней диагностики Б следует помнить, что среди неврологической симптоматики первыми поражаются черепно-мозговые нервы (ЧМН), а выраженность офтальмоплегических симптомов служит важным индикатором прогрессирования ботулоинтоксикации. Поражение ЧМН в дебюте неврологической симптоматики объясняется несколькими ключевыми факторами. Во-первых, более раннему поражению подвержены мышцы с высокой функциональной активностью; во-вторых, длина нейронов, иннервирующих указанные мышцы, не позволяет им депонировать запасы ацетилхолина; в-третьих, на постсинаптической мембране присутствует ограниченное количество рецепторов. Именно по этой причине, как считается, в первую очередь поражаются глазодвигательные, языкоглоточные и гортанные мышцы, обуславливающие раннее появление классической симптоматики, которая в литературе получила название «4Д»², а именно: диплопия, дизартрия (дисфония), дисфагия и сухость во рту, развивающиеся на фоне нарастающей общей мышечной слабости [12, 16]. Считается, что отсутствие поражения ЧМН на начальных стадиях появления неврологических нарушений исключает диагноз Б.

Появление сухости во рту у нашей больной в начале заболевания имитировало обезвоживание организма в результате многократной рвоты, однако обращает на себя внимание, что выраженность ксеростомии не соответствовала требуемой степени обезвоживания и, более того, продолжала нарастать при отсутствии продолжающихся видимых водно-электролитных потерь. В некоторых случаях сухость во рту сопровождается гиперемией ротоглотки, что ошибочно может быть принято за фарингит.

В классическом варианте неврологические расстройства при Б характеризуются симметричным нисходящим вялым параличом вплоть до развития острой дыхательной недостаточности (ОДН) и остановки дыхания. Сенсорная и интеллектуальная сферы не нарушаются на протяжении всего заболевания. В литературе имеются наблюдения, когда такие признаки, как амимия лица, птоз, дизартрия ошибочно интерпретировались как нарушения психического статуса вследствие алкогольной интоксикации или энцефалита [3, 4, 12, 17].

Особое значение в клинике инфекционных болезней имеет изучение влияния инфекционных заболеваний на течение беременности, что обуславливается потенциальными рисками, связанными как с вынашиванием самой беременности, так и влиянием БТ на развитие плода [11]. В современной литературе опубликованы исследования и наблюдения не только за беременными, перенесшими пищевой Б, но и которые получали препараты БТ в эстетических и медицинских целях на разных сроках беременности [8, 9, 13, 14].

Известно, что БТ *in vitro* синтезируется в форме токсина-предшественника, представляющего собой комплекс самого токсина с нетоксичными белками, функция которых состоит в предотвращении деградации БТ кислым содержимым желудка и протеазами пищеварительной системы [18]. БТ представляет собой одноцепочечную полипептидную цепь с молекулярной массой 150 кДа. Считается, что свободный БТ проникает во внутренние среды организма через эпителиальные клетки кишечника посредством транцитоза. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что столь значительная молекулярная масса БТ (150 кДа) фактически исключает его пассивную диффузию через плаценту [19].

В опубликованном систематическом обзоре [9] авторы проанализировали 16 случаев Б, развившегося во время беременности, из которых 11 – в III триместре. В 9 случаях заболевание связано с пищевым фактором, и диагноз подтвержден лабораторно либо установлен как вероятный. В 2 случаях имел место раневой Б вследствие парентерального введения героина и в 5 – источник инфицирования остался неустановленным. У 11 беременных заболевание имело прогрессирующее течение с развитием ОДН, потребовавшее госпитализацию в отделение реанимации и интенсивной терапии. Хотя у 2 женщин исходом заболевания была смерть и еще у 2 – длительное вегетативное состояние, однако не документировано ни одной неонатальной смерти плода или случая врожденного Б. Из 12 больных, которые сообщили сведения о новорожденных, в 6 случаях дети родились недоношенными. В целом авторы отмечают, что клиническая картина Б у беременных и небеременных фактически не имеет различий.

В обзоре особо отмечается, что, поскольку на поздних сроках беременности у женщин снижается показатель функциональной остаточной емкости легких и повышается

²В оригинале “four D’s” (diplopia, dysarthria, dysphagia, dry mouth) [16].

потребление кислорода, существует риск быстрого прогрессирования ОДН, что требует от медицинского персонала постоянной готовности к переводу таких больных на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В этой связи появление у беременных острого нервно-мышечного дефицита, включающего паралич ЧМН с развитием дизартрии, дисфагии и диплопии, требует срочного исключения Б, и в случае подозрения на него нужно незамедлительно вводить ПБС, которая является единственным средством, препятствующим прогрессированию заболевания. Беременность – не противопоказание введения ПБС [9, 12]. По данным разных авторов, Б имеет более благоприятный исход при введении ПБС в течение первых 72 ч с момента заболевания.

В литературе имеется описание уникального наблюдения, когда беременная женщина с крайне тяжелым течением Б была полностью обездвижена и находилась на ИВЛ, и из всей двигательной активности у нее определялись только движения пятимесячного плода. При этом беременность завершилась самопроизвольными родами в срок без каких-либо осложнений и последствий [20]. Отсутствие негативного влияния БТ на развитие плода подтверждается также и экспериментальными исследованиями на лабораторных моделях (кролики и мыши), которым вводились летальные дозы БТ (G. Hildebrand и соавт., 1961 [21]).

В нашем наблюдении форму течения заболевания у пациентки расценили как тяжелую, поскольку у женщины имело место нарушение глотания, хотя признаки ОДН отсутствовали. Тяжесть заболевания, угроза появления и быстрого нарастания ОДН, поздние сроки беременности потребовали ее госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии роддома при ИКБ №2. Выписка пациентки из стационара состоялась на 6-й день пребывания в ИКБ №2 ввиду быстрого купирования диплопии, дисфагии, дисфонии и дизартрии, тогда как общая слабость сохранялась еще в течение 1,5 нед. Перенесенное заболевание не повлияло на вынашивание беременности и роды.

По мере того, как препараты БТ стали широко использоваться по эстетическим и клиническим показаниям [7], закономерно встал вопрос относительно их безопасности для беременных [22]. Сомнения в их безопасности усилились некоторыми исследованиями на лабораторных моделях, в которых показали, что кратное введение БТ может усугублять течение беременности [21].

Применение препаратов БТ во время беременности пока ограничиваются отдельными исследованиями, и полной ясности в этом вопросе нет. Так, в исследовании, проведенном J. Morgan и соавт. [21], выполнено анкетирование врачей, использующих коммерческие препараты БТ с целью выяснения осознанного или неосознанного применения ими этих инъекций у беременных женщин, исхода беременности. Из 900 разосланных анкет на вопросы ответили только 396 (44%) врачей, и лишь 12 врачей сообщили, что вводили препараты беременным женщинам. Суммарно проанализировали 16 случаев, когда препараты БТ получали пациентки в I триместре беременности. В одном случае был выкидыш, однако у этой больной в анамнезе уже случалось самопроизвольное прерывание беременности, и еще у одной сделан аборт. Во всех остальных случаях анкетированные врачи отметили отсутствие негативного влияния препаратов БТ на течение беременности и развитие плода. Авторы исследования сами констатируют ограниченность своего исследования, поскольку они могли получить анкеты только от тех врачей, кто имел положительный опыт применения БТ. Более того, введение БТ производилось только в I триместре беременности.

В мировой литературе имеется ограниченный опыт применения препаратов БТ и по медицинским показаниям. N. Hoofst и соавт. [8] описали случаи, когда 23-летняя женщина на 14-й неделе беременности поступила в клинику с потерей массы тела (МТ) на 1,3 кг в течение предшествующих 5 нед. При обследовании выявили ахалазию нижней трети пищевода. Использование традиционных средств лечения не дало положительного результата. В качестве альтернативного метода использовали БТ типа А, введенный локально в нижний сфинктер пищевода и позволивший устранить спазм пищевода. Проведенная процедура значительно облегчила состояние женщины, она набрала необходимую МТ и сохраняла ее до момента родов. Беременность завершилась самопроизвольными родами в срок без каких-либо последствий для ребенка, однако через несколько месяцев после родов признаки диффузного спазма пищевода вернулись, что потребовало дальнейшего лечения. Авторы отмечают, что описанный случай показывает, что инъекции препаратов БТ типа А могут служить в некоторых случаях временной альтернативой хирургического вмешательства и анестезии во время беременности.

H. Wong и соавт. [14] проанализировали свой 9-летний опыт применения БТ типа А у беременных женщин с хронической мигренью. Суммарно препарат БТ получали 45 пациенток в течение 3 мес до даты зачатия. После зачатия 13 женщин прекратили лечение, а 32 пациентки продолжили курсовое лечение во время беременности. Авторы отмечают, что у всех женщин, кроме одной, родились доношенные здоровые дети с нормальной МТ. У одной пациентки произошел выкидыш. Поскольку препарат БТ женщины получали либо до зачатия, либо в I триместре беременности, полученные данные о безопасности применения БТ во время беременности нельзя экстраполировать и на более поздние сроки беременности.

Похожие данные по безопасности использования препарата БТ типа А у женщин до наступления беременности и после по медицинским и эстетическим показаниям получили и в других исследованиях [13]. Однако следует констатировать, что наши знания в данном вопросе пока остаются ограниченными, что не позволяет рекомендовать к широкому применению препараты БТ во время беременности. Кроме этого, остается неясным, попадает ли БТ в грудное молоко, что также должно ограничивать использование ботулинотерапии кормящими женщинами.

Помимо ятрогенного Б у беременных еще одним редким, но возможным вариантом заболевания является раневой Б, обусловленный внутривенным введением наркотических препаратов [9]. Данный вариант Б протекает весьма своеобразно, что закономерно затрудняет раннюю диагностику заболевания, тем более что пациенты данный факт могут скрывать [16].

Спорадические случаи пищевого Б и первые пациенты при групповых заболеваниях в силу отсутствия лихорадки и нарастающей доминирующей неврологической симптоматики, как правило, госпитализируются в неинфекционные стационары [4–6, 23], что требует проведения дифференциальной диагностики с широким кругом заболеваний. Многие исследователи отмечают, что, поскольку оценка степени выраженности неврологической симптоматики при Б носит субъективный характер, возможны диагностические ошибки не только в установлении тяжести состояния больного, но и в диагностике самого заболевания [24]. Вопросы дифференциальной диагностики Б широко обсуждаются в литературе [1–4, 12, 17], в силу чего мы хотим остановиться на достаточно редких состояниях, с которыми необходимо

дифференцировать спорадические случаи Б. К числу таких состояний относится острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, известная как синдром Гийена-Барре (СГБ) [25, 26]. По некоторым данным [12], у 10% больных с первично установленным диагнозом Б в последующем устанавливается диагноз СГБ.

В основе развития СГБ лежит механизм острого аутоиммунного повреждения миелиновой оболочки периферических нервов, что клинически проявляется в типичных случаях прогрессирующим вялым парезом или параличом в сочетании с различными сенсорными и вегетативными расстройствами. Триггером, запускающим указанный механизм, в 60–70% случаев выступают инфекционные заболевания, которые предшествуют появлению основной клинической картины на 1–4-й неделе. Инфекционными заболеваниями, запускающими аутоиммунный механизм, могут выступать заболевания вирусной и бактериальной природы [27], а в отдельных случаях может предшествовать вакцинация [28].

В типичных случаях первыми симптомами, появляющимися при СГБ, бывают возникновение и быстрое прогрессирование слабости в руках и ногах (может начинаться со слабости только в ногах), часто сопровождающейся болезненными ощущениями, чувством онемения и парестезий. Процесс двусторонний и относительно симметричный. В последующем возможно вовлечение в процесс дыхательных мышц и мышц, иннервируемых ЧМН [29]. Процесс развивается в виде восходящего паралича. Слабость может распространяться на все мышцы конечностей либо преимущественно на дистальные или проксимальные. Типично снижение или отсутствие глубоких сухожильных рефлексов в пораженных конечностях. Исследование спинномозговой жидкости у пациентов с СГБ характеризуется отсутствием изменений в 1-ю неделю заболевания, а уже со 2-й отмечается повышение уровня белка при нормальном плеоцитозе [30].

СГБ продолжает оставаться заболеванием, для установления которого отсутствуют специальные диагностические тесты, и процесс диагностики основан только на описательном характере расстройств, включающих комбинацию быстро прогрессирующей симметричной слабости в конечностях с сенсорными нарушениями, гипорефлексией или арефлексией в пораженных конечностях при отсутствии клеточной реакции в ликворе. СГБ никогда не носит групповой характер.

Еще одним вариантом СГБ, требующим дифференциальной диагностики с Б, является синдром Миллера-Фишера, для которого типична триада признаков – офтальмоплегия, атаксия и арефлексия, что достаточно легко может быть расценено как нисходящий паралич [16, 31, 32]. Примерно в 1/2 случаев может развиваться бульбарный паралич. Начальными «классическими» проявлениями синдрома Миллера-Фишера являются диплопия, миалгии, парестезии, атаксия, головокружение. Клиническая картина быстро и динамично нарастает, достигая уже к исходу 1-й недели заболевания своей критической выраженности.

В настоящее время описано большое разнообразие вариантов течения СГБ [25, 32]. К их числу относятся варианты, при которых помимо классической триады выявляются слабость мимической мускулатуры, парезы оротрахеальной мускулатуры, нарушение функций тазовых органов, нарушение чувствительности и некоторые другие. Указанные клинические признаки могут имитировать клиническую картину Б. Диагностически значимым исследованием является электромиография, позволя-

ющая выявить характерные изменения электрофизиологического сенсорного потенциала [33].

Учитывая быструю динамику нарастания нейропаралитического синдрома при Б, которая может привести к развитию ОДН и остановке дыхания, одно только подозрение на наличие данного заболевания требует безотлагательной госпитализации пациента в инфекционный стационар.

Выбор же тактики ведения определяется степенью тяжести процесса [3]. Обычно выделяют легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания. Критерием тяжелой формы Б следует считать те случаи, при которых у больных выявляется нарушение глотания жидкости любой степени выраженности [23] даже при отсутствии признаков ОДН. Такие пациенты подлежат госпитализации в отделение реанимации. Наличие афагии (полного нарушения глотания) служит показанием для назогастральной интубации. Появление признаков «дыхательного дистресс-синдрома», проявляющегося в виде чувства нехватки воздуха, одышки, затрудненного вдоха, требует перевода пациента на ИВЛ. Независимо от механизма инфицирования лечебная тактика при Б остается неизменной – максимально раннее введение ПБС с целью быстрой и ранней инактивацией циркулирующего в крови БТ, поскольку, как только токсин достигает своих мишеней и связывается с ними, он становится недоступным для антител, т.е. неэффективным. Как показывают многочисленные наблюдения, несмотря на возможные побочные эффекты от введения гетерологических сывороток [34] (в том числе и ПБС), беременность не является противопоказанием для их использования.

Заключение

Таким образом, проблема влияния инфекционных заболеваний на вынашивание беременности и развитие плода остается столь же актуальной, как и прежде. Б как модель инфекционного процесса, при котором ключевым звеном патогенеза является ботулинотоксикация, занимает особое положение, поскольку с момента начала использования ботулинотерапии в медицинских и эстетических целях данное направление становится все более и более популярным. И если пищевой Б представляет собой редкое заболевание, то масштабы использования БТ становятся все более широкими, что не может не вызывать настороженности.

Наши современные знания позволяют заключить, что пищевой Б критического влияния на течение беременности и развитие плода не имеет, однако в силу физиологического статуса беременных у них может очень быстро развиваться ОДН. Единственным мероприятием, способным предотвратить ее развитие, является раннее введение противоботулинической сыворотки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Информирование согласие пациента. Пациент добровольно подписал информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Терапевтический архив».

Consent for publication. The patient voluntarily signed an informational consent for the publication of personal medical information in anonymized form in the Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).

Список сокращений

Б – ботулизм

БТ – ботулотоксин

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

МТ – масса тела

ОДН – острая дыхательная недостаточность

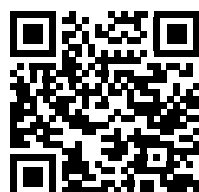
ПБС – поливалентная противоботулиническая сыворотка

СГБ – синдром Гийена-Барре

ЧМН – черепно-мозговые нервы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. Л.: Медицина 1985 [Nikiforov V.N., Nikiforov V.V. Botulism. Leningrad: Meditsina, 1985 (in Russian)].
2. Шкруба А.В. Ботулизм (клиническая лекция). *Клиническая инфектология и паразитология*. 2012;1:54-70 [Shkruba A.V. Botulism (clinical lecture). *Klinicheskaya infektsiologiya i parazitologiya*. 2012;1:54-70 (in Russian)].
3. Никифоров В.В. Ботулизм. В кн.: Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. ГЭОТАР-Медиа, 2018; с. 558-68 [Nikiforov V.V. Botulism. V kn.: *Infektsionnye bolezni. Natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. ND Iushchuk, Iula Vengerov. GEOTAR-Media, 2018; p. 558-68 (in Russian)].
4. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis*. 2005;41(8):1167-73. DOI:10.1086/444507
5. Уразбахтина З.А., Туктарова Р.Р., Иванов В.Б., Сарманаев С.Х. Тактика неотложной помощи при ботулизме. *Клиническая медицина*. 2014;92(1):57-9 [Urazbakhitina ZA, Tuktarova RR, Ivanov VB, Sarmanayev SKh. The strategy of emergency aid to patients with botulism. *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(1):57-9 (in Russian)].
6. Costa AM, Silva JM, Belém F, et al. Foodborne botulism: a case report. *Porto Biomed J*. 2021;6(1):e115. DOI:10.1097/j.pbj.0000000000000115
7. Малов В.А., Малеев В.В., Покровский В.И. Ботулинотерапия и ятрогенный ботулизм: взгляд инфекциониста на проблему. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):55-61 [Malov VA, Maleev VV, Pokrovsky VI. Botulinum toxin therapy and iatrogenic botulism: view of an infectious disease specialist. *Infektsionnye bolezni*. 2019;17(4):55-61 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2019-4-55-61
8. Hooft N, Schmidt ES, Bremner RM. Achalasia in Pregnancy: Botulinum Toxin A Injection of Lower Esophageal Sphincter. *Case Rep Surg*. 2015;2015:328970. DOI:10.1155/2015/328970
9. Badell ML, Rimawi BH, Rao AK, et al. Botulism During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2017;66(Suppl. 1):S30-7. DOI:10.1093/cid/cix813
10. Кричевский Ю.А., Парафейник Г.М., Лившиц Л.А. Клиника и терапия ботулизма. *Врачебное дело*. 1966;11:97-9 [Krichevskii YuA, Parafeynik GM, Livshits LA. Clinical course and treatment of botulism. *Vrachebnoe delo*. 1966;11:97-9 (in Russian)].
11. Greub G. Infections and pregnancy: from a dream to a nightmare. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(9):1283-4. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03634.x
12. Lonati D, Schicchi A, Crevani M, et al. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. *Toxins (Basel)*. 2020;12(8):509. DOI:10.3390/toxins12080509
13. Brin MF, Kirby RS, Slavotinek A, et al. Pregnancy outcomes following exposure to onabotulinumtoxinA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(2):179-87. DOI:10.1002/pds.3920
14. Wong HT, Khalil M, Ahmed F. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine during pregnancy: a real world experience on 45 patients. *J Headache Pain*. 2020;21(1):129. DOI:10.1186/s10194-020-01196-1
15. Ерусланов Б.В., Светоч Э.А., Мицевич И.П., и др. Ботулизм: характеристика возбудителя и лабораторные методы его диагностики. *Бактериология*. 2018;3(4):47-59 [Eruslanov BV, Svetoch EA, Mitseovich IP, et al. Botulism: characterization of the pathogen and the laboratory diagnostic methods. *Bakteriologiya*. 2018;3(4):47-59 (in Russian)]. DOI:10.20953/2500-1027-2018-4-47-59
16. Adams DZ, King A, Kaide C. Cranial Neuropathies and Neuromuscular Weakness: A Case of Mistaken Identity. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2017;1(3):238-41. DOI:10.5811/cpcem.2017.4.33728
17. Harris RA, Anniballi F, Austin JW. Adult Intestinal Toxemia Botulism. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):81. DOI:10.3390/toxins12020081
18. Gu S, Jin R. Assembly and function of the botulinum neurotoxin progenitor complex. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;364:21-44. DOI:10.1007/978-3-642-33570-9_2
19. Magri K, Bresson V, Barbier C. Botulism and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(6):624-6. DOI:10.1016/s0368-2315(06)76453-5
20. Polo JM, Martin J, Berciano J. Botulism and pregnancy. *Lancet*. 1996;348(9021):195. DOI:10.1016/s0140-6736(05)66139-9
21. Morgan JC, Iyer SS, Moser ET, et al. Botulinum toxin A during pregnancy: a survey of treating physicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):117-9. DOI:10.1136/jnnp.2005.063792
22. Kroumpouzos G, Bercovitch L. Ethics of esthetic procedures in pregnancy. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(4):194-7. DOI:10.1016/j.ijwd.2018.10.003
23. Бондарев А.В., Лобанов А.В., Кузнецов В.И., и др. К вопросу о диагностике ботулизма. *Современные наукоемкие технологии*. 2009;9:81-2 [Bondarev AV, Lobanov AV, Kuznetsov VI, et al. On the diagnosis of botulism. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2009;9:81-2 (in Russian)].
24. Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Чернобровкина Т.Я., и др. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(4):253-9 [Nikiforov VV, Tomilin YuN, Chernobrovkina TYa, et al. The difficulties of early diagnosis and treatment of botulism. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2019;9(4):253-9 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259
25. Дамулин И.В. Синдром Гийена-Барре: клинические особенности, диагностика, прогноз. *Неврологический журнал*. 2013;18(6):4-8 [Damulin IV. Guillain-Barré syndrome: symptoms, diagnosis and prognosis. *Neurologicheskii zhurnal*. 2013;18(6):4-8 (in Russian)].
26. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-27. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00339-1
27. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, et al. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):837-44. DOI:10.1093/cid/cir074
28. Chen Y, Zhang J, Chu X, et al. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(4):363-70. DOI:10.1007/s10654-019-00596-1
29. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):939-50. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70215-1
30. Ziganshin RH, Kovalchuk SI, Azarkin IV. Peptidomic Workflow Applied to Cerebrospinal Fluid Analysis. *Methods Mol Biol*. 2019;2044:111-8. DOI:10.1007/978-1-4939-9706-0_7
31. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.И. Синдром Миллера-Фишера. Случай из практики. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2009;2(20):62-5 [Vilnits AA, Skripchenko NV, Ivanova MI. Miller Fisher Syndrome. A case from practice. *Neirokhirurgiya i neurologiya detskogo vozrasta*. 2009;2(20):62-5 (in Russian)].
32. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N; GBS Classification Group; GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes - new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol*. 2014;9:537-44. DOI:10.1038/nrneurol.2014.138
33. Кутепов Д.Е., Литвинов Н.И. Синдром Гийена-Барре. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(6):1027-34 [Kutepov DE, Litvinov NI. Guillain-Barré Syndrome. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2015;96(6):1027-34 (in Russian)]. DOI:10.17750/KMJ2015-1027
34. Casadevall A. Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 1996;2(3):200-8. DOI:10.3201/eid0203.960306



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.05.2021

Острый рассеянный энцефаломиелит и миелит на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническое наблюдение

Л.Т. Ахмеджанова✉, О.Н. Воскресенская, А.И. Исайкин, Е.В. Ермилова, Т.И. Насонова, П.А. Черноусов, В.В. Русин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) и острый поперечный миелит (ОПМ) – аутоиммунные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Представлены 2 клинических наблюдения ОРЭМ и ОПМ, развившихся после перенесенной острой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2). Дифференциальная диагностика проводилась с рассеянным склерозом, энцефалитом инфекционной природы, компрессионной миелопатией, заболеванием из спектра оптиконевромиелита. В обоих наблюдениях отмечено практически полное восстановление утраченных функций. Обсуждаются патогенетические механизмы развития ОРЭМ и ОПМ у пациентов с коронавирусной инфекцией. Возникновение дизиммунного поражения центральной нервной системы на фоне коронавирусной инфекции диктует необходимость мониторингирования клинической ситуации с участием невролога для своевременной диагностики и определения терапевтической тактики, что может уменьшить степень инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, острый рассеянный энцефаломиелит, острый поперечный миелит

Для цитирования: Ахмеджанова Л.Т., Воскресенская О.Н., Исайкин А.И., Ермилова Е.В., Насонова Т.И., Черноусов П.А., Русин В.В. Острый рассеянный энцефаломиелит и миелит на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(11):1375–1380. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201168

CASE REPORT

Acute disseminated encephalomyelitis and myelitis associated with new coronavirus infection COVID-19. Case report

Luiza T. Akhmedzhanova✉, Olga N. Voskresenskaia, Aleksei I. Isaikin, Elizaveta V. Ermilova, Tatiana I. Nasonova, Pavel A. Chernousov, Vladimir V. Rusin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Acute disseminated encephalomyelitis (AEM) and acute transverse myelitis (OPM) are autoimmune demyelinating diseases of the central nervous system. Two clinical observations of AEM and OPM developed after suffering acute coronavirus infection (SARS-CoV-2) are presented. Differential diagnosis was carried out with multiple sclerosis, encephalitis of an infectious nature, compressive myelopathy, and opticomyelitis. Both observations show an almost complete recovery of lost functions. The pathogenetic mechanisms of the development of AEM and OPM in patients with coronavirus infection are discussed. The onset of central nervous system dysimmune lesion in the context of coronavirus infection makes it necessary to monitor the clinical situation with the involvement of a neurologist for timely diagnosis and determination of therapeutic tactics that can reduce the degree of disability of patients.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, acute transverse myelitis, acute disseminated encephalomyelitis

For citation: Akhmedzhanova LT, Voskresenskaia ON, Isaikin AI, Ermilova EV, Nasonova TI, Chernousov PA, Rusin VV. Acute disseminated encephalomyelitis and myelitis associated with new coronavirus infection COVID-19. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1375–1380. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201168

Информация об авторах / Information about the authors

✉Ахмеджанова Луиза Талгатовна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(926)255-45-57, e-mail: luiziana78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7384-6715

Воскресенская Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-7330-633X

Исайкин Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-4950-144X

Ермилова Elizaveta Викторовна – соискатель ученой степени кандидата медицинский наук на каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0001-5008-1265

Насонова Татьяна Игоревна – аспирант каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, врач-невролог 3-го неврологического отделения Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. ORCID: 0000-0003-4971-9254

✉Luiza T. Akhmedzhanova. E-mail: luiziana78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7384-6715

Olga N. Voskresenskaia. ORCID: 0000-0002-7330-633X

Aleksei I. Isaikin. ORCID: 0000-0003-4950-144X

Elizaveta V. Ermilova. ORCID: 0001-5008-1265

Tatiana I. Nasonova. ORCID: 0000-0003-4971-9254

Введение

С самого начала пандемии инфекции SARS-CoV-2 стали появляться публикации о поражении при данном заболевании центральной нервной системы (ЦНС) [1–3]. Неврологические проявления наблюдаются у 13–40% госпитализированных пациентов, в том числе острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) и острый поперечный миелит (ОПМ) [4]. ОРЭМ – это острое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание ЦНС, которое чаще встречается в детском возрасте после перенесенных вирусных инфекций. Латентный период между инфекцией и первыми неврологическими симптомами составляет от 4 до 12 дней [5]. В начале заболевания часто выявляются лихорадка, общемозговые симптомы (головные боли, спутанность сознания), эпилептические припадки с последующим развитием очаговых симптомов в зависимости от локализации поражения [5, 6]. Так, Т. Parsons и соавт. описали случай ОРЭМ у женщины 51 года на фоне SARS-CoV-2, при этом в клинической картине наблюдались спутанность сознания, эпилептические приступы, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) – множественные очаги демиелинизации в белом веществе полушарий головного мозга (ГМ), накапливающие контрастное вещество. Лечение проводилось пульс-терапией метилпреднизолоном по 1000 мг в течение 5 дней с положительным эффектом [7]. На сегодняшний день описано 13 случаев ОРЭМ на фоне инфекции SARS-CoV-2 [4, 7–15].

ОПМ представляет собой острое монофазное аутоиммунное заболевание спинного мозга. Этиология ОПМ включает системные, рецидивирующие аутоиммунные заболевания ЦНС и инфекционные причины [5]. Когда этиологический фактор не удается установить, ОПМ называют идиопатическим. Однако есть данные о том, что от 30 до 60% случаев идиопатического ОПМ являются следствием некоторых предыдущих респираторных, желудочно-кишечных или системных заболеваний. На сегодняшний день описано 43 случая ОПМ, возникшего на фоне инфекции SARS-CoV-2 [16, 17]. Неврологические симптомы развивались в период от 10 дней до 6 нед от начала инфекции. В большинстве случаев пациенты с ОПМ получали пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг с положительным эффектом; в 2 случаях наблюдался летальный исход [16].

Приводим собственные клинические наблюдения пациентов с ОРЭМ и ОПМ, ассоциированными с COVID-19.

Клинический случай 1

Пациент А. 52 лет поступил в Клинику нервных болезней (КНБ) Сеченовского Университета 03.03.2021 с жалобами на эпизоды системного головокружения, неустойчивость при ходьбе, снижение зрения и слуха на левое ухо. Считает себя больным с 12 ноября 2020 г., когда после переохлаждения отметил повышение температуры тела до 39–40°C, сухой кашель, снижение слуха на левое ухо. Через 10 дней после самостоятельного лечения дома в связи с сохраняющейся гипертермией пациент госпитализиро-

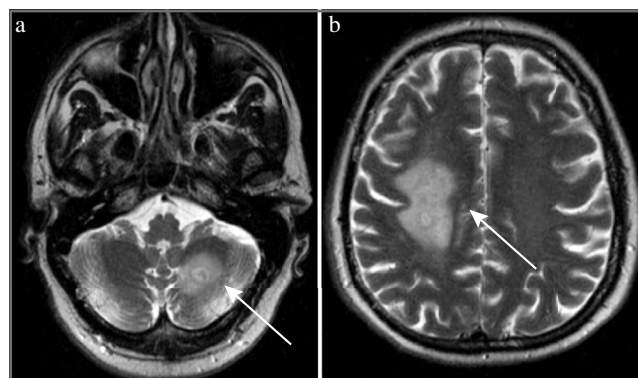


Рис. 1. МРТ головного мозга в Т2-взвешенном изображении пациента А. от 18.01.2021.

Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging (MRI), T2-weighted image of patient A. dated 18.01.2021.

ван в стационар, где подтвержден диагноз коронавирусной инфекции. После выписки из стационара 30.11.2020 пациент самостоятельно прекратил прием всех рекомендованных препаратов, включающих дексаметазон, и через 3 дня возникло ухудшение состояния в виде возбужденности, неадекватного поведения, нарушения сна и развития генерализованного судорожного приступа. Пациент повторно госпитализирован с подозрением на инсульт. По данным проведенной компьютерной томографии (КТ) ГМ от 08.12.2020 патологических изменений не выявлено. Через 4 дня после выписки из стационара пациент отметил слабость в ногах, эпизод системного головокружения, выраженную неустойчивость при стоянии и ходьбе, а также снижение зрения. Указанная симптоматика в течение 1 мес постепенно нарастала, после чего самостоятельно начала регрессировать. МРТ ГМ (без контрастирования) от 28.01.2021: признаки патологических изменений слева в полушарии мозжечка, в перивентрикулярной области правого полушария ГМ и семиовальных центрах с явлениями отека, слева у переднего рога (**рис. 1**).

Очаговые изменения в левом полушарии мозжечка (**см. рис. 1, а**) и правой перивентрикулярной области (**см. рис. 1, б**). Анамнез жизни: работник культуры, женат, детей нет. Хронические и перенесенные заболевания: детские инфекции. Вредных привычек нет. Наследственный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен. В соматическом статусе изменений не выявлено, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., пульс удовлетворительного наполнения, 68 в минуту. Дизурии нет, стул в норме.

В неврологическом статусе: мелкоамплитудный горизонтальный нистагм при отведении взгляда влево; снижение слуха на левое ухо; положительные рефлексы орального автоматизма, повышение сухожильных рефлексов с конечностей с акцентом слева, положительный рефлекс Бабинского с двух сторон, рефлекс Треннера слева. Интенционный тремор при выполнении левой пальце-носовой про-

Информация об авторах / Information about the authors

Черноусов Павел Андреевич – клинический ординатор каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0003-2143-1806

Русин Владимир Владимирович – врач-невролог 1-го неврологического отделения Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. ORCID: 0000-0001-9731-2622

Pavel A. Chernousov. ORCID: 0000-0003-2143-1806

Vladimir V. Rusin. ORCID: 0000-0001-9731-2622

бы. В пробе Ромберга отклоняется влево. Инвалидизация по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) – 3 балла.

Общие анализы крови, мочи – в пределах нормы. **Биохимический анализ крови:** повышение уровня холестерина (6,06 ммоль/л) и триглицеридов (2,63 ммоль/л), анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В, С отрицательные. **Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ):** белок – 0,36%, глюкоза – 48 мг%, цитоз – (62/3) 21 клетка в 1 мм³, микроскопия: лимфоциты – 57, нейтрофилы – 5, атипичные клетки не обнаружены. Выявлены олигоклональные антитела, 2-й тип синтеза. Анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР) на определение ДНК в ЦСЖ: герпес-вирус человека 1, 2 и 6-го типов, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, микобактерии туберкулеза, боррелиоз, токсоплазма, хламидии, листерии – не обнаружено.

МРТ ГМ от 10.03.2021 с контрастным усилением: на полученных изображениях определяются очаги слева в полушарии мозжечка, справа в перивентрикулярной области и семиовальных центрах с признаками отека, слева у переднего рога. После введения контрастного вещества определяется патологическое накопление в очаге левой гемисферы мозжечка, справа в перивентрикулярной области (**рис. 2**).

Консультация офтальмолога: Vis OD=1,0; Vis OS=1,0; поля зрения: OU-границы в пределах нормы. Движения глазных яблок в полном объеме, горизонтальный нистагм при взгляде влево. Глазное дно: OU диски зрительных нервов, бледно-розовый, границы четкие. OD – периферическая дегенерация сетчатки.

Вызванные потенциалы (ВП): зрительные ВП – в пределах нормы. Слуховые ВП: с левого уха – изменения по периферическому типу значительной степени; с правого уха – все показатели на верхней границе нормы.

Электроэнцефалография: диффузные легкие изменения электрической активности ГМ. Очагов эпилептической активности не выявлено.

Нейропсихологическое обследование: познавательная деятельность протекает в замедленном темпе, наблюдаются флуктуации внимания. Восприятие, праксис, речь, счет, память – без видимых отклонений. Умеренная недостаточность когнитивного контроля (импульсивность). Заключение: синдром легких нейрокогнитивных нарушений по подкорковому типу.

Принимая во внимание острое начало заболевания, предшествующую вирусную инфекцию, дебют с изменения поведения, генерализованный судорожный приступ, появление очаговой неврологической симптоматики с последующим самостоятельным частичным регрессом, данные МРТ ГМ в динамике, результаты исследования ЦСЖ с наличием 2-го типа синтеза олигоклональных антител, поставлен следующий диагноз: монофазный ОРЭМ. Пациенту назначена пульс-терапия с внутривенным введением метилпреднизолона по 1000 мг в течение 5 дней. По окончании курса лечения неврологическая симптоматика практически полностью регрессировала, на момент выписки сохранялась лишь небольшая неустойчивость при ходьбе, по шкале EDSS – 1 балл.

Клинический случай 2

Пациент Г. 63 лет поступил в КНБ с жалобами на неустойчивость при ходьбе, ощущение скованности в мышцах ног, умеренную мышечную слабость в ногах, императивные позывы на мочеиспускание, онемение тела от уровня сосковой линии и ниже.

Из анамнеза известно, что в апреле 2020 г. появились жалобы на повышение температуры тела, озноб, сухой ка-

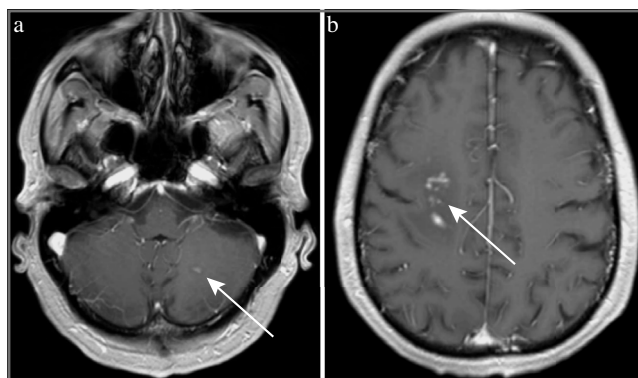


Рис. 2. МРТ в T1-взвешенном изображении пациента А от 10.03.2021. Патологическое накопление контрастного вещества в левой гемисфере мозжечка (a) и в перивентрикулярной области справа (b).

Fig. 2. T1-weighted MRI of patient A, dated 10.03.2021. Pathological accumulation of contrast in the left cerebellar hemisphere (a) and periventricular region on the right (b).

шель с трудноотделяемой мокротой. Обратился в поликлинику по месту жительства, лечился амбулаторно без эффекта. Появилась небольшая мышечная слабость в ногах, пациенту стало тяжело подниматься по лестнице. Выполнена КТ органов грудной клетки 15.04.2020: вирусная пневмония КТ-2. Мазок на COVID-19 от 16.04.2020 положительный.

Пациент госпитализирован в инфекционное отделение. Нарастала мышечная слабость в ногах, появились онемение тела от уровня сосковой линии и ниже, нарушение функции тазовых органов по типу острой задержки мочи. **МРТ ГМ с внутривенным контрастированием от 27.04.2020:** МР-картина очаговых изменений вещества ГМ сосудистого характера. **МРТ шейного отдела позвоночника с внутривенным контрастированием от 04.05.2020:** МР-картина шейной миелопатии на уровне C_{II}–C_{III}. По данным медицинской документации, через 15 дней от начала заболевания отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, парезов в ногах, острой задержки мочеиспускания. В соматическом статусе: артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., пульс удовлетворительного наполнения, 70 в минуту. В неврологическом статусе: тетрапарез, более выраженный в ногах. Повышение мышечного тонуса и рефлексов, положительные рефлексы Тремнера слева и Бабинского с двух сторон. Спинально-проводниковый тип чувствительных расстройств с уровня грудины. Тазовые нарушения в виде задержки мочеиспускания, по поводу чего установлена цистостома, оценка по шкале EDSS – 6,0 балла.

КТ органов грудной клетки от 07.05.2020: вирусная пневмония КТ-4. **МРТ шейного и грудного отделов позвоночника с внутривенным контрастированием от 08.05.2020:** МР-картина поражения спинного мозга на шейном (C_{II}–C_{III}) и грудном (Th_{III}–Th_V) уровнях в виде очагов демиелинизирующего характера (**рис. 3**).

Общие анализы крови, мочи, биохимия крови – в пределах нормы, анализы крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В, С отрицательные. Анализ ЦСЖ от 06.05.2020: белок – 0,46 г/л (0,22–0,33), глюкоза – 3,75 ммоль/л (2,8–3,9), цитоз – 2 клетки (0–5).

После проведения пульс-терапии глюкокортикостероидами – ГКС (Солу-Медрол 1,0 г в течение 5 дней) отме-

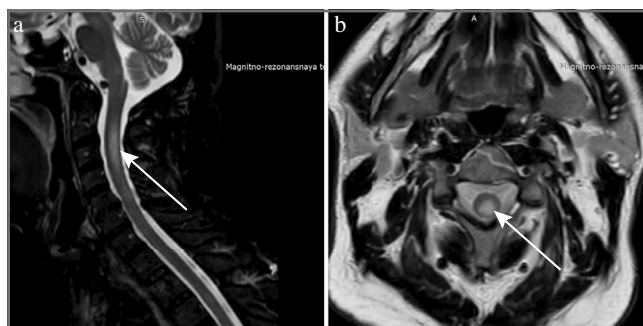


Рис. 3. МРТ шейного отдела спинного мозга в T2-взвешенном изображении пациента Г. от 08.05.2021. Очаговые изменения МР-сигнала в CII–CIII сегментах: а – сагиттальный срез; б – аксиальный срез.

Fig. 3. T1-weighted MRI of the cervical spinal cord in patient G. dated 08.05.2021. Focal changes in the MR signal in CII – CIII segments: a – sagittal section; b – axial section.

чалась положительная динамика в виде увеличения силы в конечностях. Лечение продолжено внутривенным введением иммуноглобулина G – IgG (Октагам в курсовой дозе 160 г), на фоне которого отмечалась выраженная положительная динамика в виде полного восстановления поверхностной чувствительности, мышечной силы, нормализации функции тазовых органов.

Учитывая острое развитие заболевания у пациента на фоне инфекции COVID-19, наличие клинической симптоматики в виде спастического тетрапареза, более выраженного в ногах, спинально-проводниковый тип чувствительных расстройств, нарушение функции тазовых органов, положительный ответ на терапию ГКС и внутривенный Ig, установлен диагноз: ОПМ на фоне инфекции COVID-19. Пациент выписан из стационара с положительной динамикой.

В связи с сохраняющейся неустойчивостью при ходьбе, скованностью мышц нижних конечностей пациент в мае 2021 г. обратился в КНБ. В неврологическом статусе сохранялись повышение мышечного тонуса по спастическому типу в нижних конечностях, оживление сухожильных рефлексов, положительные симптомы Тренера и Бабинского с двух сторон, умеренные проявления сенситивной атаксии, периодические императивные позывы к мочеиспусканию, EDSS – 3 балла. По результатам МРТ шейного и грудного отделов позвоночника с контрастным усилением патологических изменений не выявлено. Пациенту проведен курс симптоматической и реабилитационной терапии.

Обсуждение

Приведенные клинические случаи демонстрируют варианты аутоиммунного поражения ЦНС в виде ОРЭМ и ОПМ у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Неврологические осложнения SARS-CoV-2 имеют сходство с теми, которые описаны во время других эпидемий коронавируса, в частности при тяжелом остром респираторном синдроме в 2003 г. и ближневосточном остром респираторном синдроме в 2012 г. [2, 18, 19].

Анализ описанных случаев ОРЭМ на фоне SARS-CoV-2 и представленное наблюдение 1 позволяют выделить общие клинические симптомы заболевания: острое начало, спутанность сознания, судорожный приступ в дебюте, развитие очаговой неврологической симптоматики, свидетельствующей о вовлечении в патологический процесс различных отделов ЦНС. Нарушения сознания от спутанности и делирия до комы наблюдались практически во всех случаях [7, 11, 13].

В представленном нами клиническом случае доминировала мозжечковая атаксия, у других пациентов с ОРЭМ на фоне SARS-CoV-2 описаны зрительные нарушения, а при поражении спинного мозга – проводниковые двигательные и чувствительные расстройства, нарушения мочеиспускания. Особенностью нашего случая является отсутствие поражения у пациента спинного мозга, что может наблюдаться при этом заболевании. Основанием для постановки диагноза служит характерная МР-картина ГМ: множественные крупные сливные асимметричные очаги, вовлекающие субкортикальное и центральное белое вещество, полушария мозжечка, а также ствол мозга и спинной мозг. Мозолистое тело, в отличие от рассеянного склероза (РС), не вовлекается [5]. Важным отличием ОРЭМ от РС также является полное или почти полное разрешение очагов на фоне иммуносупрессивной терапии. Все описанные пациенты получали пульс-терапию ГКС, отдельные пациенты – с последующим введением IgG внутривенно. В большинстве случаев отмечен несомненный положительный эффект; однако в 2 случаях эффект был минимальный [7–14]. Классический вариант ОРЭМ имеет монофазное течение, в то же время в 10–31% случаев возможны рецидивы заболевания [6]. В таком случае требуется проведение дифференциального диагноза с РС.

Наиболее вероятным механизмом поражения нервной системы при ОРЭМ на фоне SARS-CoV-2 является цитокиновый шторм – каскад аутоиммунных реакций, в результате которых в кровь поступает большое количество провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли α , разрушающих гематоэнцефалический барьер. В генезе развития судорожных приступов также большая роль отводится индукции цитокинов, нейротоксичности, активации рецепторов глутаматергической трансмиссии, гипокальциемии, гипоксемии. Участие аутоиммунных механизмов в демиелинизации белого вещества ГМ предполагается и при воздействии коронавируса на нейроглию. Главным образом это касается случаев отсутствия плеоцитоза в ЦСЖ. Апоптоз, гибель олигодендроцитов, активация провоспалительных цитокинов (интерферона γ , ИЛ-1, 6, 12, трансформирующего фактора роста β) способствуют развитию иммуноопосредованного поражения определенных, наиболее подверженных эксайтотоксичности церебральных структур, что морфологически проявляется в виде лейкоэнцефалита [20, 21].

Во всех описанных случаях ОПМ, как и у нашего пациента, клиническая картина представлена спастическим тетрапарезом или нижним парапарезом, нарушением чувствительности по проводниковому типу, синдромом сенситивной атаксии, нарушением функции тазовых органов [22–29]. Время от момента положительной ПЦР-диагностики SARS-CoV-2 до возникновения очаговых неврологических симптомов, подозрительных на ОПМ, составило в среднем 7–10 дней, что наблюдалось и в нашем случае. D. Sarm и соавт. описали случай ОПМ у пациентки 28 лет на фоне инфекции SARS-CoV-2, который дебютировал с острой лямбодинамией с последующим присоединением в течение 4–5 дней типичного симптомокомплекса ОПМ [22]. Во всех случаях диагноз подтвержден МРТ спинного мозга; в 30% случаев отмечалось поражение менее 3 сегментов спинного мозга, а в 70% случаев – картина продольно-распространенного миелита с поражением 4 и более сегментов спинного мозга [16]. В нашем случае отмечалось множественное поражение спинного мозга на шейном и грудном уровнях с вовлечением 2–3 сегментов спинного мозга. Диагноз

ОПМ после исключения вторичных причин требует незамедлительного назначения иммуномодулирующей терапии: пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг в течение 5–7 дней. При недостаточном эффекте показано введение IgG внутривенно в дозе 2 г/кг массы тела, что проведено у нашего пациента с положительным эффектом. В отличие от ОРЭМ, при ОПМ положительный эффект на фоне ГКС отмечается в меньшем числе случаев, и у пациентов может сохраняться стойкий резидуальный дефект. Н. Valiuddin и соавт. описали случай ОПМ, в котором не наблюдалось положительного эффекта на фоне иммуносупрессивной терапии, что, возможно, было связано с сопутствующей аксональной полиневропатией [24].

Описанные случаи ОПМ после перенесенной коронавирусной инфекции демонстрируют возможность SARS-CoV-2 играть иницирующую роль в возникновении дизиммунного поражения спинного мозга. Однако описанные пациенты с латентным периодом от 15 ч до 5 дней, что указывает на вероятное прямое нейротропное действие вируса на спинной мозг. В литературе продемонстрированы 2 случая с положительным ПЦР-тестом в ЦСЖ у пациентов с неврологической симптоматикой [30]. Для полного понимания данного механизма необходимы масштабные исследования по обнаружению РНК вируса SARS-CoV-2 в ЦСЖ, убедительно доказывающие, что вирус может непосредственно проникать в нервную систему и вызывать повреждение. Поэтому патогенез развития ОПМ, ассоциированного с SARS-CoV-2 (прямая инвазия вируса в ЦНС или аутоиммунный ответ) требует дальнейшего изучения. Нами описаны случаи pontine myelolysis, развившегося на фоне гипонатриемии и гипокалиемии в период заболевания острой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) [31].

Заключение

С учетом продолжающейся пандемии описанный в литературе широкий спектр неврологических расстройств при коронавирусной инфекции, по-видимому, будет пополняться новыми клиническими формами поражения как ЦНС, так и периферической нервной системы. На сегодняшний день понятно, что у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, особенно с тяжелым течением заболевания, возможно развитие аутоиммунных неврологических осложнений. Настороженность в данном отношении всего медицинского персонала приведет к их ранней диагностике, позволит в короткие сроки провести необходимое обследование и начать патогенетическое лечение, что в свою очередь приведет к снижению инвалидизации и более быстрому возвращению пациентов к привычному образу жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that no conflict of interest exists.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Funding source. The investigation has not been sponsored.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Author contribution. All the authors participated in writing the manuscript. The final version of manuscript has been approved by all the authors.

Список сокращений

ВП – вызванный потенциал
ГКС – глюкокортикостероиды
ГМ – головной мозг
ИЛ – интерлейкин
КНБ – Клиника нервных болезней
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОПМ – острый поперечный миелит

ОРЭМ – острый рассеянный энцефаломиелит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РС – рассеянный склероз
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
EDSS – EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации
IgG – иммуноглобулин G

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Divani AA, Andalib S, Biller J, et al. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(12):1-20. DOI:10.1007/s11910-020-01079-7
- Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020;143:3104-20. DOI:10.1093/brain/awaa240
- Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:875-82. DOI:10.1016/S2215-0366(20)30287-X
- Mauray A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, et al. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(1-2):51-64. DOI:10.1016/j.neurol.2020.10.001
- Неврология (национальное руководство). Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. 2018. М.: ГЭОТАР-Медиа. Т. 1. С. 478-83, 489-95. [Neurology (national guide). Ed. EI Gusev, AN Kononov, VI Skvortsova. 2018. Moscow: GEOTAR-Media. Vol. 1. P. 478-83, 489-95 (in Russian)].
- Koelman DLH, Chahin S, Mar SS, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: a retrospective, multicenter US study. *Neurology*. 2016;86(22):2085-93. DOI:10.1212/WNL.0000000000002723
- Parsons T, Banks S, Bae C, et al. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol*. 2020. DOI:10.1007/s00415-020-09951-9
- Lopes CCB, Brucki SMD, Passos Neto CEB, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in COVID-19: presentation of two cases and review of the literature. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(12):805-10. DOI:10.1590/0004-282X20200186
- McCuddy M, Kelkar P, Zhao Y, Wicklund D. Acute Demyelinating Encephalomyelitis (ADEM) in COVID-19 Infection: A Case Series. *Neurol India*. 2020;68(5):1192-5. DOI:10.4103/0028-3886.299174
- Otluglu GD, Yener U, Demir MK, Yilmaz B. Encephalomyelitis associated with COVID-19 infection: Case report. *Br J Neurosurg*. 2020;1-3. DOI:10.1080/02688697.2020.1787342
- Novi G, Rossi T, Pedemonte E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e797. DOI:10.1212/NXI.0000000000000797

12. Utukuri PS, Bautista A, Lignelli A, Moonis G. Possible acute disseminated encephalomyelitis related to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(9):E82-3. DOI:10.3174/ajnr.A6714
13. Langley L, Zeicu C, Whittton L, Pauls M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13(12):e239597. DOI:10.1136/bcr-2020-239597
14. Hussein O, Abd Elazim A, Torbey MT. COVID-19 systemic infection exacerbates pre-existing acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neuroimmunol.* 2020;349:577405. DOI:10.1016/j.jneuroim.2020.577405
15. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) like pathology. *Acta Neuropathologica.* 2020;140:1-6. DOI:10.1007/s00401-020-02166
16. Román GS, Gracia F, Torres A, et al. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). *Front Immunol.* 2021;12:653786. DOI:10.3389/fimmu.2021.653786
17. Águila-Gordo D, Manuel Flores-Barragán J, Ferragut-Lloret F, et al. Acute myelitis and SARS-CoV-2 infection. A new etiology of myelitis? *J Clin Neurosci.* 2020;80:280-1. DOI:10.1016/j.jocn.2020.07.074
18. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol.* 2020;77:1018-27. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.2965
19. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci.* 2020;7:13-6. DOI:10.1016/j.jocn.2020.04.124
20. Бойко А.Н., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н. Поражение нервной системы при инфекции COVID-19 с акцентом на ведение пациентов с рассеянным склерозом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12 (Прил. 1):44-7 [Boyko AN, Sivertseva SA, Spirin NN. Nervous system damage in COVID-19 with an emphasis on the management of patients with multiple sclerosis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(Suppl. 1):44-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-1S-44-47
21. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика.* 2020;11(2):60-80 [Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushchev VP. The Nervous System Damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):60-80 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinpract34851
22. Sarma D, Bilello LA. A case report of acute transverse myelitis following novel coronavirus infection. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020;4:321-3. DOI:10.5811/cpcem.2020.5.47937
23. Advani S, Zali A, Ommi D, et al. Transverse myelitis in COVID-19 patients: Report of two cases. *Res Square.* 2020. Preprint. DOI:10.21203/rs.3.rs-107744/v1
24. Valiuddin H, Skwirsk B, Paz-Arabo P. Acute transverse myelitis associated with SARS-CoV-2: A case report. *Brain Behav Immun Health.* 2020;5:100091. DOI:10.1016/j.bbih.2020.100091
25. Zachariadis A, Tulbu A, Strambo D, et al. Transverse myelitis related to COVID-19 infection. *J Neurol.* 2020;267:3459-61. DOI:10.1007/s00415-020-09997-9
26. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Spinal cord involvement in COVID-19: A review. *J Spinal Cord Med.* 2021;1-15. DOI:10.1080/10790268.2021.1888022
27. AlKetbi R, AlNuaimi D, AlMulla M, et al. Acute myelitis as a neurological complication of COVID-19: A case report and MRI findings. *Radiol Case Rep.* 2020;15:1591-5. DOI:10.1016/j.radcr.2020.06.001
28. Chakraborty U, Chandra A, Ray AK, Biswas P. COVID-19-associated acute transverse myelitis: A rare entity. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e238668. DOI:10.1136/bcr-2020-238668
29. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *J Neurol.* 2020;267(8):2196-7. DOI:10.1007/s00415-020-09934-w
30. Luis MB, Liguori NF, López PA, Alonso R. SARS-CoV-2 RNA detection in cerebrospinal fluid: Presentation of two cases and review of literature. *Brain Behav Immun Health.* 2021;15:100282. DOI:10.1016/j.bbih.2021.100282
31. Воскресенская О.Н., Коваленко А.А., Надбитова Е.Б., и др. Центральный pontинный миелинолиз на фоне инфекции SARS-CoV-2 (клинические наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):91-6 [Voskresenskaya ON, Kovalenko AA, Nadbitova EB, et al. Central pontine myelinolysis in the presence of SARS-CoV-2 infection (clinical observations). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):91-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-2-91-96

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Инциденталомы надпочечника. Часть 2. Современные представления о компьютерно-томографической семиотике инциденталомы надпочечника: алгоритм дифференциальной диагностики

С.А. Бурякина^{✉1}, Н.В. Тарбаева¹, Н.Н. Волеводз¹, Г.Г. Кармазановский², Л.Д. Ковалевич¹, М.В. Шестакова¹, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Сталкиваясь со случайно выявленным образованием надпочечника (инциденталомой) при рутинном компьютерно-томографическом исследовании, врач-рентгенолог должен грамотно интерпретировать выявленные изменения. Наиболее часто встречается аденома с высоким содержанием жировой ткани, однако аденома с низким содержанием жира, феохромоцитома, аденокарцинома, метастазы и другие реже встречающиеся заболевания надпочечника также требуют детальных знаний их компьютерно-томографической семиотики. В статье рассматриваются критерии дифференциальной диагностики инциденталомы надпочечников, на основании которых предложен алгоритм дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся заболеваний надпочечника.

Ключевые слова: инциденталомы, надпочечник, компьютерная томография, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Бурякина С.А., Тарбаева Н.В., Волеводз Н.Н., Кармазановский Г.Г., Ковалевич Л.Д., Шестакова М.В., Дедов И.И. Инциденталомы надпочечника. Часть 2. Современные представления о компьютерно-томографической семиотике инциденталомы надпочечника: алгоритм дифференциальной диагностики. Терапевтический архив. 2021;93(11):1381–1388. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201169

REVIEW

Adrenal incidentaloma. Part 2. Modern concepts of computed tomography semiotics of adrenal gland incidentalomas: algorithm of differential diagnosis

Svetlana A. Buryakina^{✉1}, Natalia V. Tarbaeva¹, Natalia N. Volevodz¹, Grigori G. Karmazanovsky², Liliia D. Kovalevich¹, Marina V. Shestakova¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

While accidentally detecting an adrenal gland lesion (incidentaloma) during a routine computed tomography (CT) scan, the radiologist should correctly interpret revealed changes. The most common lesion is adenoma with high lipid content, but a lipid poor adenoma, pheochromocytoma, adrenocortical cancer, metastasis and other less common adrenal diseases are also worth of attention and require detailed knowledge of their CT semiotics. The article presents criteria of differential diagnosis of the adrenal incidentalomas on the basis of which an algorithm of differential diagnosis was proposed for the most common adrenal lesions.

Keywords: incidentaloma, adrenal gland, computed tomography, differential diagnosis

For citation: Buryakina SA, Tarbaeva NV, Volevodz NN, Karmazanovsky GG, Kovalevich LD, Shestakova MV, Dedov II. Adrenal incidentaloma. Part 2. Modern concepts of computed tomography semiotics of adrenal gland incidentalomas: algorithm of differential diagnosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1381–1388. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201169

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бурякина Светлана Алексеевна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Тел.: +7(499)236-90-80; e-mail: sburyakina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9065-7791

Тарбаева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, зав. отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0001-7965-9454

Волеводз Наталья Никитична – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной и консультативно-диагностической работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6470-6318

Кармазановский Григорий Григорьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-9357-0998

Ковалевич Лилия Дмитриевна – врач-рентгенолог лечебно-реабилитационного отдела ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-8958-8223

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой диабетологии и диетологии, зам. дир. – дир. Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5057-127X

Дедов Иван Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., президент ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8175-7886

[✉]Svetlana A. Buryakina. E-mail: sburyakina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9065-7791

Natalia V. Tarbaeva. ORCID: 0001-7965-9454

Natalia N. Volevodz. ORCID: 0000-0001-6470-6318

Grigori G. Karmazanovsky. ORCID: 0000-0002-9357-0998

Liliia D. Kovalevich. ORCID: 0000-0001-8958-8223

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Ivan I. Dedov. ORCID: 0000-0002-8175-7886

Введение

Инциденталомы надпочечников объединяют гетерогенную группу образований, являющихся «случайной находкой» у пациентов, которым проводилось исследование не по поводу болезни данного органа, и обладающих разными компьютерно-томографическими (КТ) признаками. Ключевая задача врача-рентгенолога – дифференцировать злокачественное и доброкачественное образование надпочечников. При впервые выявленном по данным КТ-исследования объемном образовании надпочечника целесообразно проведение внутривенного болюсного контрастного усиления для получения детальной характеристики образования. Эта процедура сокращает необходимость повторного вызова пациента на дообследование [1]. В то же время при оценке образования необходимо учитывать КТ-признаки, а также возраст и клинические данные пациента. Такие образования надпочечника, как аденома с высоким содержанием жира, киста, феохромоцитома, имеют патогномоничные признаки, которые позволяют установить диагноз с высокой точностью.

Аденома – доброкачественное образование надпочечника, она составляет около 80% всех образований надпочечников. На КТ-изображениях аденомы обычно представляют собой образования с четкими ровными контурами овальной формы, однородной структуры, размером, как правило, менее 3 см. При динамическом наблюдении размер аденом не меняется или медленно увеличивается в пределах нескольких миллиметров в год (рис. 1) [2].

В зависимости от количества внутриклеточных жировых включений различают аденомы с высоким (80%) и низким (20%) содержанием жира, что проявляется характерной КТ-картиной. Так, аденомы с высоким содержанием жира представлены на нативных изображениях образованиями плотностью до 10 ед. Н.

Большой размер, обызвествления в структуре, кровоизлияния или появление жидкостных включений являются редкими КТ-признаками, однако также могут быть выявлены в аденомах [3].

Все аденомы имеют патогномоничное накопление контрастного препарата с быстрым «вымыванием» его после внутривенного болюсного контрастирования, что позволяет дифференцировать аденомы с другими заболеваниями надпочечника, например злокачественными новообразованиями и феохромоцитомами.

Для оценки характера контрастирования в большинстве случаев проводится четырехфазное КТ-сканирование с болюсным введением неионного йодсодержащего контрастного препарата со скоростью введения 2–4 мл/с, дозой контрастного вещества с концентрацией 300–350 мг йода/мл (60–76%) не менее 1 мл/кг массы тела пациента (лучше – 100–140 мл). Исследование проводят в нативную, артериальную (18–25 с после начала введения болюса контрастного препарата или 10 с после достижения пика 100–150 ед. Н на болюс-трекере), венозную (55–65 с от начала введения болюса) и отсроченную (15 мин после введения контрастного препарата) фазы. Для аденом максимальное накопление контрастного препарата в большинстве наблюдений определяется в венозную фазу.

Измерение плотности образования (НУ) во все фазы исследования и расчет абсолютного (APW) и относительного (RPW) процента вымывания контрастного вещества производятся по следующим формулам:

$$APW = (HU \text{ 60 с} - HU \text{ 10 мин}) / (HU \text{ 60 с} - HU \text{ без контраста}) \times 100\%;$$

$$RPW = (HU \text{ 60 с} - HU \text{ 10 мин}) / HU \text{ 60 с} \times 100\%.$$

Если APW более 60% (чувствительность и специфичность 88 и 96% соответственно) и RPW превышает 40% (чувствительность и специфичность 83 и 95% соответственно), объемное образование рассматривается как доброкачественное [2, 4–6].

Если APW менее 60% и RPW ниже 40%, то это признак, позволяющий подозревать наличие злокачественной природы образования надпочечника [1, 4–6].

По данным отечественных и зарубежных авторов, выявлено, что размер образования 4 см является пограничным и вызывает подозрение на злокачественную природу образования, ввиду чего требуется дальнейшее дообследование [1, 7–9].

Миелолипома представляет собой доброкачественную опухоль надпочечника, состоящую из макроструктурных жировых включений и гемопозитической ткани. Размер образований обычно от нескольких миллиметров до 4 см с четкими ровными контурами, неоднородной структуры. Для миелолипомы характерно наличие тонкой псевдокапсулы, возможны обызвествления, обусловленные последствиями кровоизлияний (обнаруживаются в 27% случаев) [10, 11].

Наличие макроструктурного жира (плотность от -30 до -100 ед. Н) является ключевым признаком в диагностике данного образования [12]. При этом количество жировой и гемопозитической ткани вариabельно (рис. 2). При КТ-диагностике возможна установка ложноположительного диагноза, так как в редких случаях аденома, аденокортикальный рак (АКР) и феохромоцитома могут содержать включения макроструктурного жира [13]. Установка ложноотрицательного диагноза возможна при незначительном количестве жира и преобладании гемопозитической ткани в опухоли. Кроме того, подобную структуру может иметь и липосаркома, поэтому в случае быстрого увеличения размеров и изменения структуры образования при динамическом КТ-исследовании, а также появлении признаков инвазивного роста необходимо заподозрить данное заболевание и выполнить пункционную биопсию с дальнейшим морфологическим исследованием [11].

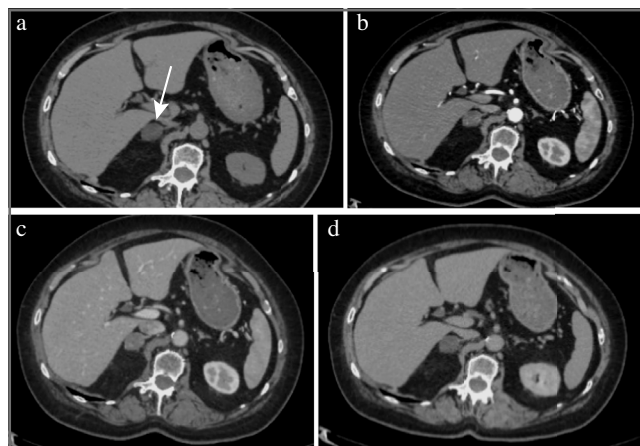


Рис. 1. Аденома надпочечника с низким содержанием жира (стрелка). МСКТ, аксиальная проекция:

a – нативная фаза; **b** – артериальная фаза; **c** – венозная фаза; **d** – отсроченная фаза.

Примечание. МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Fig. 1. Lipid-poor adrenal adenoma (arrow). MSCT, axial projection: **a** – native phase; **b** – arterial phase; **c** – venous phase; **d** – delayed phase.

Также миелолипомы, как и образования надпочечника другой этиологии, могут сочетаться с наличием в надпочечнике других образований, например аденомой, АКР с формированием коллизионной (от лат. *collisio* – столкновение) опухоли, что также может вызвать затруднения при установке верного диагноза.

При наличии только макроструктурного жира в образовании, ограниченном тонкой капсулой, следует заподозрить липому.

Кровоизлияние в надпочечник (гематома). Острое или подострое кровоизлияние характеризуется наличием высокой плотности (60–90 ед. Н) округлого или овального образования разного размера, не накапливающего контрастный препарат. Наиболее часто встречается у новорожденных. При динамическом наблюдении размер данного образования уменьшается, а плотность снижается, что обусловлено лизированием гематомы. Через год данное образование может обызвестляться. Для хронической гематомы характерно наличие жидкостного образования с тонкой псевдокапсулой по периферии и кальцинатами в структуре. Двустороннее расположение гематом чаще определяется при системных патологических процессах (шок, сепсис), в то время как одностороннее кровоизлияние чаще является следствием тупой травмы. При этом чаще кровоизлияние при травме обнаруживают в правом надпочечнике, что связано со сдавлением его между печенью и правой почкой.

Феохромоцитома – опухоль, происходящая из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, и примерно в 90% случаев она секретирует катехоламины, что сопровождается повышенным уровнем метанефринов (метаболитов катехоламинов) в сыворотке крови и моче. Феохромоцитомы вненадпочечниковой локализации называются параганглиомами. КТ-картина феохромоцитомы имеет разные признаки. Размер может варьировать от 1,2 до 15 см, в среднем около 5 см. Небольшие образования чаще однородны, в то время как более крупные обычно неоднородны с участками жидкостной плотности (зонами некроза), зонами кровоизлияний, внутренними перегородками, а также обызвествлениями. Большинство опухолей интенсивно накапливает контрастный препарат в артериальную фазу с последующим умеренным его вымыванием к отсроченной фазе. Контуры образования, как правило, четкие, ровные за счет наличия капсулы (рис. 3). В редких случаях феохромоцитомы могут в структуре иметь включения макроструктурного жира, что также характерно и для миелолипом [14].

Следует отметить, что, несмотря на то, что выраженное вымывание контрастного препарата для феохромоцитомы нехарактерно, в редких случаях они могут иметь характеристики вымывания, аналогичные аденомам (APW более 60% и RPW более 40%), что затрудняет установку диагноза [14, 15].

Адренокортикальный рак является наиболее частой первичной злокачественной опухолью, исходящей из коркового слоя надпочечника, и составляет менее 5% всех инциденталом [1]. Как правило, АКР представляет собой крупное образование (от 2 до 40 см, в среднем 11–12 см) с неровными нечеткими контурами, повышенной плотности (более 10 ед. Н). При болюсном контрастном усилении образование умеренно неоднородно накапливает контрастный препарат со слабым его вымыванием в отсроченную фазу. Для данного образования характерны зоны некроза и кровоизлияний, а также кальцинаты, которые встречаются в 30% случаев [16]. При контрастировании возможно обнаружение тонкого капсулоподобного ободка контрастиро-



Рис. 2. Миелолипома правого надпочечника, окруженная тонкой псевдокапсулой (стрелка). МСКТ, аксиальная проекция, нативная фаза.

Fig. 2. Right adrenal myelolipoma surrounded by a thin pseudocapsule (arrow). MSCT, axial projection, native phase.

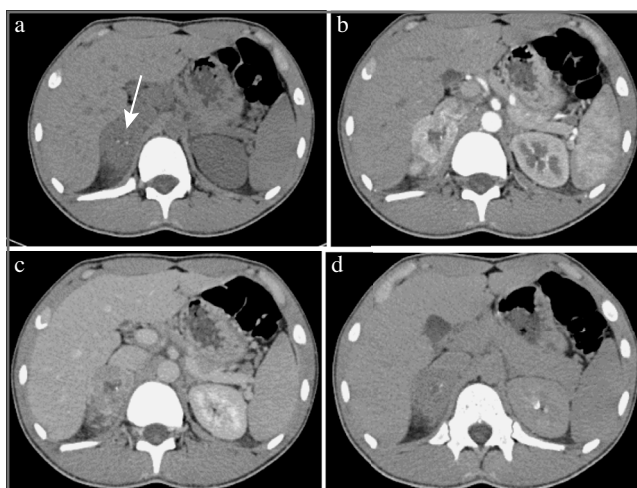


Рис. 3. Феохромоцитома правого надпочечника (стрелка).

МСКТ, аксиальная проекция: а – нативная фаза; б – артериальная фаза; в – венозная фаза; д – отсроченная фаза.

Fig. 3. Pheochromocytoma in the right adrenal gland (arrow). MSCT, axial projection: a – native phase; b – arterial phase; c – venous phase; d – delayed phase.

вания (рис. 4) [17]. Необходимо учитывать, что АКР также может быть выявлен в структуре таких доброкачественных образований, как аденомы (в структуре коллизионной опухоли); рис. 5.

Для АКР характерны признаки злокачественности: инвазивный рост с вовлечением окружающих структур и органов или метастазы. Вовлечение почечной вены (9–19% наблюдений) чаще встречается при опухоли правого надпочечника и проявляется распространением опухоли в просвете данной вены, далее в нижней полой вене до правого предсердия [16, 18].

Метастазы являются наиболее частым злокачественным образованием, выявляемым в надпочечниках. КТ-картина метастатического поражения сходна с таковой при АКР. Для метастазов характерны нечетко очерченные контуры, высокая плотность образования (более 15 ед. Н), неоднородность структуры, а также слабое вымывание контрастного препарата при болюсном контрастном усилении. Однако небольшие по размеру метастазы могут быть однородными, в то время как атипичные аденомы, наоборот, мо-

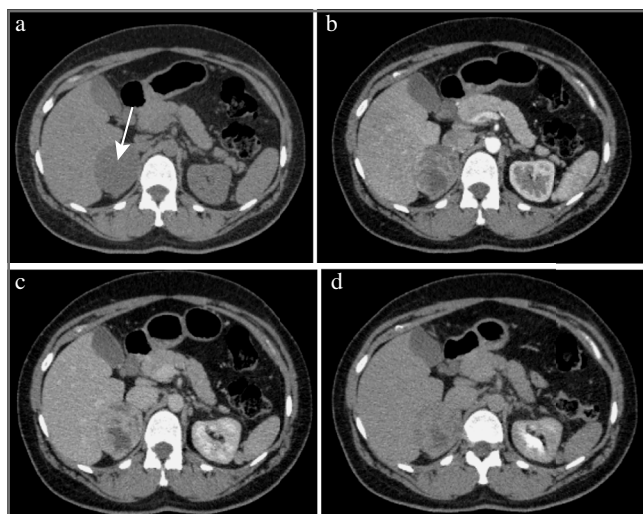


Рис. 4. Рак правого надпочечника. МСКТ, аксиальная проекция: *a* – нативная фаза; *b* – артериальная фаза; *c* – венозная фаза; *d* – отсроченная фаза. В теле правого надпочечника определяется округлой формы образование (стрелка) с четкими ровными контурами, неоднородной структуры, неравномерно накапливающее контрастный препарат.

Fig. 4. Right adrenal cancer. MSCT, axial projection: *a* – native phase; *b* – arterial phase; *c* – venous phase; *d* – delayed phase. In the right adrenal gland, an inhomogeneous rounded mass (arrow) with smooth and well-delineated margins and uneven accumulation of contrast, is identified.

гут быть неоднородными. Двустороннее поражение надпочечников более характерно для метастазов, чем для аденом (50% против 10–20%) [1]. Кроме того, в отличие от аденом, метастазы значительно быстрее растут при динамическом КТ-контроле через 6 мес. Гиперконтрастные метастазы (например, рака почки) следует дифференцировать с феохромоцитомой, в подобных ситуациях важен сбор анамнеза пациента.

Нейробластома – злокачественная опухоль, возникающая при нарушении эмбриональной закладки симпатической нервной системы. Наиболее часто встречается в детском возрасте [19].

Нейробластомы представляют собой крупные образования неоднородной структуры. КТ-картина сходна с АКР и лимфомой. Для нейробластомы характерен выраженный инвазивный рост. Наиболее часто метастазы этой опухоли обнаруживают в печени и костях.

Ганглионеврома является редкой доброкачественной, медленно растущей опухолью, исходящей из клеток нервного ганглия симпатической нервной системы, и гистологически состоит из шванновских клеток, ганглионарных клеток и фиброзной стромы. В большинстве случаев ганглионевромы расположены в заднем средостении и забрюшинном пространстве, реже – в мозговом веществе надпочечника [20–22]. На КТ-изображениях они выглядят как четко очерченные опухоли овальной формы, с ровными или дольчатыми контурами, низкой плотности, однородной или слабо неоднородной структуры. На нативных КТ-изображениях плотность составляет около 40 ед. Н. При болюсном контрастном усилении плотность повышается и достигает максимума в отсроченную фазу [23, 24]. Размер ганглионевром варьирует от 1 до 22 мм (в среднем около

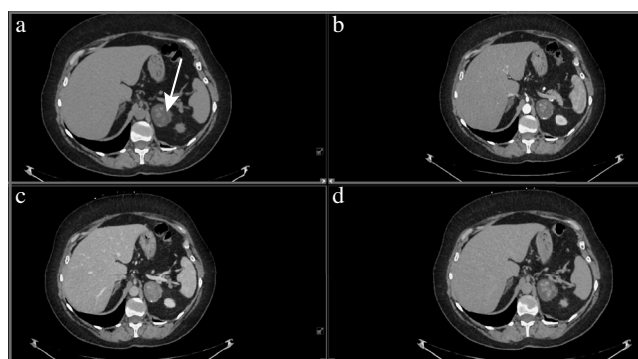


Рис. 5. Коллизионная опухоль левого надпочечника (рак в структуре аденомы). МСКТ, аксиальная проекция: *a* – нативная фаза; *b* – артериальная фаза; *c* – венозная фаза; *d* – отсроченная фаза. В левом надпочечнике определяется округлое образование (стрелка) пониженной плотности с четкими ровными контурами, неоднородной структуры за счет наличия мягкотканых включений, интенсивно накапливающих контрастный препарат, со слабым его вымыванием в венозную и отсроченную фазы.

Fig. 5. Left adrenal collision tumor (cancer in the structure of adenoma). MSCT, axial projection: *a* – native phase; *b* – arterial phase; *c* – venous phase; *d* – delayed phase. In the left adrenal gland, a low-density rounded mass (arrow) with smooth and well-delineated margins and an inhomogeneous appearance due to the presence of soft tissue inclusions that intensively accumulate contrast with a slow washout of contrast in the venous and delayed phases is identified.

6,2 мм). Кальцинаты, по данным литературы, составляют до 29% случаев [25–28].

Шванномы представляют собой доброкачественные опухоли нервной оболочки, которые исходят из шванновских клеток периферических нервов.

На КТ-изображениях шваннома не имеет специфических признаков и представляет собой образование с четкими ровными контурами, однородной структуры, окруженное тонкой фиброзной капсулой. Для длительно существующих шванном характерна кистозная дегенерация, что представляет собой появление жидкостных включений. Кальцинаты, кровоизлияния и гиалинизация также могут быть выявлены при длительном существовании шванном. При болюсном контрастном усилении накопление контрастного препарата умеренное, с постепенным накоплением его к отсроченной фазе [29]. Наиболее сходная КТ-картина у данного образования с ганглионевромами. При наличии кальцинатов, жидкостных включений и кровоизлияний в опухоли ее необходимо дифференцировать с феохромоцитомой и другими злокачественными образованиями, такими как злокачественная фиброзная гистиоцитома и липосаркома.

Тератома – это образование, исходящее из первичных половых клеток, происходящих из эмбриональных плюрипотентных клеток, которые не мигрировали в гонады. Большинство опухолей на КТ-изображениях четко очерчены, имеют жировые включения. В структуре возможно наличие уровня «жир–жидкость», а также солидного компонента. Точечные, оскольчатые или линейные кальцинаты представлены чаще в зрелых тератомах. Если плотность выявленных кальцинатов выше плотности кортикального слоя костей пациента, то высокостепенно они являются зубами [30].

Таким образом, при выявлении жирового, солидного, жидкостного компонентов, а также кальцинатов высокой плотности необходимо думать о тератоме. При выявлении жирового компонента необходимо проводить дифференциальный диагноз с миелипомой, липомой и липосаркомой (последние два встречаются крайне редко).

Гладкомышечные опухоли (лейомиома и лейомиосаркома). Первичные гладкомышечные опухоли надпочечника встречаются крайне редко (менее 10 наблюдений) [31]. Чаще они выявляются в сочетании с опухолями других локализаций: печени, толстой и тонкой кишки, перикарда, лимфатических узлов. Частота встречаемости опухоли у пациентов со СПИДом, а также после трансплантации органов выше. На КТ-изображениях картина образований неспецифична и представляет собой четко очерченное образование, неоднородно накапливающее контрастный препарат.

Ангисаркома надпочечника встречается крайне редко. В литературе описано всего несколько наблюдений [32–34]. Данное образование не имеет специфических КТ-признаков и представляет собой солидное образование неоднородной структуры, интенсивно неравномерно накапливающее контрастный препарат. В структуре также могут быть выявлены точечные кальцинаты и зоны некроза [35].

Первичная меланома надпочечника. Меланома надпочечника также встречается крайне редко, и основная задача диагностики – это исключить метастатическое поражение надпочечника при меланоме кожи или другой локализации (наиболее часто – многослойного плоского эпителия слизистых оболочек и сетчатки глаза). КТ-признаки меланомы неспецифичны и сходны с другими злокачественными образованиями надпочечника. Поражается, как правило, один надпочечник. Структура образования неоднородна, могут быть выявлены зоны некроза. Кальцинаты нехарактерны, однако также могут присутствовать в структуре образования [35].

Киста. Кисты надпочечников выявляются крайне редко. В соответствии с гистопатологической картиной выделяют 4 основных типа кист: эндотелиальные, псевдокисты, паразитарные и эпителиальные.

На КТ-изображениях киста представляет собой одно- (чаще ангиоматозные) или многокамерное (чаще лимфангиомы) образование с тонкими стенками, не накапливающее контрастный препарат (рис. 6). В стенках возможно наличие кальцинатов. Плотность содержимого лакун может быть повышенной ввиду наличия кровоизлияний или белкового компонента. Эхинококковая киста, феохромоцитома, нейробластома, шваннома, кистозные метастазы (например, рака молочной железы, яичников), первичная лимфома надпочечника – опухоли, которые могут иметь кистозный компонент и должны быть включены в дифференциальный ряд.

Псевдокисты (39% случаев) образуются в результате перенесенного инфаркта или кровоизлияния. Несмотря на низкую плотность, они могут иметь фиброзную ткань, толстые стенки, внутренние перегородки и обызвествления в структуре. Обызвествления встречаются чаще в псевдокистах (20%), чем в эндотелиальных кистах (9,5%), преимущественно локализируются в стенках [30].

Паразитарная природа кисты (гидатидная киста при эхинококкозе) в зависимости от стадии заболевания может быть либо единичной кистой, либо поликистозным образованием за счет дочерних пузырей, с несколько утолщенными стенками. При подозрении на паразитарную природу кисты необходима также детальная оценка других органов

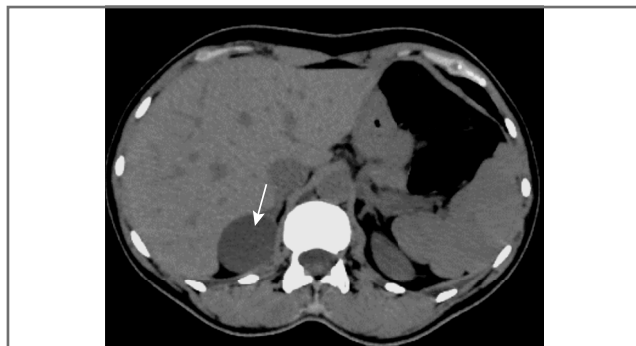


Рис. 6. Простая киста правого надпочечника (стрелка). МСКТ, аксиальная проекция, нативная фаза.

Fig. 6. Right adrenal simple cyst (arrow). MSCT, axial projection, native phase.

(например, печени, легких), где также могут быть выявлены патологические изменения паразитарного генеза.

Внутренние перегородки и кальцинаты в стенках могут быть выявлены при всех заболеваниях.

При обнаружении в образовании жидкостного компонента дифференциальную диагностику следует проводить с кистозными метастазами, феохромоцитомой и раком надпочечника с зонами некроза в структуре.

При неравномерном утолщении стенок, накапливающих контрастный препарат, и повышении плотности содержимого кисты необходимо заподозрить злокачественную природу образования. Феохромоцитома, нейробластома, шваннома, кистозные метастазы (например, рака молочной железы, яичников), первичная лимфома надпочечника, у которых присутствует кистозный компонент, должны быть включены в дифференциальный ряд.

Гемангиома имеет тонкую капсулу, многочисленные полости, расположенные по периферии, которые активно контрастируются при болюсном контрастном усилении. В центре можно выявить зону некроза, фиброза, кальцинаты и участки кровоизлияния. Центрипетальный характер контрастирования встречается реже ввиду более часто возникающих зон некроза и фиброза [35]. Таким образом, наиболее типичными признаками гемангиомы являются контрастирование периферических сосудистых «озер» и наличие флеболитов. Эти признаки также могут выявляться у гемангиобластомы, с которой следует дифференцировать гемангиому [36]. Кроме того, при наличии зоны некроза необходимо проводить дифференциальную диагностику с остальными образованиями надпочечника. При подозрении на гемангиому рекомендовано оперативное вмешательство [35].

Лимфома. Наличие крупных объемных образований в обоих надпочечниках без наличия в анамнезе онкологического заболевания вызывает подозрение на лимфому [37]. На ранней стадии для лимфомы характерно значительное увеличение размеров надпочечников с сохранением их формы [30], поэтому лимфома может выглядеть как диффузная гиперплазия. Узловое увеличение характерно при прогрессировании заболевания [29]. КТ-картина представляет собой наличие в надпочечниках образований размером в среднем около 8 см округлой, овальной или узловой формы [38, 39]. Наличие зон некроза и кистозных компонентов затрудняет дифференциальную диагностику от АКР, метастазов и феохромоцитомы [40]. Характер вымывания контрастного препарата при лимфоме аналогичен злокачественной опухоли.

Таблица 1. Ключевые КТ-признаки образований надпочечников разной этиологии**Table 1. Key CT-findings of adrenal masses of different etiology**

Образование	КТ-признаки	Дифференциальный диагноз
Аденомы	Небольшие (до 4 см) Наиболее часто однородны Плотность на нативных КТ-изображениях от -10 до 10 ед. Н (характерно для аденом с высоким содержанием жира) APW>60% RPW>40% Редко Ca ²⁺	Дифференцировать с метастазами, содержащими жировую ткань (анамнез) Исключить коллизионную опухоль При плотности от 1 до 10 ед. Н исключить кисту (проведение контрастного усиления) При наличии Ca ²⁺ и плотности образования более 20 ед. Н исключить АКР, грибковую, гранулематозную природу образования
Миелолипома	Макроструктурный жир (плотность от -30 ед. Н и ниже)	При малом количестве жира исключить АКР и аденому
Гематома	Высокая плотность образования на бесконтрастных КТ-изображениях (60–90 ед. Н)	Исключить объемное образование с кровоизлиянием в структуре (аденому, АКР, феохромоцитому)
Киста	Тонкостенное образование плотностью до 15 ед. Н, не накапливающее контрастный препарат ±Ca ²⁺	Исключить кистозное образование
АКР	Как правило, ≥4 см Неоднородной структуры Умеренное накопление контрастного препарата APW<60% RPW<40% ±Ca ²⁺ ± зоны некроза, кровоизлияния	Оценка почечных вен, нижней полой вены (инвазия, наличие тромбов) Оценка распространенности (метастазов)
Метастаз	Обычно ≥4 см Неоднородной структуры APW<60% RPW<40% ± зоны некроза, кровоизлияния	При отсутствии в анамнезе злокачественного образования нехарактерно для поражения надпочечников
Феохромоцитома	От 1,2 до 15 см (~5 см) Плотность более 20 ед. Н Раннее интенсивное накопление контрастного препарата в артериальную фазу APW<60% RPW<40% Неоднородной структуры (± кистозный компонент)	Необходимо сопоставление с клиническими данными
Лимфома	Плотность более 20 ед. Н Наличие кальцинатов после проведенного лечения Сохранение формы надпочечника Умеренное накопление контрастного препарата APW<60% RPW<40%	Первичная встречается крайне редко, метастатическая природа более характерна
Нейробластома	Чаше болеют дети Как правило, ≥4 см Неоднородной структуры Ca ²⁺ Умеренное накопление контрастного препарата APW<60% RPW<40% Выраженный инвазивный рост	Оценка распространенности (метастазов) В основном болеют дети Дифференцировать с нефробластомой, АКР, лимфомой

Примечание. Ca²⁺ – обызвествления в структуре.

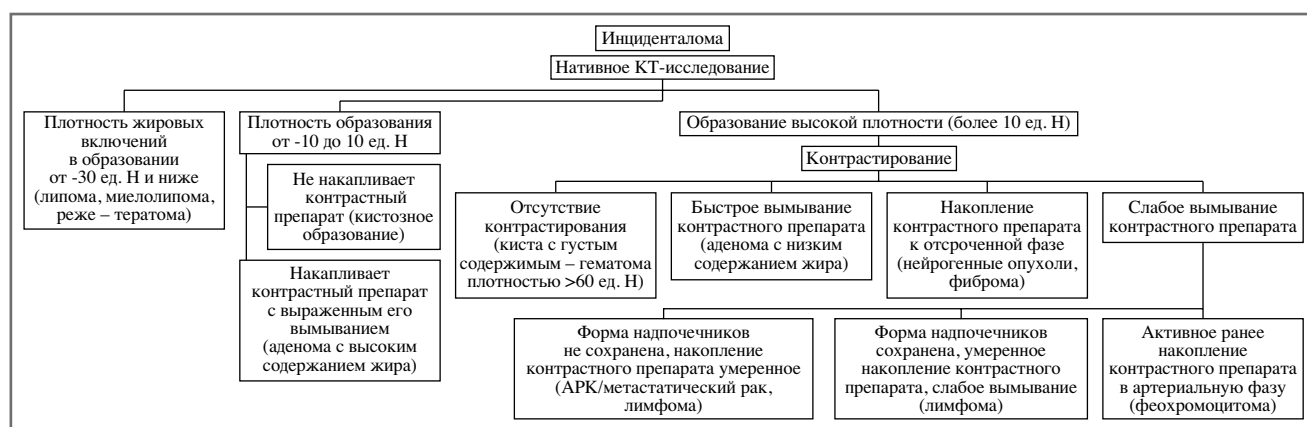


Рис. 7. Алгоритм КТ-оценки опухолевых заболеваний (инциденталом) надпочечников.

Fig. 7. Algorithm for CT assessment of adrenal tumors (incidentalomas).

Поражение надпочечника при грибковом и гранулематозном поражении. Туберкулез, гистоплазмоз и другие гранулематозные заболевания часто поражают оба надпочечника. КТ-картина может включать в себя как увеличение надпочечников, так и напоминать мягкотканые образования с наличием кистозного компонента и обызвествлений. КТ-картина острого туберкулезного аденита порой неотличима от саркоидоза, гистоплазмоза, цитомегаловирусного поражения, а также АКР и метастазов. В этой ситуации ключевую роль в верной интерпретации полученных данных играет анамнез пациента. В стадии выздоровления надпочечники выглядят атрофичными с наличием кальцинатов в структуре [41].

Амиллоидоз. Основным КТ-признаком амилоидоза надпочечника является его выраженное увеличение. Однако данный признак неспецифичен и определяется также при диффузной гиперплазии и разных гранулематозных заболеваниях надпочечников [42].

Закключение

На основании ключевых КТ-признаков предложен алгоритм проведения дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся образований. Результаты представлены в табл. 1 и на рис. 7. Однако, к сожалению, остальные, реже встречающиеся образования (например, гамартома, шваннома и пр.) имеют признаки, совпадающие с другими заболеваниями, что усложняет установку точного «гистологического» диагноза, поэтому целесообразно указывать такие заболевания в заключении в дифференциальном диагнозе. Необходимо дальнейшее накопление наблюдений данных образований и анализ их КТ-признаков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АКР – адrenoкортикальный рак

КТ – компьютерно-томографический

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

APW – абсолютный процент вымывания контрастного вещества

RPW – относительный процент вымывания контрастного вещества

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Low G, Dhliwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. *Clin Radiol*. 2012;67(10):988-1000. DOI:10.1016/j.crad.2012.02.005
- Кузнецов Н.С., Бельевич Д.Г., Ванушко В.Э., и др. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников. *Эндокринная хирургия*. 2011;1:5-16 [Kuznetsov NS, Beltsevich DG, Vanushko VE, et al. Differential diagnostics of adrenal incidentaloma. *Endocrine surgery*. 2011;1:5-16 (in Russian)]. DOI:10.14341/2306-3513-2011-1-5-16
- Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal imaging with multidetector CT: evidence-based protocol optimization and interpretative practice. *Radiographics*. 2009;29(5):1319-31. DOI:10.1148/rq.295095026
- Pena CS, Boland GW, Hahn PF, et al. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology*. 2000;217(3):798-802. DOI:10.1148/radiology.217.3.r00dc29798
- Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *Am J Roentgenol*. 2000;175(5):1411-5. DOI:10.2214/ajr.175.5.1751411
- Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002;222(3):629-33. DOI:10.1148/radiol.2223010766
- Араблинский А.В., Сидорова Ю.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний надпочечников. *Сибирский онкологический журнал*. 2011;2:8-9 [Arablinsky AV, Sidorova YuV. Computer and magnetic resonance tomography in the diagnosis of adrenal diseases. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011;2:8-9 (in Russian)].
- Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: White Paper of the American College of Radiology Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2010;7(10):754-73. DOI:10.1016/j.jacr.2010.06.013
- Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P, Miller FH. Adrenal imaging: a comprehensive review. *Radiol Clin North Am*. 2012;50(2):219-43. DOI:10.1016/j.rcl.2012.02.009
- Daneshmand S, Quek ML. Adrenal myelolipoma: diagnosis and management. *Urol J*. 2006;3(2):71-4.

11. Дубова Е.А., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г., и др. Миелипома надпочечника. *Медицинская визуализация*. 2006;1:22-8 [Dubova EA, Shchegolev AI, Karmazanovsky GG, et al. Mielolipoma adrenal gland. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2006;1:22-8 (in Russian)].
12. Cyran KM, Kenney PJ, Memel DS, Yacoub I. Adrenal myelolipoma. *Am J Roentgenol*. 1996;166(2):395-400. DOI:10.2214/ajr.166.2.8553954
13. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2009;29(5):1333-51. DOI:10.1148/rg.295095027
14. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics*. 2004;24(1):87-99. DOI:10.1148/rg.24si045506
15. Boland GW. Adrenal imaging: from Addison to algorithms. *Radiol Clin North Am*. 2011;49(3):511-28. DOI:10.1016/j.rcl.2011.02.010
16. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *Am J Roentgenol*. 2011;196(6):706-14. DOI:10.2214/AJR.10.5540
17. Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, et al. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *Am J Roentgenol*. 1987;148(3):531-5. DOI:10.2214/ajr.148.3.531
18. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol*. 2003;169:5-11. DOI:10.1097/01.ju.0000030148.59051.35
19. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(1):65-86. DOI:10.1016/j.hoc.2009.11.011
20. Enzinger FM, Weiss SW. Ganglioneuroma. In: *Soft Tissue Tumors*. 3rd ed. Mosby-Year Book, St Louis, 1995; p. 929-64.
21. Georger B, Hero B, Harms D, et al. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. *Cancer*. 2001;91(10):1905-13. DOI:10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1905::aid-cncr1213>3.0.co;2-4
22. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. From the archives of the AFIP: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22(4):911-34. DOI:10.1148/radiographics.22.4.g02j115911
23. Sasaki S, Yasuda T, Kaneto H, et al. Large adrenal ganglioneuroma. *Inter Med*. 2012;51(17):2365-70. DOI:10.2169/internalmedicine.51.7726
24. Ichikawa T, Ohtomo K, Araki T, et al. Ganglioneuroma: computed tomography and magnetic resonance imaging features. *Br J Radiol*. 1996;69(818):114-21. DOI:10.1259/0007-1285-69-818-114
25. Rondeau G, Nolet S, Latour M, et al. Clinical and biochemical features of seven adult adrenal ganglioneuromas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3118-25. DOI:10.1210/jc.2009-2775
26. Qing Y, Bin X, Jian W, et al. Adrenal ganglioneuromas: a 10-year experience in a Chinese population. *Surgery*. 2010;147(6):854-60. DOI:10.1016/j.surg.2009.11.010
27. Maweja S, Materne R, Detrembleur N, et al. Adrenal ganglioneuroma. A neoplasia to exclude in patients with adrenal incidentaloma. *Acta Chir Belg*. 2007;107(6):670-4. DOI:10.1080/00015458.2007.11680144
28. Linos D, Tsirlis T, Kapralou A, et al. Adrenal ganglioneuromas: incidentalomas with misleading clinical and imaging features. *Surgery*. 2011;149(1):99-105. DOI:10.1016/j.surg.2010.03.016
29. Hussain HK, Korobkin M. MR imaging of the adrenal glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2004;12(3):515-44. DOI:10.1016/j.mric.2004.03.008
30. Guo YK, Yang ZG, Li Y, et al. Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation. *Eur J Radiol*. 2007;62(3):359-70. DOI:10.1016/j.ejrad.2006.12.011
31. Rosenfeld DL, Girgis WS, Underberg-Davis SJ. Bilateral smooth muscle tumors of the adrenals in a child with AIDS. *Pediatr Radiol*. 1999;29(5):376-8. DOI:10.1007/s002470050611
32. Travis WD, Oertel JE, Lack EE. Miscellaneous tumors and tumefactive lesions of the adrenal gland. In: *Pathology of the Adrenal Glands*. New York: Churchill Livingstone, 1990: p. 351-78.
33. Nakagawa N, Takahashi M, Maeda K, et al. Case report: adrenal haemangioma coexisting with malignant haemangioendothelioma. *Clin Radiol*. 1986;37(1):97-9. DOI:10.1016/s0009-9260(86)80185-4
34. Kareti LR, Katlein S, Siew S, Blauvelt A. Angiosarcoma of the adrenal gland. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(11):1163-5.
35. Otal P, Escourrou G, Mazerolles C, et al. Imaging features of uncommon adrenal masses with histopathologic correlation. *Radiographics*. 1999;19(3):569-81. DOI:10.1148/radiographics.19.3.g99ma07569
36. Vargas AD. Adrenal hemangioma. *Urology*. 1980;16(4):389-90. DOI:10.1016/0090-4295(80)90145-4
37. Li Y, Sun H, Gao S, Bai R. Primary bilateral adrenal lymphoma: two case reports. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(5):791-3. DOI:10.1097/01.rct.0000216112.15564.0c
38. Zhou L, Peng W, Wang C, et al. Primary adrenal lymphoma: radiological, pathological, clinical correlation. *Eur J Radiol*. 2012;81(3):401-5. DOI:10.1016/j.ejrad.2010.11.026
39. Aziz SA, Laway BA, Rangreze I, et al. Primary adrenal lymphoma: differential involvement with varying adrenal function. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(3):220-3. DOI:10.4103/2230-8210.83414
40. Kato H, Itami J, Shiina T, et al. MR imaging of primary adrenal lymphoma. *Clin Imaging*. 1996;20(2):126-8. DOI:10.1016/0899-7071(95)00007-0
41. Lerttumnongtum P, Muttarak M, Visrutaratna P, Ya-In C. Imaging features of unusual adrenal masses. *Australas Radiol*. 2004;48(2):107-13. DOI:10.1111/j.1440-1673.2004.01268.x
42. Kawashima A, Alleman WG, Takahashi N, et al. Imaging evaluation of amyloidosis of the urinary tract and retroperitoneum. *Radiographics*. 2011;31(6):1569-82. DOI:10.1148/rg.316115519

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2019



Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы

А.А. Коротаева¹, Е.В. Самойлова^{✉1}, Д.Р. Миндзаев¹, С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{1,2}, С.Н. Терешенко^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Системное воспаление характеризуется индукцией провоспалительных цитокинов, повышенный уровень которых в крови больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами. Однако неясно, являются провоспалительные цитокины причиной или следствием прогрессирования заболевания. ХСН с сохраненной фракцией выброса и ХСН с низкой фракцией выброса имеют различные воспалительные особенности, что предполагает различную степень активации воспалительных путей. В обзоре рассматривается участие провоспалительных цитокинов в патофизиологических процессах развития ХСН, подчеркивается значение активации интерлейкина-6, влияние сопутствующих заболеваний на течение системного воспаления. В настоящее время продолжается активный поиск новых подходов к профилактике и лечению ХСН. В обзоре приводятся результаты клинических исследований таргетной антицитокиновой терапии, выявившие трудности в противодействии воспалению в хронических условиях сердечной недостаточности. Выявление специфических провоспалительных путей в патогенезе ХСН позволит управлять воспалительными каскадами и обеспечит перспективную терапевтическую стратегию.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, воспаление, цитокины, интерлейкин-6, антицитокиновая терапия

Для цитирования: Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терешенко С.Н. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. Терапевтический архив. 2021;93(11):1389–1394.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201170

REVIEW

Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem

Alexandra A. Korotaeva¹, Elena V. Samoilova^{✉1}, Dzambolat R. Mindzaev¹, Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Sergei N. Tereschenko^{1,2}

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

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

Abstract

Systemic inflammation is characterized by the induction of pro-inflammatory cytokines, the increased level of which in the blood of patients with chronic heart failure (CHF) correlates with unfavorable clinical outcomes. However, it is unclear whether pro-inflammatory cytokines are the cause or the consequence of the disease progression. CHF with preserved ejection fraction and CHF with reduced ejection fraction demonstrate different inflammatory features, which suggests different degrees of pro-inflammatory pathway activation. The review deals with participation of pro-inflammatory cytokines in pathophysiological processes of CHF development, emphasizing the role of interleukin-6 activation and the effects of accompanying diseases on the course of systemic inflammation. The search for new approaches to prevention and therapy of CHF remains actual. The review presents the results of clinical trials of targeted anti-cytokine therapy which have revealed difficulties in controlling inflammation under the conditions of CHF. Identification of specific pro-inflammatory pathways in CHF pathogenesis will allow one to control inflammatory cascades, thus providing a prospective therapeutic strategy.

Keywords: heart failure, inflammation, cytokines, interleukin-6, anticytokine therapy

For citation: Korotaeva AA, Samoilova EV, Mindzaev DR, Nasonova SN, Zhironov IV, Tereschenko SN. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1389–1394. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201170

Информация об авторах / Information about the authors

✉Самойлова Елена Виленовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-67-14; e-mail: erihter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1396-5736

Коротаева Александра Алексеевна – д-р биол. наук, рук. лаб. биохимии воспалительных процессов атерогенеза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3687-7085

Миндзаев Дзамболат Роланович – аспирант отд. сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-2236-3959

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-0920-7417

✉Elena V. Samoilova. E-mail: erihter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1396-5736

Alexandra A. Korotaeva. ORCID: 0000-0003-3687-7085

Dzambolat R. Mindzaev. ORCID: 0000-0002-2236-3959

Svetlana N. Nasonova. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Введение

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой клинический синдром, возникающий из-за нарушения структуры и/или функции сердца, в результате чего происходит ухудшение кровоснабжения органов и тканей с развитием специфической симптоматики. Это приводит к значимому ухудшению клинических исходов, включая повышение смертности и количества госпитализаций [1].

Острая декомпенсация сердечной недостаточности – жизнеугрожающее состояние, характерной чертой которого является быстрое начало или резкое ухудшение признаков СН, требующее неотложной госпитализации пациента и проведения интенсивных лечебных мероприятий. Хроническая СН (ХСН) развивается в течение длительного времени и характеризуется комплексом характерных симптомов [1].

В настоящее время СН – важная медицинская, социальная и экономическая проблема современного мира. Несмотря на значительные достижения в области медикаментозной терапии, направленной на лечение и профилактику СН, прогноз больных неблагоприятен. Ведущей причиной госпитализации в кардиологические стационары пациентов старшей возрастной группы является декомпенсация ХСН. После первой госпитализации часто следует повторная. Во всем мире от 2 до 17% больных умирают во время их первой госпитализации, при этом в течение 1 года после госпитализации смертность от СН достигает 17–45% случаев, а в течение 5 лет – более 50% [2].

Детальное изучение патофизиологических механизмов СН позволит определить новые пути воздействия на данную патологию, которые будут способствовать снижению прогрессивно увеличивающемуся росту больных с ХСН.

Причины СН

Причина, приведшая к СН, определяет механизмы, запускающие развитие данного заболевания. Поэтому определение этиологии СН является одним из ключевых моментов при выборе тактики лечения.

ХСН вызывают болезни, которые затрагивают или повреждают сердечную мышцу. Наиболее распространенные причины – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия [1]. Также к развитию синдрома приводят как наследственные, так и приобретенные кардиомиопатии, патологии стенки и клапанов сердца, нарушения ритма и проводимости сердца, заболевания эндокринной системы, поражение почек, сепсис и т.д.

Пациенты с СН часто страдают от множественных сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек и др. Наличие нескольких патологий существенно снижает эффективность лечения и увеличивает риск побочных эффектов лекарственных препаратов. Коморбидные заболевания могут способствовать прогрессированию ХСН. В то же время ХСН способна приводить к развитию сопутствующих пато-

логий. Эта ассоциация указывает на существование общих патофизиологических процессов. В механизмах типовых патологических процессов важную роль играет хроническое воспаление, которое может являться связующим звеном между СН и сопутствующими заболеваниями [3].

Воспаление и ХСН

Большое количество данных свидетельствует о том, что независимо от основной этиологии СН ассоциируется с локальной и системной активацией воспалительных сигнальных каскадов. Выработка провоспалительных цитокинов является реакцией на миокардиальный стресс и направлена на восстановление функции кардиомиоцитов. Однако длительная экспрессия и воздействие цитокинов могут привести к дисфункции левого желудочка (ЛЖ), негативным инотропным эффектам, изменению сердечного метаболизма, ремоделированию миокарда и прогрессированию СН [4]. Увеличение уровней воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-6 и др. коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с СН [5, 6]. В настоящее время невозможно однозначно сказать, указывают ли повышенные уровни провоспалительных цитокинов на продолжающийся воспалительный процесс, который приводит к прогрессированию СН, или они являются просто маркерами прогрессирующего заболевания.

Последние годы особое внимание исследователей привлекает изучение воспалительных процессов при ХСН с сохраненной фракцией выброса – ХСНсФВ ЛЖ. Высказано предположение, что ХСНсФВ и ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) имеют различные воспалительные особенности. Биомаркеры, включая ИЛ-6 и ФНО- α , измеренные у пациентов с ХСН, показали, что ХСНсФВ в большей степени связана с маркерами воспаления в отличие от ХСНнФВ, для которой характерны биомеханические маркеры сердечного стресса, например, N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона [7, 8].

Различные уровни биомаркеров предполагают разную степень активации патофизиологических путей между ХСНсФВ и ХСНнФВ. Постулировано, что сопутствующие заболевания при ХСНсФВ способствуют системному воспалительному состоянию, которое индуцирует коронарное микрососудистое эндотелиальное воспаление и окислительный стресс, действующие как триггер для структурных и функциональных изменений миокарда [9]. Основой воспаления, приводящего к дисфункции и ремоделированию сердца при ХСНнФВ, является повреждение кардиомиоцитов, вызванное ишемией или инфекцией миокарда.

Стоит отметить, что многие из доступных в настоящее время методов лечения показали улучшение клинических исходов у пациентов с ХСНнФВ, но не с ХСНсФВ [10].

Считается, что воспаление и ХСН обуславливают друг друга. Высвобождаемые миокардом цитокины и другие медиаторы воспаления влияют не только на сердце, но и на

Информация об авторах / Information about the authors

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Терешенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Igor V. Zhiron. ORCID: 0000-0002-4066-2661

Sergei N. Tereschenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

различные органы. Кроме того, ренин-ангиотензин-альдостероновая система и β -адренергическая нервная система, активируемые при ХСН, также воздействуют на воспаление в различных органах. Связанное с ХСН снижение сердечного выброса и перераспределение системного кровообращения могут привести к снижению перфузии кишечника и ишемии слизистой оболочки и, в конечном счете, к нарушению слизистой оболочки кишечника. Это нарушение, в свою очередь, способно вызвать повышение проницаемости кишечника и последующей усиленной транслокации бактерий и бактериальных токсинов в кровь, что может спровоцировать системное воспаление. Системное воспаление индуцирует ХСН, вовлекая различные патофизиологические механизмы [11].

Таким образом, воспаление – важный фактор клинического ухудшения состояния пациентов при ХСН, который подлежит тщательному контролю.

Терапевтическая блокада цитокинов при СН

Контроль цитокиновой активности заслуживает особого внимания при лечении больных с СН.

В ряде небольших исследований, направленных на коррекцию иммунного статуса пациентов с СН, продемонстрированы положительные эффекты некоторых противовоспалительных препаратов. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем 56 пациентов с ХСНФВ, на фоне приема талидомида, ингибитора ФНО- α , отмечались повышение ФВ ЛЖ и снижение конечного диастолического объема в сравнении с плацебо [12].

При применении другого ингибитора ФНО- α – пентоксифиллина – наблюдались улучшение сократительной способности миокарда и увеличение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией [13].

Модуляция цитокинового статуса путем внутривенной инфузии очищенной плазмы крови, содержащей иммуноглобулины G, способствовала улучшению ФВ ЛЖ в исследовании, включавшем 40 больных с ХСНФВ [14].

Эти пилотные исследования показали обнадеживающие результаты. Однако в более крупных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях анти-ФНО- α -терапия не показала преимуществ перед стандартной противовоспалительной терапией у пациентов с ХСН.

Так, в исследовании ATTACH оценили эффективность и безопасность инфликсимаба, химерного моноклонального антитела к ФНО- α у 150 больных с ХСНФВ III–IV функционального класса (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA). Через 28 нед наблюдения не выявлено никаких преимуществ терапии инфликсимабом по сравнению с плацебо. Более того, высокие дозы инфликсимаба (10 мг/кг) отрицательно влияли на клиническое состояние пациентов, увеличивая риск смерти от всех причин или госпитализации в связи с декомпенсацией СН [15].

В крупном исследовании RENEWAL, включающем результаты двух клинических исследований – RECOVER и RENAISSANCE, анализировали эффективность другого антагониста ФНО- α – этанерцепта. Исследование включало 1500 больных с ХСНФВ II–IV ФК. Однако испытания прекратили досрочно из-за отсутствия положительных результатов. Этанерцепт не повлиял на клинический статус, частоту смерти или госпитализаций у исследуемых пациентов [16].

В исследовании ACCLAIM у 2426 больных с ХСНФВ анализировали эффекты неспецифической иммуномодуляционной терапии, которая заключалась во введении аутологичной крови. Существенных различий между экспериментальной группой и группой плацебо не выявлено [17].

Очевидное позитивное влияние антицитокиновой терапии отмечалось у пациентов с более выраженными воспалительными процессами.

В исследовании CANTOS с участием более 10 тыс. больных с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) ингибирование ИЛ-1 β канакинумабом, терапевтическим моноклональным антителом к ИЛ-1 β , значительно снижало частоту основных сердечно-сосудистых событий при отсутствии какого-либо влияния на уровень холестерина, кровяное давление или свертываемость крови. Однако у пациентов на фоне канакинумаба отмечалась более высокая частота смертельных инфекций по сравнению с плацебо [18].

Применение анакинры, антагониста рецептора ИЛ-1, у больных с ХСНФВ ассоциировалось с увеличением показателей пикового потребления кислорода [19] и значительным снижением системного воспалительного ответа у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, хотя различий в конечном систолическом объеме ЛЖ и ФВ ЛЖ не обнаружили [20]. В другом исследовании у больных с ИМ без подъема ST при приеме анакинры уровни провоспалительных медиаторов воспаления снижались, однако долгосрочного клинического эффекта не наблюдалось [21].

Таким образом, результаты многочисленных клинических исследований указывают на трудность и неоднозначность противодействия воспалению в хронических условиях у пациентов с СН.

ИЛ-6 в патогенезе СН

Важная роль в патогенезе СН принадлежит провоспалительному цитокину ИЛ-6. Обладая эндокринным механизмом действия, ИЛ-6 может связываться с клетками-мишенями в различных частях тела и тем самым стимулировать развитие системного воспаления и патологического ремоделирования миокарда.

В исследовании MESA у 894 бессимптомных мужчин и женщин без документально подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний выявлена сильная, независимая обратная связь между ИЛ-6 и региональной систолической функцией ЛЖ. Эти данные предполагают, что ИЛ-6 может лежать в основе патогенетической связи между воспалением, дисфункцией ЛЖ и начинающейся СН [22].

Другие авторы в рамках исследования MESA выявили достоверную обратную зависимость между уровнем ИЛ-6 и выбросом правого желудочка (ПЖ), конечным систолическим и конечным диастолическим объемом ПЖ, массой миокарда ПЖ и ФВ ПЖ у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. Уровни ИЛ-6 независимо связаны с морфологией ПЖ [23].

Однако не все эффекты ИЛ-6 негативно отражаются на сердечно-сосудистой системе. ИЛ-6 повышается на начальном этапе воспаления и инициирует реакцию острой фазы. В краткосрочный период эта провоспалительная реакция является защитной и ограничивает повреждение ткани. Показано, что при ИМ краткосрочная передача сигналов ИЛ-6 оказывает кардиопротективное действие [24, 25]. В острой фазе ИЛ-6 сохраняет сердечную ткань в пограничной зоне инфаркта, индуцируя антиапоптотическую программу в миоцитах и вызывая реакцию preconditionирования [26, 27]. Следовательно, на ран-

них стадиях ишемического повреждения миокарда противовоспалительная терапия может сыграть отрицательную роль и привести к снижению сократительной способности сердечной мышцы.

Когда острый воспалительный ответ становится хронически активированным, ИЛ-6 становится патогенным для организма. Хронически повышенный уровень ИЛ-6 приводит к хроническому воспалению и патологиям. При длительной индукции антиапоптотической программы и снижении сократительной способности миокарда в сердечной ткани запускается генетическая программа, связанная с гипертрофией, что в конечном итоге может привести к СН [28]. Метаанализ клинических исследований показал, что долгосрочное повышение уровня ИЛ-6 более чем вдвое увеличивает риск ИБС на протяжении всей жизни человека [29].

Таким образом, ИЛ-6 может оказывать как защитное, так и повреждающее действие в зависимости от длительности передачи сигнала.

Механизмы передачи сигнала ИЛ-6

Передача сигнала ИЛ-6 осуществляется двумя путями – классическим и трансигнальным. При классической передаче сигнала ИЛ-6 образует комплекс со своим рецептором (ИЛ-6Р) на мембране клеток, а при трансигнализации – с растворимой формой рецептора (рИЛ-6Р). Мембранный ИЛ-6Р в основном экспрессируется на гепатоцитах и иммунных клетках, поэтому классический путь реализуется в ограниченном количестве клеток. Посредством данного пути ИЛ-6 участвует в регуляции гомеостаза, влияет на клеточную регенерацию, синтез и секрецию белков острой фазы воспаления [30, 31]. Наличие растворимого рецептора позволяет осуществлять трансигнализацию в клетках, лишенных ИЛ-6Р [32].

Проведение сигнала по нескольким путям говорит о возможности ИЛ-6 оказывать различные биологические эффекты на множество различных тканей и клеток [33].

Для передачи сигнала по обоим путям специфические рецепторные комплексы ИЛ-6 должны связаться с общим мембранным трансдукторным белком gp130, который также существует в растворимой форме (sgr130). Комплекс трансигнального пути ИЛ-6/рИЛ-6Р может с одинаковой аффинностью связываться как с мембранным gp130, так и с sgr130. Предполагается, что молярный избыток sgr130 вызывает конкурентное ингибирование данного комплекса, предотвращая трансигнальную передачу сигнала ИЛ-6 [34]. Таким образом, sgr130 может оказывать существенное влияние на развитие ИЛ-6-ассоциированных патологий.

Уровни sgr130 в сыворотке крови меняются в зависимости от интенсивности воспалительного процесса и патофизиологического состояния организма [35]. Показано, что при прогрессировании атеросклероза у пациентов со стабильной ИБС уровни sgr130 понижаются [36, 37]. Обратная закономерность наблюдается у пациентов с ХСН. При увеличении ФК ХСН уровни sgr130 повышаются [38, 39]. Многоцентровое исследование CORONA, анализирующее связь sgr130 с рисками сердечно-сосудистых событий у 1452 пожилых пациентов (≥ 60 лет) с ХСН и ИБС, выявило ассоциацию повышенного уровня sgr130 со смертью от всех причин, в том числе обусловленной прогрессированием ХСН [40].

Уникальная природа передачи сигналов ИЛ-6, реализуемая как посредством классического, так и трансигнального пути и включающая рИЛ-6Р и растворимую ловушку sgr130, создала возможность для терапевтического вмешательства.

Стратегия блокирования ИЛ-6

В настоящее время на основе моноклональных антител интенсивно разрабатываются фармакологические препараты, направленные на ингибирование различных звеньев сигнального пути ИЛ-6. Например, зилтвекумаб, сирукумаб и силтуксимаб нацелены непосредственно на лиганд ИЛ-6, а такие антитела, как тоцилизумаб и сарилумаб ингибируют как мембранный, так и растворимый рецептор ИЛ-6. Ингибиторы янус-киназ (JAK), тофацитиниб и барицитиниб влияют на последующую внутриклеточную сигнализацию.

Все эти препараты ингибируют как классический, так и трансигнальный пути ИЛ-6. Блокирование всей передачи сигналов ИЛ-6 имеет серьезные последствия, поскольку ИЛ-6 выполняет многие жизненно важные функции.

В условиях системного воспаления основным побочным эффектом полного ингибирования передачи сигналов ИЛ-6 является увеличение бактериальной инфекции и нечастых оппортунистических инфекций. У больных также наблюдаются умеренная нейтропения, повышение уровня холестерина и печеночных ферментов, гиперпродукция ИЛ-6. Ингибиторы янус-киназ связаны с вирусными инфекциями. Перфорация нижних отделов желудочно-кишечного тракта является редким, но потенциально смертельным осложнением тоцилизумаба, обычно наблюдаемым у пациентов с предшествующим дивертикулитом [41].

Возможность ингибирования только одного сигнального пути ИЛ-6 представляет собой клинически более безопасную стратегию. Специфическое подавление трансигнализации ИЛ-6 позволит сохранять противовоспалительные и антибактериальные свойства цитокина. Данная гипотеза подтверждается исследованиями на животных, в которых введение sgr130, связанного с Fc-участком иммуноглобулина G (sgr130Fc), нейтрализовало патологические эффекты ИЛ-6 и препятствовало развитию воспаления [42, 43].

Заключение

Несмотря на противоречивые результаты терапевтических вмешательств, направленных на ограничение воспаления в хронических условиях, целевое воздействие на медиаторы воспаления остается перспективным направлением в лечении ХСН. Инактивация цитокинов оказывает благоприятные терапевтические эффекты у пациентов с ХСН, однако требует серьезных дополнений и уточнений. Понимание особенностей воспалительных процессов при СНсФВ и СНнФВ, выявление специфических провоспалительных путей, играющих решающую роль в дисфункции миокарда и прогрессировании неблагоприятного ремоделирования сердца, позволит управлять воспалительными каскадами и разработать перспективные подходы для лечения и профилактики ХСН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЛ – интерлейкин
 ИЛ-6Р – мембранно-связанный рецептор интерлейкина-6
 ИМ – инфаркт миокарда
 ЛЖ – левый желудочек
 ПЖ – правый желудочек
 рИЛ-6Р – растворимая форма рецептора интерлейкина-6
 СН – сердечная недостаточность
 ФВ – фракция выброса

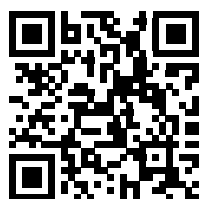
ФК – функциональный класс
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ХСНФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
 ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 sgr130 – растворимая форма гликопротеина 130

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терещенко С.Н., Галаявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1(141):7-81 [Ponikowski P, Voors AA, Anker DS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;1(141):7-81 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
3. Li Z, Zhao H, Wang J. Metabolism and chronic inflammation: the links between chronic heart failure and comorbidities. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:650278. DOI:10.3389/fcvm.2021.650278
4. Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:81-101. DOI:10.1146/annurev.physiol.65.092101.142249
5. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015;116:1254-68. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.302317
6. Hanna A, Frangogiannis NG. inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34(6):849-63. DOI:10.1007/s10557-020-07071-0
7. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2129-37. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.045
8. van Wijk SS, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:1006-14. DOI:10.1002/ehf.414
9. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092
10. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35. DOI:10.1093/eurheartj/ehx564
11. Van Linthout S, Tschope CC. Inflammation – cause or consequence of heart failure or both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251-65. DOI:10.1007/s11897-017-0337-9
12. Gullestad L, Ueland T, Fjeld JG, et al. Effect of thalidomide on cardiac remodeling in chronic heart failure: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2005;112(22):3408-14. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.564971
13. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, et al. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study. *Circulation*. 2001;103(8):1083-8. DOI:10.1161/01.cir.103.8.1083
14. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;103(2):220-5. DOI:10.1161/01.cir.103.2.220
15. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40. DOI:10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
16. Mann DL, McMurray J, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602. DOI:10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2
17. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9608):228-36. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60134-8
18. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMoa1707914
19. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11(8):e005036. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036
20. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory response in patients with st-segment-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2020;9(5):e014941. DOI:10.1161/JAHA.119.014941
21. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-IL6 Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36:377-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehu272
22. Yan AT, Yan RT, Cushman M, et al. Relationship of interleukin-6 with regional and global left-ventricular function in asymptomatic individuals without clinical cardiovascular disease: insights from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010;31(7):875-82. DOI:10.1093/eurheartj/ehp454
23. Harhay MO, Tracy RP, Bagiella E, et al. Relationship of CRP, IL-6, and fibrinogen with right ventricular structure and function: The MESA-Right Ventricle Study. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3818-24. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.06.028
24. Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74(1):62-8. DOI:10.1016/j.cyt.2014.12.024
25. Wu JW, Hu H, Li D, Ma LK. Hypoxia-inducible factor 2- α -dependent induction of IL-6 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(3):3443-58. DOI:10.18632/aging.202276
26. Smart N, Mojte M, Latchman DS, et al. IL-6 induces PI 3-kinase and nitric oxide-dependent protection and preserves mitochondrial function in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*. 2006;69:164-77. DOI:10.1016/j.cardiores.2005.08.017
27. Dawn B, Xuan YT, Guo Y, et al. IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signaling and upregulation of iNOS and COX-2. *Cardiovasc Res*. 2004;64:61-71. DOI:10.1016/j.cardiores.2004.05.011

28. Hilfiker-Kleiner D, Shukla P, Klein G, et al. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122:145-55. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933127
29. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS medicine*. 2008;5:e78. DOI:10.1371/journal.pmed.0050078
30. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*. 1995;86(4):1243-54. DOI:10.1182/blood.V86.4.1243.bloodjournal8641243
31. Yamamoto K, Rose-John S. Therapeutic Blockade of Interleukin-6 in Chronic Inflammatory Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):574-6. DOI:10.1038/cplt.2012.11
32. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol*. 2006;80(2):227-36. DOI:10.1189/jlb/1105674
33. Askevold ET, Gullestad L, Dahl CP, et al. Interleukin-6 signaling, soluble glycoprotein 130, and inflammation in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(2):146-55. DOI:10.1007/s11897-014-0185-9
34. Jostock T, Mullberg J, Ozbek S, et al. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem*. 2001;268(1):160-7. DOI:10.1046/j.1432-1327.2001.01867.x
35. Чепурнова Д.А., Самойлова Е.В., Анисимов А.А., и др. Компоненты рецепторного комплекса интерлейкина-6 при остром повреждении легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;164(5):609-11 [Chepurnova DA, Samoilova EV, Anisimov AA, et al. Compounds of IL-6 receptor complex during acute lung injury. *Bull Exp Biol Med*. 2018;164(5):609-11 (in Russian)]. DOI:10.1007/s10517-018-4042-9
36. Korotaeva AA, Samoilova EV, Chepurnova DA, et al. Soluble glycoprotein 130 is inversely related to severity of coronary atherosclerosis. *Biomarkers*. 2018;23(2):1-18. DOI:10.1080/1354750X.2018.1458151
37. Zhou M, Dai W, Cui Y, et al. Associations between the IL-6-neutralizing sIL-6R-sgp130 buffer system and coronary artery disease in postmenopausal women. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):379-90. DOI:10.21037/atm.2020.02.27
38. Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р., Чепурнова Д.А., и др. Циркулирующий гликопротеин 130 у пациентов с различной степенью выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2019;3:57-61 [Samoilova EV, Mindzaev DR, Chepurnova DA, et al. Circulating glycoprotein 130 in patients with chronic heart failure of varying symptom degrees. *Kardiologicheskii vestnik*. 2019;3:57-61 (in Russian)]. DOI:10.36396/MS.2019.14.03.009
39. Hirota H, Izumi M, Hamaguchi T, et al. Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels*. 2004;19(5):237-41. DOI:10.1007/s00380-004-0770-z
40. Askevold ET, Nymo S, Ueland T, et al. Soluble glycoprotein 130 predicts fatal outcomes in chronic heart failure: analysis from the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):91-8. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972653
41. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):643-54. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00103-X
42. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3375-83. DOI:10.1172/JCI57158
43. Rabe B, Chalaris A, May U. Transgenic blockade of interleukin 6 transsignaling abrogates inflammation. *Blood*. 2008;111:1021-8. DOI:10.1182/blood-2007-07-102137

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Роль и место патогенетической терапии глюкокортикостероидными гормонами в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Д.О. Ефремов¹, В.Б. Белобородов²

¹ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В декабре 2019 г. в г. Ухань (КНР), произошла вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом 2-го типа (SARS-CoV-2), имеющим зоонозное происхождение. Всемирная организация здравоохранения 11.03.2020 объявила пандемию COVID-19. В большинстве случаев заболевание протекает в бессимптомной либо легкой форме. Однако до 15% пациентов нуждаются в госпитализации, у 5% развивается критическое состояние. В настоящее время не обнаружено эффективного противовирусного препарата от COVID-19, способного снизить летальность. Патологические изменения в легких свидетельствуют о диффузном альвеолярном повреждении, которое клинически проявляется нарастающей дыхательной недостаточностью со снижением сатурации и концентрации кислорода в артериальной крови. Предполагается, что аутоиммунные реакции играют важную роль в развитии поражения легких и полиорганной недостаточности. Генерализованное воспаление характеризуется повышением концентрации С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-1 и 6 и других маркеров. На этапе развития инфекции в виде цитокинового шторма провоспалительные цитокины могут сами становиться патогенетическими факторами развития критического состояния, полиорганной недостаточности и летальных исходов. Поэтому ключевой задачей лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 является контроль генерализованного воспаления. Глюкокортикостероидные гормоны широко применяют в качестве противовоспалительных средств в клинике инфекционных болезней. Однако до недавнего времени не имелось убедительных данных об их эффективности у пациентов с COVID-19. Результаты крупного рандомизированного клинического исследования (RECOVERY) подтвердили эффективность глюкокортикостероидных гормонов (дексаметазона) в лечении больных COVID-19 в критическом состоянии. При этом недостаточно изученными остаются целесообразность и эффективность данных гормонов у пациентов с COVID-19 вне критических состояний, патогенетические механизмы, определяющие эффективность/неэффективность этих препаратов и обоснованность их применения.

Ключевые слова: COVID-19, кортикостероидные гормоны, дексаметазон, эффективность лечения, воспаление, глюкокортикоидный рецептор, изоформы

Для цитирования: Ефремов Д.О., Белобородов В.Б. Роль и место патогенетической терапии глюкокортикостероидными гормонами в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Терапевтический архив. 2021;93(11):1395–1400.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201184

REVIEW

The role and place of pathogenetic therapy with glucocorticosteroid hormones in the treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19)

Dmitrii O. Efremov¹, Vladimir B. Beloborodov²

¹3rd Vishnevsky Central Military Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

In December 2019, in Wuhan (PRC), there was an outbreak of a new coronavirus infection (COVID-19) caused by coronavirus type 2 (SARS-CoV-2), which has a zoonotic origin. The World Health Organization announced the COVID-19 pandemic on March 11, 2020. In most cases, the disease is asymptomatic or mild. However, up to 15% of patients require hospitalization, and 5% develop a critical condition. To date, no effective antiviral drug COVID-19 has been found that can reduce mortality. Pathological changes in the lungs are manifested by diffuse alveolar damage, which is clinically manifested by increasing respiratory failure, accompanied by a decrease in saturation and oxygen concentration in arterial blood. It is assumed that autoimmune reactions play an important role in the development of multiple organ failure. Generalized inflammation is characterized by an increase in the concentration of C-reactive protein, ferritin, interleukin-1 and interleukin-6, and other markers. At the stage of development of infection in the form of a cytokine storm, proinflammatory cytokines can themselves become pathogenetic factors in the development of critical conditions, multiple organ failure and deaths. Therefore, a key challenge in treating hospitalized patients with COVID-19 is to control generalized inflammation. Glucocorticosteroid hormones (GCS) are widely used as anti-inflammatory drugs in the clinic of infectious diseases. However, until recently, there was no convincing data on the effectiveness of GCS in patients with COVID-19. Recently published results of a large randomized clinical trial (RECOVERY) showing the efficacy of GCS (dexamethasone) in the treatment of critically ill patients with COVID-19. At the same time, the feasibility and effectiveness of GCS in patients with COVID-19 outside critical conditions, the pathogenetic mechanisms that determine the effectiveness/ineffectiveness of these drugs and the validity of their use remain insufficiently studied.

Keywords: COVID-19, corticosteroid hormones, dexamethasone, treatment efficacy, inflammation, glucocorticoid receptor, isoforms

For citation: Efremov DO, Beloborodov VB. The role and place of pathogenetic therapy with glucocorticosteroid hormones in the treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19). *Tерапевтический архив* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1395–1400.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201184

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Белобородов Владимир Борисович – проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО. Тел.+7(925)891-35-30; e-mail: belvb1070@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-4167

[✉]Vladimir B. Beloborodov. E-mail: belvb1070@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-4167

Ефремов Дмитрий Олегович – нач. инфекционного центра филиала №1 ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневского». E-mail: efremov-d24@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7889-6052

Dmitrii O. Efremov. ORCID: 0000-0001-7889-6052

К глюкокортикостероидам (ГКС) относятся гормоны, образующиеся в коре надпочечников, и их синтетические аналоги: преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон, триамцинолон и гидрокортизон. ГКС являются регуляторами многих физиологических функций: воспаления, роста, метаболизма и развития организма. Благодаря антипролиферативным и противовоспалительным свойствам ГКС используются для лечения инфекционно-аллергических, воспалительных, аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [1, 2]. В настоящее время 1–3% взрослого населения получают ГКС, однако позитивный результат продолжительного применения данных гормонов может сопровождаться развитием нежелательных явлений: ожирения, иммуносупрессии, замедленного заживления ран, задержки роста у детей, гирсутизма, сахарного диабета (СД), депрессивных расстройств, синдрома Кушинга и остеопороза. При непродолжительном применении ГКС возможно развитие гипергликемии, задержки жидкости и артериальной гипертензии, обычно носящих временный и обратимый характер [3, 4]. Вероятность возникновения побочных эффектов является одной из причин ограничения применения ГКС в медицинской практике, а вероятность иммуносупрессии расширяет эти ограничения у пациентов с инфекционными заболеваниями [5].

Опыт применения ГКС при «атипичной» пневмонии, вызванной SARS-CoV, MERS-CoV, респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа

В начале текущей пандемии не было данных по эффективности кортикостероидов в лечении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Опыт применения ГКС при инфекциях, вызванных вирусами, близкими к SARS-CoV-2, а именно тяжелом остром респираторном синдроме (Severe acute respiratory syndrome – SARS), ближневосточном респираторном синдроме (Middle East respiratory syndrome – MERS), высокопатогенном птичьим гриппе, не позволял однозначно оценить положительное влияние ГКС на исход заболевания; имелись данные о развитии тяжелых побочных эффектов (снижения клиренса вирусов, появления гипергликемии, асептического некроза головки бедренной кости, психозов) [6].

Многоцентровое исследование назначения ГКС пациентам с MERS в критическом состоянии показало более частую необходимость инвазивной вентиляции легких – 141/151 (93,4%) vs 121/158 (76,6%); $p < 0,0001$, задержку клиренса РНК MERS (отношение шансов – ОШ 0,35, $p = 0,005$) и отсутствие негативного влияния ГКС на 90-дневную летальность [7].

Результаты проспективного рандомизированного двойного слепого (ГКС/плацебо) исследования показали более высокую концентрацию РНК SARS-CoV в плазме крови пациентов, получавших гидрокортизон ($p = 0,023$), на 2 и 3-й неделе болезни [8]. Нужно отметить, что в исследование были включены 9 пациентов, получивших гидрокортизон, и 7 пациентов, получивших плацебо. Средняя продолжительность клиренса РНК SARS-CoV составила 12 (11–20) и 8 (8–15) дней соответственно.

В исследовании «случай-контроль» показано, что применение ГКС у больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV, могло приводить к развитию психоза [9]. Все пациенты основной и контрольной группы получали ГКС, однако пациенты с психозом получали более высокие кумулятивные дозы ГКС, чем пациенты группы сравнения (средняя

доза эквивалента гидрокортизона – 10 975 мг vs 6780 мг, $p = 0,017$). Средняя суточная доза ГКС у пациентов с психозом также была выше, однако различия не были достоверными.

Изучены распространенность и факторы риска СД, индуцированного ГКС у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV [10]. По результатам ретроспективного исследования 133 пациентов, из которых ГКС получали 95 (71,9%), у 33 (36,3%) диагностирован СД, ассоциированный с применением ГКС. Достоверные различия были обнаружены при изучении максимальной и средней суточной дозировки, продолжительности назначения метилпреднизолона у пациентов с индуцированным СД и без него (275 мг/сут vs 136 мг/сут, 139 мг/сут vs 91 мг/сут, 24 дня vs 16 дней соответственно). При назначении средней дозы менее 90 мг/сут и продолжительности лечения менее 15 дней распространенность СД составила 10,5%. После коррекции по возрасту и полу максимальная суточная доза метилпреднизолона была единственным фактором риска развития СД. Таким образом, непродолжительное применение невысоких доз метилпреднизолона было условием, ограничивающим появление СД у пациентов с SARS.

В метаанализе исследований применения ГКС при SARS не было обнаружено их положительного влияния [11]. Однако в одном из исследований высокие дозы метилпреднизолона (0,5–1 мг/кг) в течение 3 дней с переходом на применение гидрокортизона 100 мг каждые 8 ч и пульс-терапия метилпреднизолоном 0,5 г внутривенно в течение 3 дней приводили к клиническому улучшению.

В метаанализе, посвященном изучению применения ГКС у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа, риск летального исхода и вторичных инфекций был достоверно выше у получавших ГКС (относительный риск – ОР 1,75, $p = 0,0002$ и ОР 1,98, $p = 0,04$ соответственно) [12]. Продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии также была выше у пациентов, получавших ГКС [MD (mean difference) 2,14, $p < 0,0001$].

Имеются данные ретроспективного многоцентрового исследования применения ГКС у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом при гриппе [13]. Обнаружена более высокая летальность у пациентов, получавших ГКС, – 43,5% (37/85) vs 19,2% (30/156), $p < 0,001$. Ранее применение ГКС было связано с увеличением риска летального исхода у всех пациентов (ОШ 5,02, 95% доверительный интервал – ДИ 2,39–10,54, $p < 0,001$) и во всех подгруппах. Более раннее назначение и более высокие дозы ассоциировались с более высокой госпитальной летальностью. Кроме того, раннее назначение ГКС было связано со значительным увеличением вероятности последующей бактериемии (ОШ 2,37, 95% ДИ 1,01–5,56).

В другом исследовании изучалась связь назначения ГКС и летальности у пациентов в критическом состоянии с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом гриппа [14]. Всего включены 1846 пациентов, ГКС были назначены 604 (32,7%), наиболее часто использовали метилпреднизолон [578 (95,7%) из 604]. Средняя суточная доза была эквивалентна 80 мг метилпреднизолона (интерквартильный размах – ИКР 60–120) в среднем – 7 дней (ИКР 5–10). Летальность оказалась выше у пациентов, получавших кортикостероиды (27,5% vs 18,8%, $p < 0,001$), и применение кортикостероидов достоверно повышало вероятность неблагоприятного исхода (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,08–1,60, $p < 0,006$).

Имеются данные исследования эффективности короткого курса ГКС у пациентов с инфекцией, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом [15]. При сравнении

пациентов, получавших и не получавших ГКС, не выявлено различий в неблагоприятных клинических исходах, пиковой вирусной нагрузке и продолжительности выделения респираторно-синцитиального вируса. Ни во время госпитализации, ни в процессе последующего наблюдения не выявлено эпизодов тяжелой гипергликемии, асептического некроза головки бедренной кости или психоза.

Таким образом, в начальный период пандемии не было и не могло быть данных по эффективности применения ГКС при COVID-19, а показания и противопоказания к применению кортикостероидов определялись на основе клинического опыта, приобретенного при лечении внебольничной пневмонии вирусной и другой этиологии [16, 17]. В первых рекомендациях Всемирной организации здравоохранения по ведению пациентов с COVID-19, опубликованных в январе 2020 г., был обобщен предшествующий опыт лечения гриппа, SARS и MERS. В разделе, посвященном применению кортикостероидов, указаны сильные рекомендации в пользу применения системных кортикостероидов у пациентов с тяжелым течением и в критическом состоянии и условные рекомендации против их применения у пациентов с нетяжелым COVID-19 [18]. Поэтому чрезвычайно актуальной была задача оценки эффективности и безопасности КСГ в реальной клинической практике у пациентов с COVID-19.

Применение ГКС при COVID-19

В феврале 2021 г. опубликованы результаты крупного рандомизированного клинического исследования RECOVERY, посвященного применению дексаметазона у госпитализированных пациентов с COVID-19 [19]. Важность результатов этого исследования было трудно переоценить, так как во многих руководствах по лечению пациентов с COVID-19, основанных на результатах исследований SARS, гриппа и MERS, применение ГКС либо было противопоказано, либо не рекомендовалось [16]. В исследовании RECOVERY изучено применение дексаметазона у 2104 пациентов, группа сравнения – 4321 пациент. Группы не различались по среднему возрасту ($66,9 \pm 15,4$ года и $65,8 \pm 15,8$ года соответственно), преобладали мужчины (64%), сопутствующая хроническая патология выявлена у 56% пациентов и включала заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной и дыхательной системы, печени и почек, злокачественные новообразования. Респираторную поддержку (низкопоточная инсуффляция кислорода, неинвазивная вентиляция легких) получали 60% больных, 16% нуждались в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Дексаметазон назначали в суточной дозе 6 мг (внутрь или внутривенно), средняя продолжительность лечения составила 7 дней. У получавших дексаметазон показатель 28-дневной летальности был ниже в группе пациентов, которым проводили ИВЛ (29,3% vs 41,4%; ОР 0,64, 95% ДИ 0,51–0,81) или применяли кислород без ИВЛ (23,3% vs 26,2%; ОР 0,82, 95% ДИ 0,72–0,94), и не изменилась в группе не получавших респираторную поддержку (17,8% vs 14,0%, ОР 1,19, 95% ДИ 0,92–1,55). Пациенты, получавшие дексаметазон, имели более короткую продолжительность госпитализации (12 сут vs 13 сут) и большую вероятность выписки с выздоровлением в течение 28 дней (ОР 1,10, 95% ДИ 1,03–1,17). Среди пациентов без ИВЛ на момент рандомизации количество комбинированных исходов (перевод на ИВЛ или смерть) было ниже у получавших дексаметазон (ОР 0,93, 95% ДИ 0,85–1,01). Среди пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, вероятность успешного прекращения ИВЛ в группе полу-

чивших дексаметазон была выше, чем в группе контроля (ОР 1,47, 95% ДИ 1,20–1,78). Таким образом, были получены доказательства высокого уровня достоверности, что у пациентов в критическом состоянии с COVID-19 применение дексаметазона в течение менее 10 дней привело к достоверному снижению уровня 28-дневной летальности. При этом тяжелых нежелательных реакций при применении ГКС не было. Однако доказательств эффективности применения дексаметазона у пациентов в тяжелом или среднетяжелом состоянии, не нуждающихся в респираторной поддержке, не получено.

Данные RECOVERY совпадают с результатами метаанализа 7 рандомизированных исследований применения ГКС и 28-дневной летальности у пациентов с COVID-19 в крайне тяжелом состоянии, опубликованного в сентябре 2020 г. и показавшего, что у пациентов в критическом состоянии применение ГКС приводило к существенному снижению показателя 28-дневной летальности (ОР 0,66, 95% ДИ 0,53–0,82, $p < 0,001$) [20]. Данных о развитии тяжелых нежелательных явлений также не получено.

Определенный интерес представляют результаты исследования маркеров нарастания тяжести заболевания и оценки эффективности применения ГКС на ранней стадии генерализованного воспаления [21]. Они свидетельствуют о наличии умеренной корреляционной связи между повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) крови и тяжестью заболевания ($r = 0,338$; $p < 0,001$): у пациентов с 2-кратным повышением по сравнению с более низким уровнем вероятность развития критического состояния оказалась выше (30% vs 4,3%, $p = 0,011$). Уровень ЛДГ превышал верхнюю границу нормальных показателей раньше, чем нарастала клиническая симптоматика. В среднем он повышался за 2,2 дня ($p < 0,001$) до достижения тяжелого состояния и за 3,9 дня ($p < 0,001$) – до критического. Ухудшение рентгенологической картины наблюдалось в среднем на 0,7 дня ($p = 0,021$) раньше достижения тяжелого и на 3,5 дня ($p = 0,002$) раньше критического состояния. ГКС назначали в дозе 0,75–1,5 мг/кг в сутки не более 7 дней. Пациенты были разделены на 2 группы: раннего применения ГКС (до 2-кратного повышения уровня ЛДГ) и сравнения (после 2-кратного повышения уровня ЛДГ). При раннем назначении ГКС меньшему количеству пациентов потребовалась ИВЛ (10,6% vs 33,3%, $p = 0,037$). Многомерный регрессионный анализ подтвердил, что раннее применение ГКС снижало риск развития тяжелого состояния (ОР 0,201, $p = 0,029$). Важность результатов этого исследования заключалась в появлении данных, свидетельствующих о необходимости назначения ГКС при COVID-19 на ранней стадии генерализованного воспаления и высокой эффективности коротких курсов ГКС в низких дозах.

Изучена эффективность короткого курса ГКС у госпитализированных пациентов с COVID-19 [22]. Исследованы 213 пациентов, метилпреднизолон был назначен 132 (62%) из них. Средняя суточная доза составила 0,5–1 мг/кг 1-кратно или в 2 введениях в течение 3 дней. У получавших ГКС необходимость перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии возникала реже, чем в контрольной группе (34,9% vs 54,3%, $p = 0,005$), а раннее назначение ГКС сокращало продолжительность госпитализации (5 дней vs 8 дней, $p < 0,001$).

В обзоре 52 исследований и метаанализе данных 15 710 пациентов, посвященных оценке эффективности ГКС при COVID-19, летальности и клиренсу ПНК SARS-CoV-2, пациентов, получавших ГКС, было меньше, чем не получавших (35,19% vs 64,49%; ОР 0,35, $p < 0,01$). Приме-

нение ГКС приводило к снижению клиренса РНК SARS-CoV-2 (взвешенная разность средних 3,98, $p < 0,05$), однако достоверной разницы в показателях летальности не получено (35,9% vs 64,1%; ОР 1,24, $p = 0,2$) [23].

В исследовании 86 пациентов (43 получали метилпреднизолон, остальные – плацебо) продолжительность выявления РНК SARS-CoV-2 у получавших метилпреднизолон была достоверно выше ($p = 0,023$) [24]. Средняя продолжительность клиренса РНК SARS-CoV-2 составила 11 (6–16) и 8 (2–12) дней соответственно (ОР 1,782–7,02, $p < 0,05$). Однако клинического ухудшения в течение 14 дней лечения в сравниваемых группах не было (4,8% vs 4,8%, $p = 1,00$).

В исследовании 72 пациентов (28 получали ГКС) не выявлено достоверных различий в клиренсе РНК вируса между получавшими и не получавшими ГКС (18 дней vs 17 дней, $p = 0,252$) [25]. Средняя суточная доза метилпреднизолона составила 140 мг, максимальная продолжительность лечения – 10 дней.

В исследовании 244 пациентов в критическом состоянии с COVID-19 ГКС были назначены 151 (62%), средняя суточная доза была эквивалентна 200 мг гидрокортизона (ИКР 100–800) [диапазон доз], средняя продолжительность применения – 8 дней (ИКР 4–12) [средняя продолжительность приема кортикостероидов (IQR)] [26]. У пациентов, получавших кортикостероиды, летальность оказалась выше (52,3% vs 5,4%), однако применение кортикостероидов не повлияло на риск неблагоприятного исхода (ОИШ 1,05, 95% ДИ 0,15–7,46, $p > 0,03$), так как тяжесть состояния пациентов этой группы была выше.

В апреле 2021 г. были опубликованы рекомендации Европейского респираторного общества по ведению пациентов, госпитализированных с COVID-19 [27]. В разделе, посвященном применению ГКС, даны сильные рекомендации в пользу применения системных кортикостероидов у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке (низкопоточная инсуффляция кислорода, неинвазивная или инвазивная вентиляция легких). Пациентам, не нуждающимся в респираторной поддержке, назначение ГКС не показано. Рекомендуемая доза составляет 6 мг дексаметазона в сутки, продолжительность – 10 дней.

Таким образом, до настоящего времени не решены противоречия по применению ГКС у госпитализированных пациентов вне отделений реанимации и интенсивной терапии. Эти противоречия связаны с интерпретацией результатов, полученных у разных по тяжести групп пациентов, с разными периодами применения ГКС, недостатком данных по физиологической продолжительности клиренса вирусной РНК и сложности ее клинической интерпретации. Очень важно, что в исследованиях последнего года появилась тенденция к оценке влияния ГКС не только на летальность, но и на риск неблагоприятного исхода.

Механизмы регуляции активности кортикостероидных гормонов

Кортикостероидные гормоны (ГКС) по критерию активности гидрокортизона условно делятся на минералокортикостероиды и ГКС: первые преимущественно влияют на солевой и водный баланс, вторые обладают широким спектром активности и оказывают влияние на метаболизм глюкозы, иммунный гомеостаз, обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным действием [28].

ГКС оказывают противовоспалительный эффект за счет выработки противовоспалительных и подавления выработки провоспалительных белков. Оценка терапевтических свойств ГКС и их побочных эффектов на молекуляр-

ном уровне является актуальной целью биомедицинских исследований. Механизм действия ГКС реализуется через глюкокортикоидный рецептор (ГР), экспрессия которого регулирует широкий спектр реакций, различающихся по величине и специфичности у разных типов клеток и тканей. С момента открытия ГР прошло более 30 лет, и исследования в этой области существенно расширили представление об основных молекулярных механизмах действия ГКС [29].

ГР – белок, относящийся к семейству ядерных рецепторов, лигандзависимых факторов транскрипции, кодируется геном *NR3C1*, расположенным на коротком плече хромосомы 5 (5q31Y32), и содержит 9 экзонов. ГР представляет модульный белок, состоящий из 3 доменов: N-концевого регуляторного (NTD), центрального ДНК-связывающего (DBD), шарнирной области и C-концевого лигандсвязывающего домена (LBD) [28].

Активность ГР регулируется эндогенным кортизолом или его синтетическими аналогами. В отсутствие лиганда (эндогенного или синтетического ГКС) ГР-α преимущественно располагается в цитоплазме клеток в составе мультипротеинового комплекса, включающего белки теплового шока (HSP) 90, 70 и иммунофилины FKBP52 и FKBP51. HSP90 удерживает ГР-α в цитоплазме в неактивном состоянии, а также регулирует активность лиганда. При связывании с лигандом ГР-α претерпевает конформационные изменения, которые приводят к его активации. В итоге белковый комплекс распадается, и рецептор транслоцируется в ядро клетки. В ядре он взаимодействует с ДНК и другими белками, что определяет биологическую реакцию. После отсоединения лиганда ГР-α из ядра возвращается в цитоплазму, где снова переходит в комплексную форму и приобретает способность к связыванию с лигандом для запуска следующего цикла [30].

В ядре комплекс ГКС+ГР-α связывается с определенными областями ДНК – генами, обеспечивающими регуляцию глюкокортикоидов (GRE), регулирует транскрипцию множества генов-мишеней ГКС посредством 2 основных механизмов, трансактивации и трансрепрессии. Варианты действия ГКС на геном определяются 3 основными механизмами [28]:

- 1) прямым связыванием комплекса ГКС+ГР с GRE;
- 2) связыванием ГР с другими факторами транскрипции без контакта с ДНК;
- 3) комплексным связыванием ГР с GRE ДНК и факторами транскрипции.

Противовоспалительное и иммуносупрессивное действие ГКС реализуется в основном через механизм опосредованной геной регуляции, когда комплекс ГКС+ГР связывается с такими факторами транскрипции, как ядерный фактор κВ и активирующий белок-1, физиологическая роль которых – активация широкого спектра провоспалительных генов. Поскольку эти факторы транскрипции регулируют экспрессию воспалительных генов, их связывание ГР в конечном итоге приводит к репрессии большого количества провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор, интерлейкины-1β, 2, 3 и 6 [30]).

Снижение эффекта ГКС может возникнуть в результате подавления ГР кортикостероидами (длительное применение ГКС), нарушения связывания с ДНК, транслокации рецептора или усиления экспрессии изоформы ГР-β – антагониста ГР-α. Имеется ряд генетических факторов устойчивости к ГКС: наличие полиморфизмов в гене ГР, приводящих к нарушению образования комплексов ГКС+ГР, что, в свою очередь, снижает транскрипцию и усиливает тран-

супрессию генов, кодирующих белки, ответственные за клеточный ответ на ГКС, или уменьшает экспрессию ГР, снижая ответ на ГКС [31, 32].

При изучении динамики экспрессии ГР- α /ГР- β на полиморфно-ядерных клетках крови у больных с сепсисом было обнаружено постепенное снижение во времени экспрессии ГР- α и β . Экспрессия ГР- α снижалась в 4 раза через 4 дня после госпитализации ($p < 0,0001$) и оставалась низкой в течение 2 нед после выписки ($p < 0,001$). Уровень экспрессии ГР- β оставался стабильным сразу после госпитализации, но через 1 нед снижался в 3 раза ($p < 0,01$) и оставался таковым в течение последующих 2 нед ($p < 0,001$). Полученные результаты показывают, что у пациентов в критическом состоянии экспрессия ГР- α и β снижается. Этим можно объяснить разную чувствительность пациентов к введению экзогенных ГКС или к эндогенной секреции кортизола [33]. Кроме того, эти данные являются теоретическим обоснованием раннего применения кортикостероидов для снижения генерализованного воспаления, когда их физиологические эффекты существенно не отличаются от пациентов в некротических состояниях.

В исследованиях *in vitro* доказана способность цитокинов вызывать резистентность к ГКС за счет снижения аффинности связывания ГР- α с кортизолом или его синтетическими производными. Такие нарушения функции ГР- α были обнаружены на Т-клетках, инкубированных с комбинацией интерлейкинов-2 и 4, 1, 6 и 13. В экспериментальных моделях сепсиса и сепсисиндуцированного острого респираторного дистресс-синдрома показано, что максимальная связывающая способность ГР непрерывно снижалась после введения эндотоксина. Одновременно с этим наблюдалось заметное повышение концентрации кортизола, что можно объяснить не только его избыточной выработкой, но и снижением связывания с эффекторными системами. Эти данные свидетельствуют о возможности появления резистентности к глюкокортикоидам в процессе развития генерализованного воспаления [34–36].

Заключение

В настоящее время нет противовирусных препаратов, способных снизить летальность пациентов с COVID-19, поэтому совершенствование патогенетической терапии, в том числе ГКС, является актуальной задачей. Получены убедительные доказательства положительного влияния ГКС на летальность пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, но эффективность у пациентов в тяжелом или среднетяжелом состоянии изучена недостаточно, результаты клинических исследований – противоречивы. Однако именно эта группа пациентов является наиболее подходящей для применения ГКС с точки зрения получения наиболее высокого эффекта на воспаление и течение инфекции в целом. Остаются неясными молекулярные механизмы, ответственные за чувствительность к ГКС, практически не изучены генетические аспекты неэффективности глюкокортикоидной терапии у инфекционных больных. Все эти проблемы требуют дальнейшего изучения и систематизации, так как пандемия COVID-19 доказала ограниченность представлений об эффективности ГКС в качестве противовоспалительной терапии при вирусных инфекциях. Необходимо отметить, что критические состояния при COVID-19 развиваются примерно у 5% пациентов, и существенно более значительная часть больных (15%) госпитализируются в тяжелом состоянии и требуют оказания немедленной помощи с целью профилактики развития критического состояния. По-видимому, именно эта многочисленная группа теоретически и практически должна получать максимально эффективную противовоспалительную терапию, и роль КСГ в этой терапии должна быть значительной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды
ГР – глюкокортикоидный рецептор
ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИКР – интерквартильный размах
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ОР – относительный риск

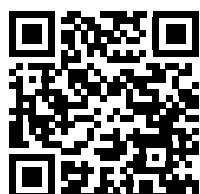
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
MERS (Middle East respiratory syndrome) – ближневосточный респираторный синдром
SARS (Severe acute respiratory syndrome) – тяжелый острый респираторный синдром

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schmidt S, Rainer J, Ploner C, et al. Glucocorticoid-induced apoptosis and glucocorticoid resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cell Death Differ*. 2004;11(Suppl. 1):45-55. DOI:10.1038/sj.cdd.4401456
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1711-23. DOI:10.1056/NEJMr050541
- Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):457-65. DOI:10.1517/14740338.2016.1140743
- Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96(1):23-43. DOI:10.1016/S0163-7258(02)00297-8
- Dale DC, Petersdorf RG. Corticosteroids and infectious diseases. *Med Clin North Am*. 1973;57(5):1277-87. DOI:10.1016/S0025-7125(16)32228-3
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
- Arabi YM, Mandourah Y, AlHameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-67. DOI:10.1164/rccm.201706-1172OC
- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304-9. DOI:10.1016/j.jcv.2004.07.006
- Lee DT, Wing YK, Leung HC, et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: A case-control study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1247-9. DOI:10.1086/424016
- Xiao JZ, Ma L, Gao J, Yang ZJ, et al. Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2004;43(3):179-82.
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. DOI:10.1371/journal.pmed.0030343

12. Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99. DOI:10.1186/s13054-019-2395-8
13. Tsai MJ, Yang KY, Chan MC, et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: A nationwide multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):26. DOI:10.1186/s13613-020-0642-4
14. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: A propensity score matching study. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1470-82. DOI:10.1007/s00134-018-5332-4
15. Lee FE, Walsh EE, Falsey AR. The effect of steroid use in hospitalized adults with respiratory syncytial virus-related illness. *Chest*. 2011;140(5):1155-61. DOI:10.1378/chest.11-0047
16. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ*. 2020;369:m1936. DOI:10.1136/bmj.m1936
17. Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43:183-4. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30361-5
18. WHO. World Health Organization; Geneva: Jan 28, 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfectionwhen-novelcoronavirus\(ncov\)infectionissuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfectionwhen-novelcoronavirus(ncov)infectionissuspected). Accessed: 15.08.2021.
19. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. February 25, 2021. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704 DOI:10.1056/NEJMoa2021436
20. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41. DOI:10.1001/jama.2020.17023
21. Li Y, Zhou X, Li T, et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: A multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1869-77. DOI:10.1080/22221751.2020.1807885
22. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al.; Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114-20. DOI:10.1093/cid/ciaa601
23. Wang J, Yang W, Chen P, et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249481. DOI:10.1371/journal.pone.0249481
24. Tang X, Feng YM, Ni JX, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration*. 2021;100(2):116-26. DOI:10.1159/000512063
25. Hu Z, Lv Y, Xu C, et al. Clinical Use of Short-Course and Low-Dose Corticosteroids in Patients With Non-severe COVID-19 During Pneumonia Progression. *Front Public Health*. 2020;8:355. DOI:10.3389/fpubh.2020.00355
26. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):241. DOI:10.1186/s13054-020-02964-w
27. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2100048. DOI:10.1183/13993003.00048-2021
28. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-47. DOI:10.1038/nri.2017.1
29. Heming N, Sivanandamoorthy S, Meng P, et al. Immune Effects of Corticosteroids in Sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:1736. DOI:10.3389/fimmu.2018.01736
30. Vardas K, Ilia S, Sertedaki A, et al. Increased glucocorticoid receptor expression in sepsis is related to heat shock proteins, cytokines, and cortisol and is associated with increased mortality. *Intensive Care Med Exp*. 2017;5(1):10. DOI:10.1186/s40635-017-0123-8
31. Mohamed NA, Abdel-Rehim AS, Farres MN, et al. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1 646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(3):325-30. DOI:10.5114/ceji.2015.54594
32. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545. DOI:10.3389/fimmu.2019.01545
33. Vassiliou AG, Floros G, Jahaj E, et al. Decreased glucocorticoid receptor expression during critical illness. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(4):e13073. DOI:10.1111/eci.13073
34. Almawi WY, Lipman ML, Stevens AC, et al. Abrogation of glucocorticoid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN-gamma. *J Immunol*. 1991;146(10):3523-7.
35. Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, et al. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol*. 1993;151(7):3460-6.
36. Spahn JD, Szeffler SJ, Surs W, et al. A novel action of IL-13: induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity. *J Immunol*. 1996;157(6):2654-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2021



OMNIDOCUTOR.RU

Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы: особенности течения, клинические проявления, осложнения и возможности профилактики

Н.Г. Приходченко✉

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

Вирус ветряной оспы (*Varicella zoster virus* – VZV) – патогенный вирус герпеса человека, который вызывает ветряную оспу в качестве первичной инфекции, после чего он длительно и латентно персистирует в периферических ганглиях. Спустя десятилетия вирус может реактивироваться спонтанно либо после воздействия ряда триггерных факторов, вызывая опоясывающий герпес (опоясывающий лишай). Причины длительной персистенции VZV постепенно раскрываются, но некоторые вопросы в настоящее время остаются неизвестными. Ветряная оспа и ее осложнения протекают особенно тяжело у пациентов с ослабленным иммунитетом, но нередко встречаются и у людей без факторов риска. Наиболее частым и важным осложнением реактивации VZV является постгерпетическая невралгия, нередко развиваются энцефалит, сегментарная моторная слабость и миелопатия, черепные невропатии, гастроинтестинальные осложнения. Единственным научно обоснованным эффективным и доступным способом массовой профилактики в настоящее время остается вакцинация. Вакцины против ветряной оспы безопасны и эффективны в предотвращении заболеваемости и смертности, ассоциированных с этим заболеванием.

Ключевые слова: ветряная оспа, опоясывающий герпес, вирус *Varicella zoster*, постгерпетическая невралгия, вакцина от ветряной оспы

Для цитирования: Приходченко Н.Г. Инфекция, вызванная вирусом ветряной оспы: особенности течения, клинические проявления, осложнения и возможности профилактики. Терапевтический архив. 2021;93(11):1401–1406. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201192

REVIEW

Varicella-pox virus infection: features of the course, clinical manifestations, complications, and possibilities for prevention

Nelli G. Prikhodchenko✉

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract

Varicella zoster virus (VZV) is a pathogenic human herpes virus that causes chickenpox as a primary infection, after which it persists for a long time and latently in the peripheral ganglia. Decades later, the virus can reactivate spontaneously, or after exposure to a number of triggering factors, causing herpes zoster (shingles). The reasons for the long-term persistence of VZV are gradually being revealed, but some issues remain unknown at the moment. Chickenpox and its complications are especially difficult in immunocompromised patients, but they are often found in people without risk factors. The most frequent and important complication of VZV reactivation is postherpetic neuralgia; encephalitis, segmental motor weakness and myelopathy, cranial neuropathies, and gastrointestinal complications often develop. The only scientifically proven effective and affordable way of mass prevention at the moment is vaccination. Chickenpox vaccines are safe and effective in preventing morbidity and mortality associated with the disease.

Keywords: varicella, herpes zoster, *Varicella zoster virus*, postherpetic neuralgia, *Herpes zoster* vaccine

For citation: Prikhodchenko NG. Varicella-pox virus infection: features of the course, clinical manifestations, complications, and possibilities for prevention. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1401–1406. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201192

Введение

Ветряная оспа к настоящему времени представляет серьезную проблему для современного здравоохранения [1–4]. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения ежегодно регистрируется до 4200 случаев смерти по причине осложненного течения ветряной оспы, до 4,2 млн случаев тяжелых форм ветряной оспы ежегодно приводит к госпитализации [1, 2]. В России ветряная оспа последние 12 лет стабильно сохраняет лидирующую позицию в структуре инфекционной заболеваемости [3]. В структуре по возрастной заболеваемости ветряной оспой наиболее высок ее уровень среди детей 3–6 лет, несколько реже она регистрируется у детей 1–2 лет и 7–14 лет, а наименьшие показатели заболеваемости ветряной оспой отмечаются среди малышей меньше 1 года [2, 3, 5].

Вирус ветряной оспы (*Varicella zoster virus* – VZV) – патогенный для человека α-герпес-вирус [2, 4], обладающий нейротропным действием. После первичной инфекции VZV становится латентным и длительно персистирует в нервной системе, в первую очередь в нейронах периферических вегетативных ганглиев, включая ганглии задних корешков, черепных нервов, тройничного нерва и вегетативные ганглии кишечника [6–10]. Спустя несколько десятилетий латентный VZV может реактивироваться либо спонтанно, либо под действием одного или нескольких неспецифических факторов, являться причиной развития опоясывающего герпеса (*Herpes zoster* – HZ) или опоясывающего лишая, который обычно проявляется в виде болезненных или зудящих кожных везикулярных высыпаний [11]. Эта вирусная реактивация становится более ча-

Информация об авторе / Information about the author

✉Приходченко Нелли Григорьевна – д-р мед. наук, доц. Института педиатрии. Тел.: +7(924)521-30-67; e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2106-2572

✉Nelli G. Prikhodchenko. E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2106-2572

стой с увеличением возраста человека-хозяина и снижением клеточного иммунитета к вирусу у таких людей [4, 11]. Хотя основным и наиболее важным осложнением НЗ является постгерпетическая невралгия (ПНН), за последнее десятилетие стало все более очевидным, что реактивация VZV вызывает множество острых, подострых и хронических неврологических синдромов, поэтому ее клинические проявления разнообразны, а развившиеся осложнения представляют значительную проблему [12–17].

Причины длительной персистенции VZV постепенно раскрываются, но некоторые вопросы в настоящее время остаются неизвестными [18].

VZV: рост, размножение и персистенция в нервных ганглиях

Единственный естественный резервуар VZV – человек. В литературе есть сообщения о моделях животных с явной латентной инфекцией, таких как крысы Wistar и хлопковые крысы, однако реактивация VZV в этих моделях не достигнута. Морские свинки могут быть инфицированы VZV и даже иметь латентную инфекцию, хотя воспроизвести ветряную оспу у этих животных не удалось [18]. Модель латентной инфекции VZV на морских свинках разработана J. Chen и соавт. (2011 г.) и представляет огромный интерес, поскольку дает представление о патогенезе данной инфекции у человека [19]. Внутренние первичные афферентные нейроны обнаруживаются в нервной системе морских свинок, известно, что VZV устанавливает латентный период в первичных афферентных нейронах ганглиев задних корешков и ганглиев черепных нервов. Хотя ожидалось, что VZV может преимущественно инфицировать внутренние первичные афферентные нейроны в культурах кишечных ганглиев, оказалось, что это не так [9, 18, 20, 21]. Когда нейроны подвергались воздействию бесклеточного VZV, вирионы инфицировали нейроны, но вызывали латентную инфекцию. Нейроны выживали неопределенно долго, экспрессировались только продукты гена VZV, связанные с латентностью, и они были ограничены цитоплазмой. Напротив, когда фибробласты морской свинки или человека присутствовали при воздействии VZV на кишечные нейроны, инфекция была литической. Нейроны погибли в течение 48–72 ч, ранние белки переместились в ядро и были экспрессированы. Вирусные частицы обнаруживали под электронным микроскопом в инфицированных кишечных нейронах, и инфекция передавалась сокультивированным клеткам MeWo. Добавление фибробластов не реактивировало VZV с латентного периода в инфицированных кишечных нейронах; однако реактивация вызывалась, когда неструктурный белок ORF61p экспрессировался в латентно инфицированных нейронах [22]. Эта модель *in vitro* до сих пор является единственной латентной моделью, демонстрирующей реактивацию VZV из его латентного состояния.

Поскольку обнаружено, что VZV инфицирует кишечные нейроны морских свинок *in vitro*, предприняты попытки определить, может ли латентная инфекция также быть установлена в нервной системе морской свинки *in vivo*. Протестировано три метода, каждый из которых смог установить латентную инфекцию в нейронах морской свинки [23]. Это были внутрикожные инъекции VZV-инфицированных эмбриональных фибробластов легких человека (HELFL), прямая инъекция VZV-инфицированных HELFL в кишечник и внутривенная инъекция VZV-инфицированных моноклеарных клеток периферической крови человека или морской свинки (среди которых большинство

инфицированных клеток были Т-лимфоцитами). Внутривенный путь привел к установлению латентности VZV практически в каждом нейроне кишечника морской свинки, а также к латентности в нейронах ганглиев дорсального пути.

В течение многих лет предполагалось, что VZV распространяется из дыхательных путей, но фактических доказательств того, что это происходит, нет [20–22]. Напротив, жидкость в эпидермальных пузырьках, характеризующих сыпь при ветряной оспе, очень заразна и, как отмечалось, заполнена хорошо сформированными интактными вирионами [8, 9, 20]. Высокоинфекционные частицы VZV аэролизуются и уносятся от кожи инфицированных пациентов, распространяясь воздушным путем [22]. VZV не передается от одного человека к другому, если кожные поражения отсутствуют, а когда такие поражения присутствуют, степень заражения напрямую связана с количеством имеющихся кожных поражений [4, 13]. VZV не распространяется при кашле или чихании, хотя ДНК VZV присутствует в слюне во время инфекции [23]. Инфекционный период VZV является лабильным, вирус не сохраняется в течение значительных периодов времени на поверхностях или одежде, хотя его ДНК можно долгое время обнаруживать в комнатной пыли [24].

После передачи VZV человеку, восприимчивому к ветряной оспе, слизистая оболочка дыхательных путей инфицируется, что приводит к инвазии эпителия миндалин, где может происходить некоторая продукция бесклеточного VZV, который потенциально может быть нейтрализован пассивной иммунизацией. Впоследствии во время инкубационного периода ветряной оспы VZV заражает CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты [25]. Во время VZV-виремии, которая может длиться несколько дней, VZV-инфицированные иммунные клетки, находящиеся в коже, переносят инфекцию в кератиноциты [24]. Эта виремия может также инфицировать другие клетки и ткани организма. Врожденный иммунитет, связанный с выработкой интерферона α , временно контролирует размножение VZV в коже, но в конечном итоге врожденное сопротивление кожи преодолевается, что приводит к развитию кожных повреждений. Предполагают, что первоначальная резистентность, которую обеспечивает врожденный иммунитет, замедляет размножение вируса, тем самым гарантируя время для развития адаптивного иммунитета, который, наконец, контролирует размножение вируса [20, 25]. Способность врожденного иммунитета замедлять распространение VZV заключается в погружении вируса в поздние эндосомы в инфицированных клетках, что создает условия для медленной передачи от клетки к клетке и, следовательно, обеспечивает надежный механизм, предотвращающий подавление вирусом человеческого организма. Эти механизмы, которые способствуют выживанию хозяина, таким образом дают вирусу эволюционное преимущество [20, 24]. Относительно длительный инкубационный период, составляющий 2–3 нед, также может облегчить вакцинацию для предотвращения клинически манифестных заболеваний. Распространение VZV от клетки к клетке, которая устраняет внеклеточную циркуляцию вирионов, объясняет, почему Т-лимфоциты CD4 и CD8 более важны для защиты хозяина, чем специфические антитела. Лабораторные исследования VZV-клеточного иммунитета у взрослых, страдающих ветряной оспой, показали, что тяжесть заболевания положительно коррелирует с вирусной нагрузкой и отрицательно – с вирус-специфическими ответами Т-лимфоцитов [26].

Ветряная оспа: клинические проявления и осложнения

Первичная инфекция, вызываемая вирусом VZV, – ветряная оспа. Данное заболевание считается очень контагиозным и чаще всего встречается у детей до 10 лет [3, 4]. Основным признаком болезни является везикулярная зудящая сыпь, которая возникает в основном на туловище, голове и лице, несколько меньше на конечностях. Распространение сыпи – диагностический признак и может использоваться для дифференциации ветряной оспы от натуральной оспы. Сыпь развивается в течение нескольких дней от пятнисто-папулезных поражений до пузырьков, пустул и корочек. В отличие от натуральной оспы на любом участке кожи одновременно могут присутствовать все элементы, при этом наиболее контагиозным считается период, когда сыпь везикулярная [14, 19, 26]. Трудно исключить возможность респираторного распространения VZV в доэруптивном периоде. Обычно предполагается, что болезнь передается за 48 ч до появления сыпи, но доказательства этого ограничены. Другие симптомы ветряной оспы – недомогание и лихорадка. Ветряная оспа обычно длится от 5 до 7 дней [19]. Вероятность тяжелой формы ветряной оспы (и даже летального исхода) у взрослых в 25 раз выше, чем у детей [2, 3, 13, 19]. Взрослые, больные ветряной оспой, особенно подвержены риску развития первичной пневмонии, вызываемой ветряной оспой.

Кожные пузырьки, возникающие при ветряной оспе, обычно вызывают зуд; расчесывание является обычным явлением и, вероятно, способствует аэрозолизации VZV с последующим распространением на другие участки. Зуд и расчесывание увеличивают риск развития суперинфекции, бактериального целлюлита, пневмонии и/или сепсиса, требующего госпитализации и внутривенной антимикробной терапии [13, 14, 27].

При ветряной оспе могут возникать 2 формы осложнений со стороны центральной нервной системы:

- 1) обычно самоограничивающаяся мозжечковая атакия (1 случай из 4 тыс.);
- 2) более серьезный энцефалит (1 случай из 10 тыс.), который может быть тяжелым или смертельным.

У пациентов с ослабленным иммунитетом возможно развитие серьезных осложнений ветряной оспы с длительным течением, включая лихорадку, распространенную сыпь, в том числе геморрагическую, пневмонию, гепатит и энцефалит [28]. Обычно один случай ветряной оспы обеспечивает пожизненный иммунитет, но зарегистрированы и реинфекции [19, 24, 28].

Синдром врожденной ветряной оспы встречается примерно у 2% детей, рожденных от женщин, у которых ветряная оспа развивается между 8 и 26 нед беременности [7]. У детей проявляются различные симптомы, включая рубцы на коже, серьезные повреждения центральной и вегетативной нервной системы, поражение глаз и аномалии конечностей. Дети, рожденные с синдромом врожденной ветряной оспы, часто не выживают в младенчестве, и, если это так, у них высока вероятность развития НЗ в раннем возрасте [7, 12, 29].

Гастроинтестинальные осложнения VZV

Разработка *in vitro* модели инфекции VZV с особенностями латентности и реактивации в кишечных нейронах морских свинок привела к поиску возможности обнаружения латентного VZV в кишечных нейронах человека [10, 21]. Исследования детей, перенесших рутинные операции на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), привели

к идентификации латентного гастроинтестинального VZV в кишечных нейронах [21]. Последующая идентификация ДНК VZV в слюне детей и взрослых с НЗ создала способ обнаружения реактивации VZV в ЖКТ при отсутствии повреждений кожи [23]. Язвы желудка и толстой кишки, вызванные VZV, идентифицированы с помощью VZV в слюне и иммунофлуоресцентных тестов на тканях кишечника. Дальнейшие исследования кишечного НЗ продолжаются. Предположительно, VZV достигает кишечных ганглиев при виремии ветряной оспы и устанавливает там латентный период. Латентный вакцинный вирус (штамм *Oka*) также иногда обнаруживался [21, 23]. Возможно, что бессимптомная реактивация VZV в ЖКТ, являющемся крупнейшим иммунным органом в организме, играет некоторую роль в поддержании долгосрочного иммунитета к вирусу.

Опоясывающий лишай

НЗ – вторичное заболевание VZV, которое развивается из-за реактивации VZV, находящегося в латентном состоянии после перенесенной ветряной оспы. VZV реактивируется с латентного периода, несмотря на наличие циркулирующих антител к VZV, которые часто присутствуют в высоком титре при возникновении НЗ. Реактивация VZV в нейронах происходит с неизвестной частотой, но, возможно, очень часто [6, 8]. Реальность субклинической реактивации продемонстрирована, когда определено, что у 1/3 астронавтов временная реактивация VZV развивалась во время космических путешествий [30]. Диагноз поставлен при обнаружении ДНК VZV в слюне, у астронавтов не было симптомов НЗ, а вирусная ДНК исчезла в течение нескольких недель после возвращения на Землю. Важно отметить, что инфекционный VZV очень редко выделяют из слюны пациентов с активными или субклиническими VZV-инфекциями [21].

Сыпь НЗ обычно односторонняя и дерматомная, характерна везикулярная сыпь, болезненная и/или зудящая. Существует широкий спектр заболеваний, связанных с НЗ, от боли без сыпи до сильной сыпи с диссеминацией [6, 9, 19].

Лица с НЗ, у которых есть везикулярная сыпь, могут передавать VZV другим субъектам. При этом у восприимчивых людей возникает не НЗ, а ветряная оспа, т.е. первичное заболевание, вызванное VZV. НЗ может иногда возникать при отсутствии сыпи. Когда это происходит, он известен как *Zoster sine herpete* и проявляется как односторонний болевой синдром, ограниченный дерматомами, энцефалит или другое неврологическое проявление или желудочно-кишечное расстройство [2, 5].

В частности, у лиц с ослабленным иммунитетом, например с ВИЧ-инфекцией, НЗ может проявляться как потеря зрения из-за прогрессирующего некроза наружной сетчатки – чрезвычайно серьезной инфекции, которая, несмотря на противовирусную терапию, обычно прогрессирует до слепоты. НЗ, поражающий тройничный нерв, также может приводить к офтальмиту с кератитом. О таких инфекциях сообщалось у пациентов с ослабленным иммунитетом [31–33].

VZV-индуцированная васкулопатия, которая может сопровождать НЗ или протекать без сыпи, имитирует гигантоклеточный артериит церебральных артерий [31]. Это серьезное заболевание, которое может проявляться нарушением мозгового кровообращения, зрения или слепотой и/или преходящими ишемическими атаками. Диагноз можно поставить, если проведена биопсия височной артерии; возможно обнаружить ДНК VZV, а с помощью иммуноцитохимических методов есть вероятность выявить вирусные

белки VZV [33]. НЗ обычно встречается у людей старше 50 лет, но может также возникнуть и у более молодых людей, включая детей [13, 14].

ПГН – невропатический болевой синдром, который возникает примерно через 1 мес после начала НЗ и часто бывает тяжелым. Частота ПГН увеличивается в зависимости от возраста и наиболее распространена в пожилом возрасте. Боль НЗ отличается от острой боли, связанной с сыпью в начале заболевания. Острая боль часто поддается лечению противовирусной терапией [32]. Однако существует мало доказательств того, что раннее лечение противовирусными препаратами неизменно предотвращает ПГН [32]. Проблема раннего лечения и профилактики может заключаться в сложности постановки диагноза на раннем этапе, чтобы достаточно быстро прервать НЗ и предотвратить ПГН.

Диагноз ветряной оспы и НЗ обычно ставится клинически по появлению кожной сыпи. В запутанных или необычных случаях диагноз может быть установлен путем выявления ДНК VZV в поражениях кожи с помощью полимеразной цепной реакции. У пациентов с подозрением на менингит или энцефалит, другие осложнения, вызванные VZV, вирусная ДНК может быть обнаружена в спинномозговой жидкости и/или слюне [2, 6, 19].

Клиническое наблюдение тяжелого течения ветряной оспы у ребенка в возрасте 6 лет, осложнившейся энцефалитом

Мальчик М. 6 лет поступил в детское инфекционное отделение с жалобами на головную боль, рвоту, снижение аппетита, сильную слабость в ногах, обильную сыпь с корочками и зудом. Последние 7 дней получал амбулаторное лечение у участкового педиатра по поводу ветряной оспы, типичной, легкое течение. В дебюте заболевания отмечены незначительные высыпания по телу и волосистой части головы без повышения температуры, контакт с больным ветряной оспой произошел в детском учреждении. Ребенок находился на домашнем режиме, получал симптоматическую терапию: обработка элементов раствором калиямарганата. На 7-й день болезни самочувствие ухудшилось: появились рвота, головная боль, слабость в ногах, снижение аппетита, выраженное головокружение. Машиной скорой медицинской помощи мальчика госпитализировали. Анамнез жизни без особенностей, хронические заболевания отрицает, физическое и нервно-психическое развитие соответственно возрасту, вакцинирован согласно национальному календарю профилактических прививок. Против ветряной оспы привит не был. Острые респираторные инфекции – 3–4 раза в год. При поступлении состояние тяжелое за счет интоксикации, неврологической симптоматики. При объективном осмотре выявлены умеренно выраженные менингеальные симптомы с преобладанием атактического синдрома. Лежа отмечалось вынужденное положение с фиксацией головы влево и тенденцией к запрокидыванию. Выявлены наличие установочного нистагма, нарушение конвергенции с двух сторон. Глазные щели равные, язык по средней линии, тонус мышц незначительно снижен, парезов нет, сухожильные рефлексы высокие без асимметрии. На коже умеренное количество сыпи по всему телу в стадии корочек. Видимые слизистые оболочки чистые. Отмечается увеличение лимфатических узлов преимущественно затылочных, шейных, паховых до 1,0 см в диаметре. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ без особенностей. На основании появления мозжечкового синдрома, очаговой симптомати-

ки на фоне течения ветряной оспы выставлен диагноз: энцефалит ветряночной этиологии.

Проведено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование. В общем анализе крови отмечено увеличение СОЭ до 30 мм/ч, умеренный лейкоцитоз до $15,5 \times 10^9/\text{л}$, остальные показатели в пределах нормы. В общем анализе мочи без патологии. В биохимическом анализе крови – повышение С-реактивного белка до 18 г/л. Люмбальная пункция: ликвор бесцветный, прозрачный, белок – 0,035 г/л, лимфоцитарный цитоз – 8/3, сахар и хлориды в пределах нормы. Проведено лечение: ацикловир 10 мг/кг в сутки в течение 14 дней, заместительная иммунотерапия внутривенно капельно, инфузионная терапия. На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика состояния ребенка. Улучшилось самочувствие – головных болей и головокружений нет, контактен, на вопросы отвечает охотно, правильно. Стал самостоятельно садиться, вставать, ходить. Менингеальные симптомы отрицательные. Выписка через 2 нед с выздоровлением. После выписки ребенок находился под наблюдением участкового педиатра и невролога. В процессе наблюдения получал реабилитацию: курсы массажа, физиотерапии. Ухудшения самочувствия в период наблюдения не отмечалось. Двигательная активность восстановлена полностью, на психоэмоциональное развитие ребенка заболевание не повлияло.

Таким образом, несмотря на то, что ветряная оспа является доброкачественным и в большинстве случаев легким детским инфекционным заболеванием, возможно развитие тяжелых осложнений, предсказать развитие которых невозможно.

Профилактика заражений VZV

Единственным научно обоснованным, эффективным и доступным способом массовой профилактики в настоящее время является вакцинация [3, 6, 34–38]. Применяемые сейчас вакцины против ветряной оспы разработаны в середине 70-х годов XX в. Вакцины VZV лицензированы для рутинного использования против ветряной оспы в 1995 г. и против НЗ в 2006 г. в США [35] и других странах мира, включая Австралию, Бразилию, Канаду, Китай, Германию, Грецию, Израиль, Италию, Японию, Уругвай, Катар, Южную Корею, Испанию и Тайвань [36]. В США для иммунизации детей младше 12 лет первоначально рекомендована 1 доза. Поскольку исследование FAMA показало, что сероконверсия не произошла после 1 дозы вакцины против ветряной оспы примерно у 20% детей, и многочисленные вспышки ветряной оспы зарегистрированы в детских садах и школах среди иммунизированных, Центром по контролю и профилактике заболеваний рекомендована схема введения 2 доз в 2006 г. [35]. Около 85% детей защитила 1 доза, а после 2-й дозы защита увеличилась до 98%. Дополнительные и более свежие исследования показали улучшение защиты после 2 доз [36–38].

В России вакцинация против вируса ветряной оспы проводится в рамках национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, поэтому охват населения прививками остается невысоким и не оказывает значимого влияния на эпидемический процесс. В целом по стране продолжает наблюдаться тенденция роста показателей заболеваемости данной инфекцией, расширение программы вакцинации и доступности вакцин, несомненно, улучшит эти показатели.

В настоящее время в России стала доступна еще одна вакцина для профилактики ветряной оспы – Варивакс®.

Эта вакцина создана на основе штамма *Oka*, который используют для производства иммунологических препаратов согласно позиции Всемирной организации здравоохранения [3]. Данный препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности, активно используется за рубежом более 20 лет.

В соответствии с инструкцией по применению вакцина показана для плановой и экстренной профилактики ветряной оспы с 12-месячного возраста у лиц, не болевших ветряной оспой и не вакцинированных ранее. Вакцина вводится двукратно с минимальным интервалом в 1 мес, а у подростков старше 13 лет и взрослых 2-я доза – через 4–8 нед. Преимуществами Варивакса являются: доказанная высокая эффективность и безопасность (*vOka* ослаблена и безопасна даже для пациентов с ослабленным иммунитетом, а тяжелые побочные реакции очень редки у здоровых вакцинированных); кроме этого, *vOka* обладает высокой иммуногенностью, особенно после 2 доз, и снижение иммунитета при длительном наблюдении не идентифицировано ни в одном случае; при этом иммунитет к VZV может быть усилен бессимптомной или легкой реактивацией VZV с латент-

ного периода, помогая поддерживать долгосрочный иммунитет против ветряной оспы.

Заключение

VZV – высококонтагиозный вирус, поражающий практически 90% детского и взрослого населения. Несмотря на то, что болезнь обычно протекает в легкой форме, могут возникнуть серьезные осложнения. В литературе имеются убедительные доказательства того, что вакцины против ветряной оспы безопасны и эффективны в предотвращении заболеваемости и смертности, вызванных этим заболеванием. Программы вакцинации также связаны со снижением частоты госпитализаций. Эти меры, а также более широкое осуществление программ вакцинации должны привести к эффективному снижению этого «легкого», но потенциально «серьезного» и часто обременительного заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Список сокращений

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ПГН – постгерпетическая невралгия

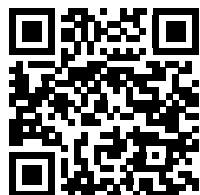
HZ (*Herpes zoster*) – опоясывающий герпес
VZV (*Varicella zoster virus*) – вирус ветряной оспы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(25):265-87. DOI:10.1016/j.vaccine.2014.07.068
- Aschner CB, Herold BC. Alphaherpesvirus Vaccines. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;41:469-508. DOI:10.21775/cimb.041.469
- Вишнева Е.А., Костинов 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;18(6):491-4 [Vishnjova EA, Kostinov MP, Mazankova LN, et al. Resolution of the Forum of Experts of the Russian Federation "Chicken pox: a serious infectious threat to the Russian Federation, which can be prevented by vaccination" on December 7, 2019. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2019;18(6):491-4 (in Russian)].
- Oliver SL, Zhou M, Arvin AM. Varicella-zoster virus: molecular controls of cell fusion-dependent pathogenesis. *Biochem Soc Trans.* 2020;48(6):2415-35. DOI:10.1042/BST20190511
- Передельская Е.А., Сафьянова Т.В. Ретроспективный анализ заболеваемости ветряной оспой в Алтайском крае и городе Барнауле за 2001–2019 годы. *Санитарный врач.* 2020;9:21-31 [Peredelskaja EA, Safjanova TV. Retrospective analysis of the incidence of chickenpox in the Altai Territory and the city of Barnaul for 2001–2019. *Sanitarnyj vrach.* 2020;9:21-31 (in Russian)]. DOI:10.31684/2541-8475.2019.3(15).13-16
- Gershon AA, Breuer J, Cohen JJ, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:15016. DOI:10.1038/nrdp.2015.16
- Nagel MA, Gilden DH. The protean neurologic manifestations of varicella-zoster virus. *Cleve Clin J Med.* 2007;74:489-504. DOI:10.3949/ccjm.74.7.489
- Ouwendijk WJ, Choe A, Nagel MA, et al. Restricted varicella-zoster virus transcription in human trigeminal ganglia obtained soon after death. *J Virol.* 2012;86:10203-6. DOI:10.1128/JVI.01331-12
- Nagel MA, Choe A, Traktinskiy I, et al. Varicella-zoster virus transcriptome in latently infected human ganglia. *J Virol.* 2011;85:2276-87. DOI:10.1128/JVI.01862-10
- Gershon AA, Chen J, Davis L, et al. Latency of varicella zoster virus in dorsal root, cranial, and enteric ganglia in vaccinated children. *Trans Am Clin Clim Assoc.* 2012;123:17-33. DOI:10.1007/s13365-011-0070-1
- Kennedy PG, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol.* 2015;96:1581-602. DOI:10.1099/vir.0.000128
- Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Горбунов С.Г., и др. Клинические варианты осложнений ветряной оспы у детей. *Практика педиатра.* 2019;3:13-6 [Mazankova LN, Samitova JeR, Gorbunov SG, et al. Clinical variants of complications of chickenpox in children. *Praktika pediatria.* 2019;3:13-6 (in Russian)]
- Петлах В.И., Коновалов А.К., Константинова И.Н., Кистинева А.А. Некротические эпифасциальные флегмоны у детей с ветряной оспой. *Лечение и профилактика.* 2020;10(3):82-6 [Petlah VI, Konovalev AK, Konstantinova IN, Kistineva AA. Necrotizing epifascial phlegmon in children with chickenpox. *Lechenie i profilaktika.* 2020;10(3):82-6 (in Russian)]
- Ong CY, Low SG, Vasanwala FF, et al. Varicella infections in patients with end stage renal disease: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):185. DOI:10.1186/s12882-018-0976-4
- Nagel MA, Gilden D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16:407. DOI:10.1007/s11908-014-0407-z
- Kennedy PG. Issues in the Treatment of Neurological Conditions Caused by Reactivation of Varicella Zoster Virus (VZV). *Neurotherapeutics.* 2016;13:509-13. DOI:10.1007/s13311-016-0430-x
- Gershon AA, Gershon M. Varicella Zoster Virus and Giant Cell Arteritis. *J Infect Dis.* 2016;213:1859-61. DOI:10.1093/infdis/jiw110
- Depledge DP, Ouwendijk WJD, Sadaoka T, et al. A spliced latency-associated VZV transcript maps antisense to the viral transactivator gene 61. *Nat Commun.* 2018;9:1167. DOI:10.1038/s41467-018-03569-2
- Chen JJ, Gershon AA, Li Z, et al. Varicella zoster virus (VZV) infects and establishes latency in enteric neurons. *J Neurovirol.* 2011;17(6):578-89. DOI:10.1007/s13365-011-0070-1
- Gershon AA, Chen J, Gershon MD. Use of saliva to identify varicella-zoster virus (VZV) infection of the gut. *Clin Infect Dis.* 2015;61:536-44. DOI:10.1093/cid/civ320
- Gilden D, Nagel MA, Cohrs RJ. Varicella-zoster. *Handb Clin Neurol.* 2014;123:265-83. DOI:10.1007/s13365-011-0070-1
- Gershon AA. Is chickenpox so bad, what do we know about immunity to varicella zoster virus, and what does it tell us about the future? *J Infect.* 2017;74(Suppl. 1):S27–S33. DOI:10.1016/S0163-4453(17)30188-3

23. Gershon M, Gershon A. Varicella-Zoster Virus and the Enteric Nervous System. *J Infect Dis*. 2018;218(Suppl. 2):S113–9. DOI:10.1093/infdis/jiy407
24. Gabutti G, Franchi M, Maniscalco L, Stefanati A. Varicella-zoster virus: pathogenesis, incidence patterns and vaccination programs. *Minerva Pediatr*. 2016;68(3):213–25. DOI:10.2147/itt.s176383
25. Habethur K, Engelmann F, Park B, et al. CD4 T cell immunity is critical for the control of simian varicella virus infection in a nonhuman primate model of VZV infection. *PLoS Pathog*. 2011;7(11):e1002367. DOI:10.1371/journal.ppat.1002367
26. Malavige GN, Jones L, Kamaladasa SD, et al. Viral load, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka. *PLoS One*. 2018;3(11):e3789. DOI:10.1371/journal.pone.0003789
27. Сабурова О.А., Бутина Т.Ю., Рюмин А.М., и др. Иммунологические критерии прогнозирования тяжелых и осложненных форм ветряной оспы. *Современные технологии в медицине*. 2020;12(4):48–54 [Saburova OA, Butina TJu, Rjumin AM, et al. Immunological criteria for predicting severe and complicated forms of chickenpox. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2020;12(4):48–54 (in Russian)]. DOI:10.17691/stm2020.12.4.06
28. Denny JT, Roche ZM, McRae VA, et al. Varicella Pneumonia: Case Report and Review of a Potentially Lethal Complication of a Common Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018;6:2324709618770230. DOI:10.1177/2324709618770230
29. Murphy M, Berns AL, Bandyopadhyay U, et al. Varicella in the prison setting: A report of three outbreaks in Rhode Island and a review of the literature. *Vaccine*. 2018;36(37):5651–6. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.07.031
30. Mehta SK, Cohrs RJ, Forghani B, et al. Stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts. *J Med Virol*. 2004;72:174–9. DOI:10.1002/jmv.10555
31. Nagel MA, Gilden D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16:407. DOI:10.1007/s11908-014-0407-z
32. Kennedy PG. Issues in the Treatment of Neurological Conditions Caused by Reactivation of Varicella Zoster Virus (VZV). *Neurotherapeutics*. 2016;13:509–13. DOI:10.1007/s13311-016-0430-x
33. Buckingham EM, Foley MA, Grose C, et al. Identification of Herpes Zoster-Associated Temporal Arteritis Among Cases of Giant Cell Arteritis. *Am J Ophthalmol*. 2018;187:51–60. DOI:10.1016/j.ajo.2017.12.017
34. Николаева С.В., Погорелова О.О., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Вакцинопрофилактика ветряной оспы: актуальность проблемы. *Медицинский совет*. 2020;10:28–33 [Nikolaeva SV, Pogorelova OO, Hlypovka JuN, Gorelov AV. Vaccine prophylaxis of varicella zoster: the relevance of the problem. *Meditsinskij sovet*. 2020;10:28–33 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-10-28-33
35. Shaw J, Gershon AA. Varicella Virus Vaccination in the United States. *Viral Immunol*. 2017;31:96–103. DOI:10.1089/vim.2017.0136
36. Wutzler P, Bonanni P, Burgess M, et al. Varicella vaccination – the global experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(8):833–43. DOI:10.1080/14760584.2017.1343669
37. Willis ED, Woodward M, Brown E, et al. Herpes zoster vaccine live: a 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine*. 2017;35:7231–9. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.11.013
38. Yin M, Xu X, Liang Y, Ni J. Effectiveness, immunogenicity and safety of one vs. two-dose varicella vaccination: a meta-analysis. *Expert Rev Vaccines*. 2018;17(4):351–62. DOI:10.1080/14760584.2018.1433999

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

История открытия и изучения клещевого энцефалита в России: три дальневосточные экспедиции (1937–1939 гг.)

Н.М. Колясникова^{✉1,2}, В.И. Злобин³, А.А. Ишмухаметов¹, В.В. Малеев²

¹ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» Российской академии наук (Институт полиомиелита), Москва, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

Аннотация

В обзоре приведен краткий исторический очерк открытия и изучения клещевого энцефалита (КЭ) во время трех экспедиций на Дальний Восток (1937–1939 гг.). В результате дальневосточных экспедиций открыт вирус КЭ, выделены многочисленные штаммы, установлен трансмиссивный путь передачи возбудителя, описаны основные черты эпидемиологии, клиники и патоморфологии болезни, испытана серотерапия, разработана первая инактивированная «мозговая» вакцина против КЭ и доказана ее эффективность. История открытия и изучения КЭ отмечена героизмом исследователей и трагическими событиями: заболеванием некоторых участников, гибелью при разработке первой вакцины, арестом Л.А. Зильбера и двух исполнителей.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, открытие вируса, дальневосточные экспедиции

Для цитирования: Колясникова Н.М., Злобин В.И., Ишмухаметов А.А., Малеев В.В. История открытия и изучения клещевого энцефалита в России: три дальневосточные экспедиции (1937–1939 гг.). Терапевтический архив. 2021;93(11):1407–1412.

DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201187

HISTORY OF MEDICINE

History of the discovery and study of tick-borne encephalitis in Russia: three Far Eastern expeditions (1937–1939)

Nadezhda M. Kolyasnikova^{✉1,2}, Vladimir I. Zlobin³, Aidar A. Ishmukhametov¹, Viktor V. Maleev²

¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products, Moscow, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Abstract

The review provides a brief historical outline of the discovery and study of tick-borne encephalitis (TBE) during three expeditions to the Far East (1937–1939). As a result of the Far Eastern expeditions, the TBE virus was discovered, numerous strains were isolated, a vector-borne transmission pathway was established, the main features of epidemiology, clinic and pathomorphology of the disease were described, serotherapy was tested, first inactivated "brain" vaccine against TBE was developed and its effectiveness was proved. The history of the discovery and study of TBE is marked by the heroism of researchers and tragic events – illness of some participants, death during the development of the first vaccine, arrest of L.A. Zilber and two performers.

Keywords: tick-borne encephalitis, virus discovery, Far Eastern expeditions

For citation: Kolyasnikova NM, Zlobin VI, Ishmukhametov AA, Maleev VV. History of the discovery and study of tick-borne encephalitis in Russia: three Far Eastern expeditions (1937–1939). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1407–1412. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201187

Информация об авторах / Information about the authors

✉Колясникова Надежда Михайловна – канд. мед. наук, зав. лаб. клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова», науч. сотр. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». Тел.: +7(495)531-01-70; e-mail: kolyasnikova_nm@chumakovs.ru; ORCID: 0000-0002-9934-2582

Злобин Владимир Игоревич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ИГМУ. ORCID: 0000-0002-0164-5113

Ишмухаметов Айдар Айратович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова». ORCID: 0000-0001-6130-4145

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-5748-178X

✉Nadezhda M. Kolyasnikova. ORCID: 0000-0002-9934-2582

Vladimir I. Zlobin. ORCID: 0000-0002-0164-5113

Aidar A. Ishmukhametov. ORCID: 0000-0001-6130-4145

Viktor V. Maleev. ORCID: 0000-0001-5748-178X

Введение

В 2022 г. исполнится 85 лет открытию клещевого энцефалита (КЭ). Открытие самого заболевания и его возбудителя составляют замечательные и вместе с тем драматические эпизоды отечественной медицинской вирусологии.

Заболевание, получившее в дальнейшем название КЭ, впервые привлекло внимание медицинских работников Дальнего Востока в 1930-е годы. В это время в таежных местах стали наблюдаться тяжело протекающие инфекции, которые нередко завершались смертью заболевшего. Заметный рост числа неизвестного заболевания стал наблюдаться с 1935 г., и особенно большое неблагоприятное отмечалось в Дальневосточной армии в 1936 г. Этиология, эпидемиология и патогенез заболевания оставались неясны.

В 1934–1936 гг. в Приморском крае врач-невролог А.Г. Панов начал самостоятельно исследовать это новое заболевание и первым описал клиническую картину энцефалита, предполагая его вирусную природу. Параллельно в Хабаровском крае изучением клинической картины этого заболевания начиная с 1935 г. стали заниматься местные врачи под руководством военного врача И.З. Финкеля – А.Н. Красник, Б.В. Ладинский, Б.О. Рабинович, А.М. Ткачев, А.Н. Шаповал. Исследователи, отметив сезонность и приближенность к лесным районам, предположили, что болезнь является японским энцефалитом (летним энцефалитом). С 1922 г. в Японии ежегодно в летнее время наблюдалось большое количество случаев заболеваний японским энцефалитом – более 5 тыс. больных с летальностью 30%. Заболевание превратилось в национальное бедствие этой страны. Вместе с тем, исходя из клинических наблюдений, допускалась связь заболевания с полиомиелитом [1]. Среди очаговых форм обычно преобладали вялые парезы и параличи в плечевом поясе в отличие от полиомиелита, где доминировали параличи нижних конечностей. Частыми были бульбарные синдромы.

С каждым годом число заболеваний неизвестной природы возрастало. Эпидемиологическое неблагоприятное могло отразиться на обороноспособности советского Дальнего Востока, и в марте 1937 г. нарком обороны Союза Советских Социалистических Республик К.Е. Ворошилов обратился с письмом к наркому здравоохранения СССР Г.Н. Каминскому с просьбой помочь «дальневосточникам» разобраться с заболеванием. Приняли решение направить на Дальний Восток научную экспедицию. Организацию и руководство ею поручили заведующему впервые созданной в нашей стране в 1935 г. вирусной лабораторией профессору Льву Александровичу Зильберу, который впоследствии стал академиком Академии медицинских наук СССР и лауреатом Сталинской премии (рис. 1). К тому времени Л.А. Зильбер имел огромный опыт работы в эпидемиологии, микробиологии, иммунологии и вирусологии, на его счету имелся опыт борьбы с чумой, холерой, оспой, брюшным тифом.

Л.А. Зильбер включил в состав данной экспедиции молодых, но уже опытных сотрудников, в основном в возрасте около 30 лет.

В официальных документах говорилось, что экспедиции предстоит изучать летний энцефалит (японский энцефалит), но Л.А. Зильбер не был уверен в этом и разработал 3 разных плана исследований: 1 – в случае, если это действительно летний энцефалит; 2 – если это какой-то другой энцефалит; 3 – если это не энцефалит вообще. Поэтому решили создать 2 отряда (северный и южный), которые должны были вести исследования в Хабаровском и Приморском крае.



Рис. 1. Руководитель Первой дальневосточной экспедиции академик Л.А. Зильбер.

Fig. 1. The head of the first Far Eastern expedition academician L.A. Zilber.



Рис. 2. Первая дальневосточная экспедиция (1937 г.).

Поселок Обор. Северный отряд. Слева направо: А.Н. Скрынник, А.В. Гуцевич, д-р Перминова, В.Л. Ольшевская, П.Е. Грачев, Е.Н. Левкович, А.Н. Шаповал, Г.Н. Зорина-Николаева, Н.В. Рыжов.

Fig. 2. The first Far Eastern expedition (1937). Obor village. Northern squad. From left to right: A.N. Skrynnik, A.V. Gutsevich, Dr. Perminova, V.L. Olshevskaya, P.E. Grachev, E.N. Levkovich, A.N. Shapoval, G.N. Zorina-Nikolaeva, N.V. Ryzhov.

В состав северного отряда вошли: Е.Н. Левкович (начальник отряда), вирусологи – М.П. Чумаков, Н.В. Рыжов, эпидемиолог – В.Л. Ольшевская, патоморфолог – А.Г. Кестнер, энтомологи – А.В. Гуцевич, А.Н. Скрынник и зоолог – П.Е. Грачев, невропатолог – А.Н. Шаповал, лаборанты – Г.Н. Зорина-Николаева и Васильева (рис. 2). Местом работы отряда служил Оборский леспромхоз (ЛПХ), который оказался особо неблагоприятным по заболеванию. В южный отряд входили: А.Д. Шеболдаева (начальник отряда), вирусологи – А.К. Шубладзе, В.Д. Соловьев, эпидемиолог – Т.М. Сафонова, паразитолог А.С. Мончадский, местный невропатолог – А.Г. Панов, лаборант – Е.Ф. Гневышева. Местом работы были Краевая больница Владивостока и медицинские учреждения Тихоокеанского флота [2].

Первая дальневосточная экспедиция (1937 г.)

Экспедиция прибыла в Хабаровск в начале мая 1937 г., затем северный отряд убыл в Обор, где предстояла организация работы на неизвестном месте. Вблизи местной больницы установили 6 вагончиков, в которых создали профильные лаборатории. В одном из вагончиков организовали клинику на 12 коек.

Энтомологические наблюдения, проводимые А.В. Гущевым и А.Н. Скрынник, выявили существование 3 видов иксодовых клещей: *Ixodes persulcatus*, который в сборах составлял почти 90% случаев (самый агрессивный вид), редко встречался *Dermacentor silvarum* (только 6%), наиболее ранний клещ *Haemaphysalis concinna* в сборах составлял 2–4%. М.П. Чумаков показал, что в организме данных видов клещей вирус переживает длительное время.

Уже в первые недели экспедиция установила, что этиологическим агентом нейроинфекции является вирус. Исследования материалов от больных обнаружили циркуляцию вируса в крови и спинномозговой жидкости в лихорадочном периоде болезни. Это подтверждалось и исследованиями сотрудников южного отряда. Вирус изолировали в лихорадочном периоде из крови, реже из спинномозговой жидкости, обычно на 3–7-е дни болезни у 40% тяжелобольных. В дальнейшем вирус находили в моче и фекалиях, в смывах из носоглотки больных и контактных лиц. Случаев внутригоспитального заражения не обнаружено. Одновременно велись иммунологические исследования больных и выздоравливающих. Обнаружили антитела к вирусу КЭ (ВКЭ), титр которых по мере выздоровления нарастал, и к 40-му дню антитела обнаруживались у всех реконвалесцентов. Особое внимание уделялось характеристике разных штаммов ВКЭ по показателям вирулентности – от слабой до высокой, разной патогенности их для белых мышей.

В Оборском ЛПХ складывалась крайне неблагоприятная обстановка по КЭ. В клинике отряда лечились в разное время 64 больных, из них умерли 12 заболевших. Патоморфологом А.Г. Кестнером установлено, что при КЭ изменения происходят во всех органах и системах организма умерших пациентов, наиболее значимые из которых отмечены в центральной нервной системе [3]. КЭ отнесли к группе полиоэнцефалитов.

В клинике северного отряда невропатолог А.Н. Шаповал изучал клинические особенности заболевания и предпринимал попытки лечить пациентов. В связи с тем, что Е.Н. Левкович установила нарастание титра специфических антител у выздоравливающих, А.Н. Шаповал решился прибегнуть к серотерапии. Первую лечебную сыворотку приготовил М.П. Чумаков. Сыворотка вводилась эндолумбально по 2–5 мл не только потому, что ее было мало, но и с целью направить антитела в основное место развития инфекции. Наблюдались улучшение состояния больных и снижение температуры тела иногда на 2°C через 4 ч после введения сыворотки. У некоторых лиц эффект был стойким, но у тяжелобольных через 14–20 ч температура вновь повышалась. После второго введения сыворотки вновь фиксировалось снижение температуры. Не удалось добиться большого успеха при бульбарных формах, когда смертельный исход был обычным явлением, но в первые удалось продлить болезнь до 7-го дня (обычно при этих формах смерть наступала на 2–5-й день болезни). Таким образом, получены неоспоримые данные о терапевтическом действии серотерапии, и в этом же году серотерапия получила признание.

Видя успехи от применения серотерапии, в 1937 г. у Е.Н. Левкович появилась мысль о возможности создания

инактивированной вакцины, которая при вирусных инфекциях ранее не использовалась. Активное участие в создании инактивированной вакцины в 1938 г. принимали Н.В. Каган и А.А. Смородинцев. По сути серотерапия КЭ открыла новую страницу в учении о вирусных инфекциях.

Первая дальневосточная экспедиция завершилась 15 августа 1937 г., а 20 августа Л.А. Зильбер сообщил о результатах своей работы в Наркомздраве СССР и назвал новое заболевание весенне-летним, или КЭ.

Таким образом, за 3 мес в невероятно тяжелых условиях дальневосточной тайги группа молодых энтузиастов выявила этиологию нового тяжелого инфекционного заболевания. Они обнаружили ранее неизвестный вирус и смогли изолировать 29 штаммов, определили переносчика – иксодового клеща *I. persulcatus* (таежного клеща), описали основные эколого-эпидемиологические особенности заболевания, изучили его клиническую картину и патоморфологию. Первыми протестировали и показали эффективность серотерапии у больных с КЭ. Л.А. Зильбер предложил и успешно внедрил методы профилактики на основе защиты от укусов клещей [4]. Позже он писал, что, к сожалению, большой научный успех экспедиции достигли ценой заражения некоторых членов команды: М.П. Чумаков (потеря слуха и паралич правой руки), В.Д. Соловьев (повреждение зрения), Е.Ф. Гневышева (развитие психоза). Л.А. Зильбер: «Мы были пионерами, первыми людьми на Земле, держащими этот ранее неизвестный вирус в руках».

Однако история открытия нового вируса была бы неполной без рассказа о последовавших событиях. Шел 1937 г., руководителя экспедиции профессора Л.А. Зильбера, а также двоих членов его команды – А.Д. Шеболдаеву и Т.М. Сафонову арестовали после клеветнических доносов. Л.А. Зильбера и его коллег обвинили в распространении новой опасной вирусной инфекции среди военных на Дальнем Востоке и жителей города Москвы. Обвинения были настолько абсурдными, а невиновность Л.А. Зильбера очевидной, что его освободили в 1939 г.

После подведения итогов работы экспедиции 1937 г. и отчета в Наркомздраве сделали вывод о необходимости продолжения работ экспедиции в 1938 г.

Вторая дальневосточная экспедиция (1938 г.)

Руководителем экспедиции 1938 г. назначили начальника кафедры Военно-медицинской академии профессора Евгения Никаноровича Павловского. В основном сохранился прежний состав экспедиции и северного Оборского отряда (начальник – Е.Н. Левкович). Не смогла принять участие В.Л. Ольшевская, которую заменил эпидемиолог Н.Л. Данковский. В состав экспедиции включили Г.С. Первомайского, Б.И. Померанцева, Г.В. Сердюкову, И.С. Глазунова, местных военных врачей – М.П. Червякова, А.Н. Шаповал, А.М. Ткачеву. Основным местом экспедиции оставался Оборский ЛПХ. В состав экспедиции в 1938 г. вошел А.А. Смородинцев, он стал заместителем начальника и фактически руководителем экспедиции, поскольку Е.Н. Павловский лишь на короткое время приезжал на Дальний Восток (рис. 3).

Основным направлением дальневосточной экспедиции 1938 г. было изучение циркуляции ВКЭ и природных очагов инфекции. Е.Н. Левкович и А.Н. Скрынник провели изучение голодных перезимовавших иксодовых клещей (в организме многих из них обнаружили ВКЭ), а также с успехом повторили эксперимент с заражением белых мышей путем подсадки на них отловленных в природе клещей *I. persulcatus*. Этот опыт был последним в ряду прямых до-



Рис. 3. Участники Второй дальневосточной экспедиции (Обор, 1938). В 1-м ряду слева направо: Н.Я. Уткина, А.В. Гутевич, академик Е.Н. Павловский, Е.Н. Левкович, Мирра (работница вивария); во 2-м – М.П. Червяков, А.В. Козлова, В.А. Коршунова, И.С. Глазунов, В.Д. Соловьев, А.А. Смородинцев, Н.В. Рыжов; в 3-м – А.Н. Шаповал, П.У. Мариковский, П.Е. Грачев, Г.С. Первомайский.

Fig. 3. Participants of the second Far Eastern expedition (Obor, 1938). In the first row from left to right: N.Ya. Utkina, A.V. Gutsevich, Academician E.N. Pavlovsky, E.N. Levkovich, Mirra (vivarium worker); in the second row – M.P. Chervyakov, A.V. Kozlova, V.A. Korshunova, I.S. Glazunov, V.D. Soloviev, A.A. Smorodintsev, N.V. Ryzhov; in the third row – A.N. Shapoval, P.U. Marikovsky, P.E. Grachev, G.S. Pervomaysky.

казательств причастности иксодовых клещей к заболеванию. Е.Н. Павловский и В.Д. Соловьев установили, что в клещах ВКЭ обнаруживается во всех органах и системах. Свободной от него оказалась только хитиновая оболочка клеща. Обратили внимание на высокие концентрации вируса в слюнных железах, секрет которых неизбежно попадает в раневую зону при кровососании членистоногого.

Далее провели работу по серологическому исследованию разных категорий жителей Оборского ЛПХ. Исследованию подверглись более 500 лиц. Антитела к ВКЭ обнаружили у 43% обследованных. Лишь в 3% случаев антитела выявили у работников административного аппарата. Следовательно, жители поселков, расположенных в таежных местах, занятые заготовкой леса, часто подвергались инфицированию. Возникновение иммунитета было важным средством защиты от развития инфекции, и это подтверждено эпидемиологическими исследованиями, проведенными в 1938 г. Н.Л. Данковским.

Определенное внимание уделялось поискам ядохимикатов для истребления клещей. Г.С. Первомайский испытывал дихлордифенилтрихлорметилметан (ДДТ), создавая небольшие полянки, куда выпускал иксодовых клещей.

В 1938 г. большое внимание уделялось уточнению роли крылатых кровососущих в распространении ВКЭ. В Оборском ЛПХ основную массу составляли комары рода *Aedes* и *Culex*, реже встречались комары рода *Anopheles*. Комары вскармливались на больных людях в лихорадочном периоде и на больных мышках, но ни путем дальнейшего кормления таких комариных особей, ни эмульсионным способом воспроизвести заболевание у белых мышей не удалось. Однако в дальнейшем установили, что в организме некоторых видов комаров вирус переживает до 5 дней [5]. Привлекли внимание исследователей и живот-

ные, которые, как и человек, подвергались нападению вирусоформных клещей. Основными прокормителями оказались дикie виды животных природных очагов КЭ (белки, зайцы, волчата, полевки и др.). Отметили длительную переживаемость ВКЭ в организме чувствительных к нему диких видов животных.

Итоги экспедиции 1938 г. высоко оценили в руководстве Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ) и Наркомздрава СССР. После завершения экспедиционных работ в отделе вирусов ВИЭМа начались исследования, направленные на создание инактивированной вакцины для предупреждения заболевания. С 1937 г. Е.Н. Левкович велся отбор штаммов вируса в качестве основы для создания вакцины.

В 1938 г. с возвращением Е.Н. Левкович с Дальнего Востока при участии А.А. Смородинцева началась интенсивная напряженная работа по разработке инактивированной «мозговой» вакцины против КЭ. Для этих целей использовали штамм «Софьин». В марте 1939 г. инактивированную «мозговую» вакцину представили в вакцинно-сыровоточной комиссии, которая ее одобрила. К апрелю 1939 г. заготовили нужное количество вакцины и получили разрешение на проведение эпидемиологического опыта во время продолжения работ дальневосточной экспедиции по изучению КЭ.

Третья дальневосточная экспедиция (1939 г.)

Начальником экспедиции назначили Исаака Иосифовича Рогозина. Планом экспедиции 1939 г. предусматривалось проведение эпидемиологического опыта, целью которого являлось определение эффективности созданной инактивированной «мозговой» вакцины. Проведение опыта планировалось в Оборском ЛПХ, где находилось 3 лагеря Народного комиссариата внутренних дел СССР. Отобрали 2 группы, примерно сходные по численности, опасности инфицирования и другим условиям. В одной из них находились 1987 заключенных, которые в апреле подверглись вакцинации. Контрольной группой служил лагерь, насчитывавший 2387 человек. Наблюдение и контроль за группами осуществлял Н.Л. Данковский, ежедневно следивший в них за заболеваемостью. В итоге проведенного опыта оказалось, что среди привитых заболели КЭ всего 9 человек, которые в дальнейшем выздоровели. В контрольной группе отметили 37 заболевших КЭ, 12 из них погибли.

Разработанная инактивированная «мозговая» вакцина против КЭ получила высокую оценку в Наркомздраве, и ее одобрили для широкого использования в профилактике КЭ (рис. 4). С годами инактивированная вакцина стала одним из основных средств защиты людей от заболевания КЭ. В последующие годы Е.Н. Левкович работала над ее усовершенствованием.

В 1939 г. продолжались энтомологические наблюдения и изучение клиники КЭ, особое внимание уделялось последствиям заболевания. Проведенные клинические наблюдения и исследования обобщили в статье [6].

В Наркомздраве поднимался вопрос о географическом распространении заболевания. Возникал вопрос об отношении к утверждению В.П. Первушина, Н.В. Шубина и других исследователей о существовании в Приуралье и Западной Сибири заболеваний, сходных с дальневосточным КЭ. Небольшая группа ученых под руководством М.П. Чумакова в 1939 г. изучала инфекционную заболеваемость в районах Приуралья (г. Пермь) и Урала (г. Свердловск). В больницах и клиниках медицинских институтов обнаружили заболевания, похожие по клинической карти-



Рис. 4. Испытание на себе инактивированной «мозговой» вакцины. Е.Н. Левкович исследует кровь Г.Н. Зориной-Николаевой (1939 г.).

Fig. 4. Testing of an inactivated "brain" vaccine. E.N. Levkovich examines blood of G.N. Zorina-Nikolaeva (1939).

не на дальневосточный КЭ и, что особенно важно, в крови пациентов заметили вируснейтрализующие антитела к возбудителю дальневосточного КЭ. Из крови больных изолировали вирус, идентичный возбудителю КЭ на Дальнем Востоке. В крови некоторых диких животных (зайцы и другие) выявили антитела к ВКЭ. Проведенные исследования позволили заключить, что в районах Урала встречаются заболевания, которые по этиологии сходны с заболеваниями КЭ на Дальнем Востоке [7]. Уже в предвоенные годы последовало большое число сообщений из разных областей СССР о существовании подобных заболеваний в республиках, краях и областях. Стало очевидным, что КЭ встречается на огромной территории лесных и лесостепных зон СССР.

С началом Великой Отечественной войны исследования по КЭ почти прекратились. Но в 1942 г. органам здравоохранения пришлось вернуться к теме, поскольку на Волховском фронте (Ленинградская область) возникла вспышка заболевания среди военнослужащих. Наркомздрав создал группу ученых для оказания помощи военно-медицинской службе в организации лечения и профилактики КЭ. В эту группу вошли Е.Н. Левкович, П.А. Петрищева, Н.И. Гращенков. Вспышка повторилась в 1943 г. с большим числом заболевших. КЭ оказался широко распространенной и наиболее частой нейроинфекцией. Позже в 1950-е годы ленинградский Облздравотдел обратился к ленинградским научно-исследовательским учреждениям за помощью в установлении этиологии заболевания, при котором местные жители употребляли в пищу некипяченое молоко коз. В расследовании приняли участие отдел вирусов ВИЭМа (А.А. Смородинцев, В.И. Ильенко и другие сотрудники), Военно-медицинская академия (А.И. Смирнов, А.Н. Шаповал), Государственный институт для усовершенствования врачей (С.Н. Давиденков и его сотрудники). На основании клинико-эпидемиологических наблюдений А.А. Смородинцев выделил заболевание в особую нозологическую форму нейроинфекции, назвав ее «двухволновый менингоэнцефалит», что было встречено исследователями КЭ с непониманием и осуждением (Е.Н. Левкович, О.В. Бароян,

А.Г. Панов и др.). В последующие годы А.А. Смородинцев стал относить «двухволновый менингоэнцефалит» к нозо-географическому варианту.

В 1978 г. издана книга «Западный клещевой энцефалит» (В.И. Вотяков, И.И. Протас, В.М. Жданов), в которой КЭ Белоруссии выделялся как особая нозологическая форма КЭ.

В дальнейшем возникла гипотеза, согласно которой КЭ не является единым заболеванием, а представляет три самостоятельные нозологические формы с разными возбудителями, патогенезом и степенью поражения центральной нервной системы, с различной тяжестью и исходом. Выделение самостоятельных нозологических форм КЭ не признали обоснованным.

За годы активного изучения КЭ чрезвычайно расширился его нозоарел, и КЭ стал серьезной медицинской проблемой Евразии. Природные очаги КЭ обнаружены не только в России, но и в Европе, Китае, Южной Корее, Японии. Ежегодно в мире регистрируется около 10–12 тыс. случаев заболевания. В России пик заболеваемости КЭ пришелся на 1996 г., когда зарегистрировали около 10 тыс. больных. Начиная с 1990-х годов свыше 90% случаев заболевания регистрируется за пределами Дальнего Востока, на территории Урала и Сибири. Существенно пополнились представления об эпидемиологии и клинике КЭ, строении и свойствах возбудителя, о его серотипах и генотипах. Созданы новые виды вакцин: культуральная инактивированная неочищенная и инактивированные культуральные очищенные концентрированные вакцины. Однако остается еще немало дискуссионных и нерешенных вопросов. Очевидно, что эта природно-очаговая инфекция до сих пор актуальна для многих стран мира. В терапии КЭ большой проблемой остается отсутствие высокоэффективных этиотропных препаратов. Требуют уточнения стандарты специфической лабораторной диагностики заболевания, тактика вакцинации и ревакцинаций против КЭ, выяснение причин заболеваемости привитых, а также летальных исходов среди них, которые регистрируются не только на территории России, но и в странах Европы [8–13].

Заключение

Дальневосточные экспедиции 1937–1939 гг. оказали огромное влияние на развитие научной медицины в России. Экспедиции способствовали появлению талантливых молодых ученых, которые впоследствии стали известными вирусологами и клиницистами, создавшими собственные научные направления. Именно с открытия КЭ начались бурное развитие отечественной медицинской вирусологии и становление научных вирусологических школ. Собранные образцы и научные наблюдения, сделанные в ходе экспедиций, легли в основу разработанного академиком Е.Н. Павловским учения о природной очаговости болезней, явившегося прорывом в нашем понимании эпидемиологии и естественной истории трансмиссивных заболеваний. Самоотверженная, жертвенная работа ученых стала примером для подражания нескольких поколений молодых исследователей, которые посвятили себя изучению вирусных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

КЭ – клещевой энцефалит

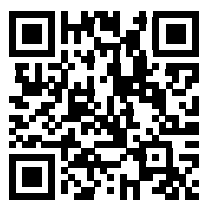
ВКЭ – вирус клещевого энцефалита

ЛПХ – леспромхоз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Владимирова Т.П. История открытия клещевого энцефалита на Дальнем Востоке. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2002;1:36-40 [Vladimirova TP. The history of the discovery of tick-borne encephalitis in the Far East. 2002;1:36-40 (in Russian)].
2. Воспоминания профессора Елизаветы Николаевны Левкович (основоположники отечественной медицинской вирусологии). Под ред. В.В. Погодиной. М.: РГГУ, 2001 [Vospominaniia professora Elizavety Nikolaevny Levkovich (osnovopolozhniki otechestvennoi meditsinskoi virusologii). Ed. VV Pogodina. Moscow: RGGU, 2001 (in Russian)].
3. Кестнер А.Г. Патанатомия и гистология весенне-летнего (таежного) энцефалита человека и экспериментальных животных. В кн.: Клещевой энцефалит. Хабаровск, 1941; с. 116-21 [Kestner AG. Patanatomia i gistologiya vesenne-letnego (taezhnogo) entsefalita cheloveka i eksperimental'nykh zhivotnykh. V kn.: Kleshchevoi entsefalit. Khabarovsk, 1941; p. 116-21 (in Russian)].
4. Зильбер Л.А., Левкович Е.Н., Шубладзе А.К., и др. Этиология весенне-летнего эпидемического энцефалита. *Архив биологических наук*. 1938;52(1):162-3 [Zilber LA, Levkovich EN, Shubladze AK, et al. Etiology of spring-summer epidemic encephalitis. *Arkhiv biologicheskikh nauk*. 1938;52(1):162-3 (in Russian)].
5. Левкович Е.Н., Гутевич А.В. Экспериментальное исследование возможности передачи весенне-летнего энцефалита комарами Aedes. *Труды Воен.-мед. акад. Красной Армии им. С.М. Кирова*. 1941;25:58-64 [Levkovich EN, Gutsevich AV. Experimental study of the possibility of transmission of spring-summer encephalitis by Aedes mosquitoes. *Trudy Voenn.-med. akad. Krasnoj Armii im. S.M. Kirova*. 1941;25:58-64 (in Russian)].
6. Глазунов И.С. К вопросу о терапии при клещевом энцефалите. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1944;13(2):68-70 [Glazunov IS. On the treatment of tick-borne encephalitis. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*. 1944;13(2):68-70 (in Russian)].
7. Чумаков М.П., Зейтленок Н.А. Клещевой весенне-летний энцефалит человека на Урале. В кн.: Нейроинфекции на Урале: труды клиники нервных болезней. Свердловск, 1940; с. 23-30 [Chumakov MP, Zeitlenok NA. Kleshchevoi vesenne-letnii entsefalit cheloveka na Urale. V kn.: Neiroinfektsii na Urale: trudy kliniki nervnykh boleznei. Sverdlovsk, 1940; p. 23-30 (in Russian)].
8. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М., и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. *Вопросы вирусологии*. 2013;58(2):33-7 [Pogodina VV, Levina LS, Skrynnik SM, et al. Tick-borne encephalitis with a lightning course and fatal outcome in a repeatedly vaccinated patient. *Voprosy virusologii*. 2013;58(2):33-7 (in Russian)].
9. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н., и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015;20(1):56-64 [Pogodina VV, Luchinina SV, Stepanova ON, et al. An unusual case of fatal tick-borne encephalitis in a patient vaccinated with vaccines of different genotypes (Chelyabinsk region). *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2015;20(1):56-64 (in Russian)].
10. Andersson CR, Vene S, Insulander M, et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *J Vaccine*. 2010;28(16):2827-31. DOI:10.1016/j.vaccine.2010.02.001
11. Koppi S, Faé P, Hartmann G, et al. Fatal outcome of tick-borne encephalitis despite complete active vaccination. *Nervenarzt*. 2011;82:506-8. DOI:10.1007/s00115-010-3190-6
12. Gelpi E, Matthias P, Garsuly F, et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(6):506-12. DOI:10.1093/jnen/64.6.506
13. Sendi P, Hirzel C, Pfister S, et al. Fatal outcome of European tick-borne encephalitis after vaccine failure. *Front Neurol*. 2017;8:119. DOI:10.3389/fneur.2017.00119

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.05.2021



OMNIDOCTOR.RU