

ISSN 0368-4814 (Print)
ISSN 2587-9359 (Online)

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

KAZAN
MEDICAL JOURNAL

TOM
CIII

4
2022



Казанский мед. ж., 2022, 103, 4, 537–720

kazanmedjournal.ru

ООО «Эко-Вектор»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«Казанский медицинский журнал» — рецензируемое научно-практическое издание, предназначенное для специалистов, работающих в сфере клинической медицины и биомедицинской науки: практикующих врачей, сотрудников научно-исследовательских учреждений, преподавателей и студентов медицинских высших учебных заведений, ординаторов и аспирантов, интересующихся перспективными направлениями отечественной и зарубежной медицины.

Миссия журнала — знакомство читателей с достижениями отечественной и зарубежной биомедицинской науки, представление современных клинических рекомендаций, создание профессиональной площадки для научной дискуссии, обмена опытом и публикации результатов собственных исследований в области клинической и фундаментальной медицины.

Главный редактор

Проф. А.У. Зиганшин (Казань)

Заместитель главного редактора

Проф. Н.Р. Хасанов (Казань)

Редакционная коллегия

Проф. В.Ю. Альбицкий (Москва); проф., акад. РАН Н.Х. Амиров (Казань); проф., акад. РАН С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург); проф. А.Б. Бахшалиев (Баку, Азербайджан); проф., чл.-корр. АН РТ С.В. Бойчук; проф. П.Д. Брежестовский (Марсель, Франция); проф. Ю.Т. Волков (Дублин, Ирландия); проф. акад. АН РТ А.С. Галявич (Казань); проф. Р.А. Гинниатуллин (Куопио, Финляндия); доц. А.Р. Госманов (Олбани, США); проф. Р.Р. Исламов (Казань); проф. чл.-корр. АН РТ А.П. Киясов (Казань); проф. Р.И. Литвинов (Филадельфия, США); проф. Ж. Массард (Страсбург, Франция); проф. И.Г. Мустафин (Казань); проф., чл.-корр. АН РТ А.С. Созинов (Казань); проф. Е.М. Тансей (Лондон, Великобритания); проф. И.Ф. Фаткуллин (Казань); проф. Л.М. Фатхутдинова (Казань); проф., акад. РАН Р.У. Хабриев (Москва); проф. чл.-корр. РАН Р.Ш. Хасанов (Казань); проф. В.В. Хуторянский (Рединг, Великобритания)

Редакция

Заведующая редакцией — Лилия Тимуровна Вагизова; научный редактор — проф. Марина Элисовна Гурылёва; литературный редактор — Ирина Вадимовна Кислицына; переводчик — Ильсеяр Рашитовна Талипова; веб-редактор и компьютерная верстка — Айдар Илкамович Нагимов; бухгалтер — Бибинур Агълямовна Вагизова

VOLUME
103

Issued since 1901
Published bimonthly

KAZAN MEDICAL JOURNAL

No. 4
July–
August
2022

Eco-Vector
KAZAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Kazan Medical Journal is a peer-reviewed journal for clinicians and medical scientists, practicing physicians, researchers, teachers and students of medical schools, residents and PhD students interested in perspective trends in Russian and international medicine.

Missions of the Journal are to spread the achievements of Russian and international biomedical sciences, to present up-to-date clinical recommendations, to provide a platform for a scientific discussion, experience sharing and publication of original researches in clinical and fundamental medicine.

Editor-in-Chief

Prof. Ayrat U. Ziganshin (Kazan, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Niyaz R. Khasanov (Kazan, Russia)

Editorial board

Prof. Valeriy Yu. Al'bitskiy (Moscow, Russia); Prof. Nail Kh. Amirov (Kazan, Russia); Prof. Sergey F. Bagnenko (Saint Petersburg, Russia); Prof. Adil' B. Bakhshaliev (Baku, Azerbaijan); Prof. Petr D. Bregestovski (Marseille, France); Prof. Ildar F. Fatkullin (Kazan, Russia); Prof. Liliya M. Fatkhutdinova (Kazan, Russia); Prof. Albert S. Galyavich (Kazan, Russia); Prof. Rashid A. Giniatullin (Kuopio, Finland); Acc. Prof. Aidar R. Gosmanov (Albany, USA); Prof. Rustem R. Islamov (Kazan, Russia); Prof. Andrey P. Kiyasov (Kazan, Russia); Prof. Ramil U. Khabriev (Moscow, Russia); Prof. Rustem Sh. Khasanov (Kazan, Russia); Prof. Vitaliy V. Khutoryanskiy (Reading, UK); Prof. Rustem I. Litvinov (Philadelphia, USA); Prof. Gilbert Massard (Strasbourg, France); Prof. Il'shat G. Mustafin (Kazan, Russia); Prof. Alexey S. Sozinov (Kazan, Russia); Prof. Elizabeth M. Tansey (London, UK); Prof. Yuriy T. Volkov (Dublin, Ireland)

Editorial Office

Liliya T. Vagizova — Managing Editor; Marina E. Guryleva — Scientific Editor; Irina V. Kislitsyna — Copyediting and Proofreading; Azat I. Gabdrakhmanov, Ilseyar R. Talipova — Translators; Aydar I. Nagimov — Web- and layout Editor; Bibinur A. Vagizova — Accountant

Subscription is available at the editorial office.
Editorial office: 49 Butlerova ul., Kazan, Russia
Tel.: +7 843 236-77-15
E-mail: kazmedj@mail.ru
Website: kazanmedjournal.ru

Publisher: Eco-Vector

Publisher office: 3A Aptekarskiy pereulok, office 1H, Saint-Petersburg, 191186, Russia

ОГЛАВЛЕНИЕ

Теоретическая и клиническая медицина

Галиуллина М.Ш., Халиуллина С.В., Хаертынов Х.С., Гатауллин М.Р., Мартынова Т.М., Анохин В.А. (г. Казань) Прорывная инфекция COVID-19 по данным инфекционно-го стационара 541

Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Крюкова Л.А., Гильмутдинова Г.Р., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И. (г. Казань) Эпидемиологическая оценка факторов, ассоциированных с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции 552

Баранова Н.И., Ашина Л.А., Шкурова Н.А., Молотилов Б.А. (г. Пенза) Изучение эффективности терапии интерфероном гамма и оценка его влияния на уровень цитокинов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом 561

Исмайлова М.К. (г. Баку) Прогнозирование исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием 568

Хисматуллин Р.Р., Иваева Р.А., Абдуллаева Ш.М., Шакирова А.З., Хузин Ф.Ф., Киясов А.П., Литвинов Р.И. (г. Казань) Патоморфологические проявления воспалительного микротромбоза при COVID-19 575

Каганов О.И., Орлова А.К., Ткачев М.В. (г. Самара) Оценка результатов неоадьювантного лечения пациенток с HER2-позитивным подтипом рака молочной железы 587

Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Созинова Е.А., Киселева Т.А., Валеева Е.В., Егорова Э.С., Ахметов И.И. (г. Казань) Анализ ассоциации полиморфизмов генов FTO, PPARG и PPARGC1A с нарушениями углеводного обмена 592

Перминова С.К., Якупова А.А. (г. Казань) Варианты аномалий строения виллизиева круга у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в различных сосудистых бассейнах 602

Экспериментальная медицина

Булатова Л.Ф., Скрипова В.С., Коротаева А.В., Богданов М.В., Киямова Р.Г. (г. Казань, г. Хьюстон) Распознавание мутантных форм натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b моноклональными антителами в клетках рака яичника 608

Обзоры

Калинин Р.Е., Короткова Н.В., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Рябков А.Н. (г. Рязань) Селектины и их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний 617

Аюпова Г.Р., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. (г. Уфа) Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза 628

Галеева С.А., Таджибоева Н.А. (г. Уфа) Роль микроvesикул тромбоцитов в патогенезе преэклампсии 641

Пинаев С.К., Чижов А.Я., Пинаева О.Г. (г. Хабаровск, г. Москва) Связь дыма и солнечной активности с новообразованиями человека 650

Нежметдинова Ф.Т., Гурьева М.Э. (г. Казань) Практические аспекты организации этической экспертизы клинических исследований в условиях пандемии COVID-19 658

Социальная гигиена и организация здравоохранения

Слащева Д.М., Брынза Н.С., Кича Д.И., Решетникова Ю.С., Петрушина А.Д., Пирогова Н.Д., Цветков А.И. (г. Тюмень, г. Москва, г. Екатеринбург) Создание регионального регистра детей с латентной туберкулезной инфекцией 670

CONTENT

Theoretical and clinical medicine

Galiullina M.Sh., Khaliullina S.V., Khaertynov H.S., Gataullin M.R., Martynova T.M., Anokhin V.A. (Kazan) Breakthrough COVID-19 infection according to the infectious diseases hospital 541

Khasanova G.R., Agliullina S.T., Kryukova L.A., Gil'mutdinova G.R., Nagimova F.I., Galiullin N.I. (Kazan) Epidemiological assessment of factors associated with late diagnosis of HIV infection 552

Baranova N.I., Ashchina L.A., Shкурова N.A., Molotilov B.A. (Penza) Study of the effectiveness of interferon gamma therapy and evaluation of its effect on the level of cytokines in patients with chronic polypous rhinosinusitis 561

Ismayilova M.K. (Baku) Predicting outcomes of in vitro fertilization in women with infertility 568

Khismatullin R.R., Ivaeva R.A., Abdullaeva Sh.M., Shakirova A.Z., Khuzin F.F., Kiassov A.P., Litvinov R.I. (Kazan) Pathological manifestations of inflammatory microthrombosis in COVID-19 575

Kaganov O.I., Orlova A.K., Tkachev M.V. (Samara) Evaluation of the results of neoadjuvant treatment in patients with HER2 positive breast cancer subtype 587

Valeeva F.V., Khasanova K.B., Sozinova E.A., Kiseleva T.A., Valeeva E.V., Egorova E.S., Ahmetov I.I. (Kazan) Analysis of the association of FTO, PPARG and PPARGC1A gene polymorphisms with carbohydrate metabolism disorders 592

Perminova S.K., Yakupova A.A. (Kazan) Variants of anomalies in the structure of the Willis circle in patients with acute cerebrovascular accident in various vascular beds 602

Experimental medicine

Bulatova L.F., Skripova V.S., Korotaeva A.V., Bogdanov M.V., Kiyamova R.G. (Kazan, Houston) Recognition of mutant forms of the sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b by monoclonal antibodies in ovarian cancer cells 608

Reviews

Kalinin R.E., Korotkova N.V., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D., Ryabkov A.N. (Ryazan) Selectins and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases 617

Ayupova G.R., Minniakhmetov I.R., Khusainova R.I. (Ufa) Problems and achievements in the study of clinical and genetic aspects of cystic fibrosis 628

Galeeva S.A., Tadjiboeva N.A. (Ufa) The role of platelet microvesicles in the pathogenesis of preeclampsia 641

Pinaev S.K., Chizhov A.Ya., Pinaeva O.G. (Khabarovsk, Moscow) The link of smoke and solar activity with human neoplasms 650

Nezhmetdinova F.T., Guryeva M.E. (Kazan) Practical aspects of the organization of ethical review of clinical trials in the context of the COVID-19 pandemic 658

Social hygiene and healthcare organization

Slasheva D.M., Brynza N.S., Kicha D.I., Reshetnikova Yu.S., Petrushina A.D., Pirogova N.D., Tsvetkov A.I. (Tyumen, Moscow, Yekaterinburg) Creation of a regional register of children with latent tuberculosis infection 670

Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Измайлов С.Г., Леонтьев А.Е., Волков Д.Е., Лукоянычев Е.Е., Колчина О.С., Романов М.Д., Вадяева Т.В., Фирсова А.О. (г. Казань, г. Нижний Новгород, г. Саранск) Ультразвуковой метод оценки степени тяжести местных раневых осложнений после оперативных вмешательств на органах брюшной полости	680	Izmaylov A.G., Dobrokvashin S.V., Izmaylov S.G., Leon- tev A.E., Volkov D.E., Lukoyanychev E.E., Kolchina O.S., Romanov M.D., Vadyaeva T.V., Firsova A.O. (Kazan, Nizhny Novgorod, Saransk) Ultrasound method for assessing the se- verity of local wound complications after surgical interven- tions on the abdominal organs	680
Максимова Н.А., Арзамасцева М.А., Агаркова Е.И., Иль- ченко М.Г., Енгибарян М.А., Пандова О.В. (г. Ростов-на- Дону) Опыт одновременного применения однофотонной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии у онкологических пациентов с фиброзной дисплазией	688	Maksimova N.A., Arzamastseva M.A., Agarkova E.I., Ilchenko M.G., Yengibaryan M.A., Pandova O.V. (Rostov-on- Don) Experience of simultaneous use of single-photon emis- sion and X-ray computed tomography in cancer patients with fibrous dysplasia	688
Фоменко О.Ю., Фролов С.А., Кашиников В.Н., Кузь- минов А.М., Козлов В.А., Белоусова С.В., Мухин И.А., Некрасов М.А. (г. Москва) Функциональное состояние запирательного аппарата прямой кишки после хирурги- ческого лечения геморроя 4-й стадии ультразвуковым скальпелем	696	Fomenko O.Yu., Frolov S.A., Kashnikov V.N., Kuzmi- nov A.M., Kozlov V.A., Belousova S.V., Mukhin I.A., Nekra- sov M.A. (Moscow) Functional state of the obturator apparatus of the rectum after surgical treatment of grade 4 hemorrhoids with an ultrasonic scalpel	696

История медицины

History of medicine

Исаева Г.Ш. (г. Казань) Альфред Эрнестович Озол — яркий пример беззаветного служения науке (к 130-летию со дня рождения)	704	Isaeva G.Sh. (Kazan) Alfred Ernestovich Ozol — a vivid example of selfless service to science (to the 130th anniversary of his birth)	704
--	-----	---	-----

Резюме Кокрейновских обзоров

Cochrane Review Summaries

Опиоиды у новорождённых, находящихся на искус- ственной вентиляции лёгких	712	Opioids for newborn infants receiving mechanical ventila- tion	712
--	-----	---	-----

По страницам «Казанского медицинского журнала»

Through the pages of "Kazan Medical Journal"

Репринт статьи Е.М. Лепского, опубликованной в «Ка- занском медицинском журнале» 100 лет назад	714	Reprint of the article by E.M. Lepsky, published in the Kazan Medical Journal 100 years ago	714
---	-----	--	-----

Прорывная инфекция COVID-19 по данным инфекционного стационара

М.Ш. Галиуллина¹, С.В. Халиуллина^{2*}, Х.С. Хаертынов²,
М.Р. Гатауллин¹, Т.М. Мартынова¹, В.А. Анохин²

¹Республиканская клиническая инфекционная больница
им. А.Ф. Агафонова, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет,
г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Несмотря на очевидные успехи мирового сообщества в борьбе с распространением SARS-CoV-2, не прекращаются попытки создания новых препаратов, активных в отношении возбудителя COVID-19, параллельно идёт целенаправленный поиск новых возможностей профилактики. Вакцинация, не предохраняя на 100% от возможного заражения, значительно снижает риск развития тяжёлых форм COVID-19, необходимости госпитализации и летальных исходов.

Цель. Описать особенности течения COVID-19 у пациентов, ранее вакцинированных против этой инфекции.

Материал и методы исследования. На базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в период с 15 января по 28 августа 2021 г. проведено обсервационное ретроспективное аналитическое исследование, включавшее наблюдение за 1260 пациентами, обратившимися в приёмный покой стационара и имевшими в анамнезе иммунизацию против COVID-19. Статистическую обработку данных проводили с использованием on-line калькулятора. Достоверность различий между сравниваемыми группами рассчитывали по критерию χ^2 и точному критерию Фишера. Гам-КОВИД-Вак в качестве специфической профилактики получили 87,8% (1106/1260), ЭпиВакКорону — 9,5% (120/1260), КовиВак — 2,6% (33/1260), Спутник лайт — 0,1% (1/1260). Оценку побочных проявлений после иммунизации проводили с учётом рекомендации Всемирной организации здравоохранения (2012).

Результаты. Подтверждённую лабораторно (либо клинико-эпидемиологически) «новую коронавирусную инфекцию» регистрировали у 53,4% (673/1260) пациентов. Доля заболевших COVID-19 в каждой группе вакцинированных определённой вакциной различалась: у привитых Спутником V она составила 51,3% (567 человек из 1106 обратившихся), ЭпиВакКороной — 71,7% (86 из 120; $p < 0,001$), КовиВак — 62,5% (20 из 32). Побочные проявления после иммунизации, обусловленные действием вакцины (ранее такие явления называли поствакцинальными реакциями), были зарегистрированы у 1% (12/1260) привитых. Прорывную инфекцию (развившуюся через 14 дней после законченного курса вакцинации) зафиксировали у 26,4% (333 из 1260). Она отличалась более лёгким течением и минимальными проявлениями на компьютерных томограммах. Наибольшую эпидемиологическую эффективность среди трёх отечественных вакцин (Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона и КовиВак), согласно полученным нами результатам, показал Гам-КОВИД-Вак. Вакцинированные им заболевали COVID-19 реже (33%, 365/1106), чем привившиеся ЭпиВакКороной (56,7%, 68/120) и КовиВаком (31,3%, 10/32), $p < 0,001$ и $p = 0,836$ соответственно.

Вывод. Прорывная инфекция COVID-19 отличалась более лёгким течением, даже среди госпитализированных больных, исключительно низкой летальностью (0,9%, 3/333) у привитых в сравнении с не привитыми против SARS-CoV-2; наше исследование доказало, что полный курс иммунизации снижает частоту развития среднетяжёлых и тяжёлых форм заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, вакцинация, прорывные инфекции.

*Для переписки: svekhal@mail.ru

Поступила 03.11.2021; принята в печать 30.11.2021;
опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: svekhal@mail.ru

Submitted 03.11.2021; accepted 30.11.2021;
published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Для цитирования: Галиуллина М.Ш., Халиуллина С.В., Хаертынов Х.С., Гатауллин М.Р., Мартынова Т.М., Анохин В.А. Прорывная инфекция COVID-19 по данным инфекционного стационара. *Казанский мед. ж.* 2022; 103(4):541–551. DOI: 10.17816/KMJ2022-541.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-541

Breakthrough COVID-19 infection according to the infectious diseases hospital

M.Sh. Galiullina¹, S.V. Khaliullina^{2*}, Kh.S. Khaertynov², M.R. Gataullin¹, T.M. Martynova¹, V.A. Anokhin²

¹Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after A.F. Agafonov, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Background. Despite the obvious successes of the world community in the fight against the spread of SARS-CoV-2, attempts to create new drugs that are active against the COVID-19 pathogen do not stop. In parallel, a targeted search for new prevention opportunities is being carried out. Vaccination does not protect 100% against possible infection, but significantly reduces the risk of developing severe forms of COVID-19, the need for hospitalization and death.

Aim. Describe the course of COVID-19 in patients previously vaccinated against this infection.

Material and methods. On the basis of the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital of Kazan, from January 15 to August 28, 2021, an observational retrospective analytical study, which included the observation of 1260 patients who applied to the emergency room of the hospital and had a history of immunization against COVID-19, was conducted. Statistical data processing was carried out using an on-line calculator. The significance of differences between the compared groups was calculated using the χ^2 test and Fisher's exact test. Gam-COVID-Vac as a specific prophylaxis was received by 87.8% (1106/1260), EpiVacCorona by 9.5% (120/1260), CoviVac by 2.6% (33/1260), Sputnik Light by 0.1% (1/1260). The assessment of adverse events after immunization was carried out taking into account the recommendations of the World Health Organization (2012).

Results. Laboratory-confirmed (or clinico-epidemiologically) "new coronavirus infection" was registered in 53.4% (673/1260) of patients. The proportion of cases of COVID-19 in each group vaccinated with a particular vaccine differed: among those vaccinated with Sputnik V it was 51.3% (567 people out of 1106 who applied), with EpiVacCorona — 71.7% (86 out of 120; $p < 0.001$), KoviVac — 62.5% (20 out of 32). Side effects after immunization due to the action of the vaccine (previously such phenomena were called post-vaccination reactions) were registered in 1% (12/1260) of the vaccinated. Breakthrough infection (developing 14 days after the completed vaccination course) was recorded in 26.4% (333 out of 1260). It was characterized by a milder course and minimal manifestations on computed tomograms. The highest epidemiological efficacy among the three domestic vaccines (Gam-COVID-Vac, EpiVacCorona and KoviVac), according to our results, was shown by Gam-COVID-Vac. Those vaccinated with it fell ill with COVID-19 less frequently (33%, 365/1106) than those vaccinated with EpiVacCorona (56.7%, 68/120) and CoviVac (31.3%, 10/32), $p < 0.001$ and $p = 0.836$, respectively.

Conclusion. Breakthrough COVID-19 infection was characterized by a milder course, even among hospitalized patients, exceptionally low mortality rate (0.9%, 3/333) in vaccinated compared to unvaccinated against SARS-CoV-2. Our study has shown that a full course of immunization reduces the incidence of moderate and severe forms of the disease.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, vaccination, breakthrough infections.

For citation: Galiullina MSh, Khaliullina SV, Khaertynov KhS, Gataullin MR, Martynova TM, Anokhin VA. Breakthrough COVID-19 infection according to the infectious diseases hospital. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):541–551. DOI: 10.17816/KMJ2022-541.

Актуальность

Несмотря на беспрецедентные усилия всего мирового сообщества в борьбе с новым вирусом, эффективно повлиять на распространение SARS-CoV-2 пока, к сожалению, не удаётся. Не прекращаются попытки создания новых препаратов, активных в отношении возбудителя COVID-19, и, конечно же, параллельно идёт целенаправленный поиск новых возможностей профилактики. В настоящее время в разработке

находится более 300 вакцин на абсолютно разных производственных платформах. В гражданский оборот (III фаза клинических испытаний) выпущены векторные, РНК-овые¹, пептидные, цельновирионные и прочие вакцины.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ведёт рабочий документ, который включает большинство вакцин, находящихся в раз-

¹ РНК — рибонуклеиновая кислота.

работке [1]. К сожалению, надежды на уверенный контроль над инфекцией массовой иммунизацией оправдываются пока не в полной мере. Очевидно, что этому есть множество причин, часть из которых мы знаем (это и мутация самого возбудителя, и отсутствие иммунизации детей, и естественное снижение со временем напряжённости поствакцинального иммунитета, и пр.), а часть нам ещё предстоит узнать.

Вместе с тем, уже накоплено достаточно знаний о том, что вакцинация, не предохраняя на 100% от возможного заражения, значительно снижает риск развития тяжёлых форм COVID-19 (или тяжёлого течения, как принято сейчас их именовать), необходимости госпитализации и летальных исходов [2–11].

В рамках исследования новой коронавирусной инфекции получил распространение новый термин — «прорывная инфекция». По определению CDC (от англ. Centers for Disease Control and Prevention — Центр по контролю и профилактике заболеваний США), прорывная инфекция (breakthrough infections) — это случай COVID-19, который зарегистрирован у человека, получившего полный курс вакцинации, то есть через 14 дней или более после завершения введения рекомендуемых доз разрешённой вакцины [5].

Согласно опубликованным результатам исследований, проведённых в США [6], 27% наблюдаемых прорывных инфекций протекали бессимптомно, 10% пациентов были госпитализированы, а 2% умерли. Подобные исследования, также проведённые в США, продемонстрировали низкий риск тяжёлого течения прорывной инфекции [7].

В литературе уже сегодня накопилось достаточно данных по оценке эффективности и безопасности зарубежных вакцин, но очень мало информации подобного рода по вакцинам, разрешённым в Российской Федерации. Мы провели анализ этих показателей по данным отечественного стационара.

Цель

Цель исследования — описать особенности течения COVID-19 у пациентов, ранее вакцинированных против этой инфекции.

Материал и методы исследования

На базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в период с 15 января по 28 августа 2021 г. проведено обсервационное ретроспективное аналитическое исследование, включавшее наблюдение за

1260 пациентами, обратившимися в приёмный покой стационара и имевшими в анамнезе иммунизацию против COVID-19.

Данные отбирали из медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) и журнала учёта приёма больных и отказов в госпитализации (форма 001/у). Согласно полученным данным, Гам-КОВИД-Вак в качестве специфической профилактики получили 87,8% [95% доверительный интервал (ДИ) 86–89,6; 1106/1260], ЭпиВакКорону — 9,5% (95% ДИ 7,9–11,1; 120/1260), КовиВак — 2,6% (33/1260), Спутник лайт — 0,1% (1/1260).

Оценку побочных проявлений после иммунизации (ПППИ) проводили с учётом рекомендации ВОЗ (2012) [8]. У части больных оценивали уровень антител в сыворотке крови. Учитывали данные, представленные в медицинских картах стационарного больного; активного назначения, в соответствии с дизайном исследования, не проводили.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием on-line калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators.html>. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения осуществляли с помощью теста Шапиро–Уилка. Нормальное распределение констатировали при $p > 0,05$.

В ином случае использовали непараметрические методы статистического анализа. При распределении признака, отличном от нормального, из мер центральной тенденции использовали медиану (Me), из мер рассеяния — межквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей). Относительные частоты признаков представляли в процентах (%), в качестве мер рассеяния рассчитывали 95% ДИ, рядом указывали абсолютные частоты, отражающие количество пациентов с наблюдаемым значением признака, и общее количество пациентов в группе (n/N). Достоверность различий между сравниваемыми группами рассчитывали по критерию χ^2 . При сравнении групп с малым числом участников применяли точный критерий Фишера. Используя таблицы сопряжённости, вычисляли отношение шансов.

Результаты

Подтверждённую лабораторно (либо клинико-эпидемиологически) новую коронавирусную инфекцию регистрировали у 53,4% (95% ДИ 51,5–55,3; 673/1260) пациентов, ПППИ, обусловленные действием вакцины (ранее такие явления называли поствакцинальными реакциями), — у 1% (95% ДИ 0,5–1,5; 12/1260). Диагноз «острая респираторная вирусная инфекция

Таблица 1. Побочные проявления после иммунизации, совпавшие по времени с поствакцинальным периодом (после введения вакцины против SARS-CoV-2), n=212

Причина обращения	Доля, %	Абс.
Рожа	5,7	12
VZV-инфекция (опоясывающий лишай, ветряная оспа)	6,1	13
Острые кишечные инфекции	40,5	86
Укусы клещей, лаймская болезнь	5,7	12
Патология желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы неинфекционного характера (обострение хронического гастрита, холецистита, панкреатита, язвенной болезни желудка, болезнь Крона, цирроз печени, механическая желтуха, острый аппендицит и пр.)	8	17
Инфекции мочевой системы	2,4	5
Хронические заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхоэктатическая болезнь, хронический бронхит)	5,7	12
Гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов (пансинусит, ангина)	5,2	11
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	2,8	5
Энтеровирусная инфекция	1,5	6

Примечание: VZV — Varicella Zoster Virus; ЛОР (от *larynx, otos, rhinos*) — имеющий отношение к зеву/гортани, уху и носу.

(ОРВИ)» был установлен в 22,8% случаев (95% ДИ 20,5–25,1; 287/1260), «внебольничная очаговая пневмония» — в 2% (95% ДИ 1,8–2,2; 25/1260), «внебольничная двусторонняя пневмония» (при условии отрицательного результата обследования на SARS-CoV-2 и отсутствия соответствующего эпидемиологического анамнеза) — в 4% (95% ДИ 3–5; 51/1260).

Среди прочих причин (16,8%, 95% ДИ 14,7–18,9; 212/1260), ставших поводом для обращения в стационар (в соответствии с рекомендациями ВОЗ [8] их можно отнести к «ПППИ, совпавшим по времени с поствакцинальным периодом»), были острые кишечные инфекции, опоясывающий лишай, укусы клещей, патология гепатобилиарной системы и пр. В одном случае был установлен диагноз «постковидный синдром». Данные представлены в табл. 1.

Диагноз «сепсис» был установлен 2 пациентам. Кроме того, регистрировали единичные случаи коклюша, бруцеллёза, реактивных шейных лимфаденитов, инфицированных ран, геморрагических васкулитов, артрозов и пр. С подозрением на тромбоз вен нижних конечностей обратился 1 мужчина. Все пациенты этой группы имели отрицательный результат обследования на SARS-CoV-2 (метод амплификации нуклеиновых кислот).

32% (95% ДИ 11,9–52,1; 68/212) пациентов обратились после введения первой дозы вакцин, 68% (95% ДИ 47,9–88,1; 144/212) — после второй. Мы намеренно рассматривали все случаи ПППИ, совпавшие по времени с поствакцинальным периодом, независимо от сроков

обращения (классически этот период составляет 30 дней), поскольку вакцины против SARS-CoV-2 находятся на стадии изучения, и любая новая информация может иметь значение. Однако при стратификации пациентов по группам в зависимости от времени развития реакции после иммунизации получились следующие результаты: в срок до 30 дней после первой дозы с ПППИ обратились 60 человек (28,3%, 95% ДИ 22,3–34,3; 60/212), в этот же срок после второй — 54 (25,5%, 95% ДИ 48,2–59,8; 54/212; $p > 0,05$), на сроке более 30 дней — 46,2% (95% ДИ 39,5–52,9; 98/212). В целом 27% (95% ДИ 21,1–32,9; 57/212) обратившихся в приёмное отделение из этой группы нуждались в госпитализации. В большинстве случаев это были пациенты с клинической картиной острой инфекционной диареи.

ПППИ, обусловленные действием вакцин («поствакцинальные реакции»), выявленные впервые врачом приёмного покоя, встречались в нашем исследовании редко — у 1% (95% ДИ 0,5–1,5; 12/1260) госпитализированных. Все они развились в первые 2–4 сут после введения вакцины и в большинстве случаев характеризовались ОРВИ-подобным синдромом (выраженная слабость, мышечные и суставные боли, цефалгия), появлением фебрильной и высокой лихорадки. У 2 пациентов зарегистрирована экзантема: у одного эти явления расценили как токсико-аллергическую реакцию (на 4-й день после второй дозы Гам-КОВИД-Вак), у второго сыпь была сходной с проявлениями геморрагическо-

го васкулита (появилась в день введения первой дозы Гам-КОВИД-Вак). Оба обратившихся были госпитализированы и выписаны после нормализации клинической симптоматики.

Безусловно, наличие двусторонней пневмонии в период пандемии необходимо рассматривать как одно из основных проявлений COVID-19. Вместе с тем, по формальному признаку, для постановки окончательного диагноза «новая коронавирусная инфекция» необходимо наличие лабораторного подтверждения или положительного эпидемиологического анамнеза [9].

Обратившихся с отрицательным результатом обследования на SARS-CoV-2, отсутствием контактов с больными COVID-19 (отрицательный эпидемиологический анамнез), но с признаками двусторонней пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) было в нашем исследовании 4% (95% ДИ 3–5%; 51/1260). Мы допускаем, что среди них могли быть (и, по-видимому, были) больные новой коронавирусной инфекцией, но по ряду уже указанных формальных моментов такие пациенты были выделены нами в отдельную группу «подозрительных на COVID-19 случаев» [9]. Тем более что различные респираторные вирусы (вирус гриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус и пр.) потенциально могут стать причиной подобных изменений в лёгких.

У всех пациентов этой группы объём поражения лёгочной ткани (по данным КТ) не превышал 15%. 88,2% (95% ДИ 79,4–97; 45/51) из них переносили заболевание в среднетяжёлой форме, остальные в лёгкой. Дыхательная недостаточность 1-й степени была диагностирована у 3 пациентов. Необходимости в респираторной поддержке не было ни у кого. У половины обследованных этой группы был отягощён преморбидный фон: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени, бронхиальная астма, болезнь Альцгеймера¹. В стационарном лечении (в большинстве случаев в связи с выраженным инфекционно-токсическим синдромом, обострением хронических болезней и пр.) нуждались 43% (95% ДИ 29,5–56,5; 22/51) пациентов этой группы, из них отказались от госпитализации по разным причинам 31,4% (95% ДИ 18,7–44,1; 16/51).

Внебольничные очаговые пневмонии зарегистрированы у 2% (95% ДИ 1,8–2,2; 25/1260)

Таблица 2. Количество пациентов с отрицательным результатом обследования на SARS-CoV-2, больных пневмониями, после введения 1-й и 2-й доз вакцины

Характер пневмонии	1-я доза	2-я доза
Внебольничная двусторонняя всего, n=51 (100%)	16 (31,4%)	35 (68,6%)
Из них в срок до 30 дней	14	12
Внебольничная очаговая (односторонняя) всего, n=25 (100%)	9 (36%)	16 (64%)
Из них в срок до 30 дней	9	9

обратившихся в приёмное отделение. Специфическое обследование на SARS-CoV-2 показало отрицательный результат, поэтому мы расценили вероятность бактериальной (не вирусной) причины заболевания как высокую, что позволило нам выделить этих пациентов в отдельную группу. Вариантов тяжёлого течения пневмоний не было. Дыхательная недостаточность 1-й степени зарегистрирована у 3 пациентов. У 1 взрослого мужчины пневмония осложнилась развитием правостороннего плеврита. Данные о развитии заболевания и сроках вакцинации представлены в табл. 2.

Таким образом, в классические сроки (до 30 дней) развития ПППИ, совпавших по времени с поствакцинальным периодом, укладывалось обращение 51% (95% ДИ 37,3–64,7; 26/51) пациентов с внебольничной двусторонней пневмонией и 72% (95% ДИ 54,4–89,6; 18/25) с односторонней очаговой.

Новую коронавирусную инфекцию диагностировали у 53,4% (95% ДИ 50,7–56,1; 673/1260) обратившихся. Из них у 91,2% (95% ДИ 89,1–93,3; 614/673) COVID-19 был подтверждён лабораторно (метод амплификации нуклеиновых кислот), у 8,8% (95% ДИ 6,7–10,9; 59/673) диагноз выставили с учётом клинико-эпидемиологических данных. Медиана возраста заболевших составила 65,5 года, межквартильный размах 46–73 года. Лечение в условиях стационара потребовалось 375 пациентам (29,7%, 95% ДИ 25,1–34,3 от числа обратившихся). Из всех заболевших COVID-19 47,1% (95% ДИ 43,4–50,8; 317/673) были мужчинами. Медиана возраста госпитализированных 67 лет (межквартильный размах 59–73 года).

Доля заболевших COVID-19 в каждой группе вакцинированных определённой вакциной различалась: у привитых Спутником V она составила 51,3% (95% ДИ 48,4–54,2; 567/1106), ЭпиВакКороной — 71,7% (95% ДИ 63,7–79,7; 86/120), p < 0,001, КовиВаком — 62,5% (95% ДИ 45,8–79,2; 20/32) p = 0,210. Данные приведены в табл. 3.

Примечание редакции. Альцгеймер (Aloise Alzheimer, 1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе устоялось написание Альцгеймер.

Таблица 3. Доля заболевших COVID-19 в каждой группе вакцинированных определённой вакциной

Показатель	Гам-КОВИД-Вак (1)	ЭпиВакКорона (2)	КовиВак (3)	p
	Абс./%	Абс./%	Абс./%	
Всего в группе	1106/100	120/100	32/100	—
Заболели COVID-19	567/51,3	86/71,7	20/62,5	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,210$ $p_{2-3} = 0,316$
После 1-й дозы				
После 1-й дозы всего	202/18,2	18/15	10/31,3	$p_{1-2} = 0,377$ $p_{1-3} = 0,063$ $p_{2-3} = 0,036$
После 1-й дозы, до 14-го дня	133/12	10/8,3	10/31,3	$p_{1-2} = 0,232$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} < 0,001$
После 1-й дозы, позднее 14-го дня	69/6,2	8/6,7	—	$p_{1-2} = 0,855$
После 2-й дозы				
Всего	365/33	68/56,7	10/31,3	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,836$ $p_{2-3} = 0,011$
До 21-го дня	87/7,9	21/17,5	4/12,5	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,341$ $p_{2-3} = 0,498$
На 22–60-й день	100/9	26/21,7	2/6,3	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,586$ $p_{2-3} = 0,046$
На 3–4-й месяц	106/9,6	19/15,8	3/9,4	$p_{1-2} = 0,032$ $p_{1-3} = 0,969$ $p_{2-3} = 0,357$
На 5–6-й месяц	65/5,9	2/1,7	1/3,1	$p_{1-2} = 0,054$ $p_{1-3} = 0,512$ $p_{2-3} = 0,599$
Через 7 мес	7/0,6	—	—	—

Наибольшую эпидемиологическую эффективность среди трёх отечественных вакцин (Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона и КовиВак), согласно полученным нами результатам, показал Гам-КОВИД-Вак. Вакцинированные им заболевали COVID-19 реже (33%, 95% ДИ 30,3–35,7; 365/1106), чем привившиеся ЭпиВакКороной (56,7%, 95% ДИ 47,9–65,5; 68/120; $p < 0,001$) и КовиВаком (31,3%, 95% ДИ 15,3–47,3; 10/32; $p = 0,836$). Необходимо сразу оговориться: количество наблюдений по вакцинированным КовиВаком было сравнительно небольшим, что могло отразиться на статистически значимых различиях сравнений эффективности этой вакцины с прочими. Данные представлены по законченным случаям вакцинации (после введения двух доз препаратов).

После 1-й дозы вакцины COVID-19 заболели 18,3% (95% ДИ 16,2–20,4; 230/1260) обратившихся, из них до 14-го дня — 12,1% (95%

ДИ 10,3–13,9; 153/1260). В данном случае нельзя исключить вероятность того, что пациенты получили вакцину уже в периоде инкубации и, соответственно, сформировать протективный титр вируснейтрализующих антител не успели. По этой причине, видимо, целесообразно считать «не сработавшей» первую дозу вакцины у заболевших через 14 дней после начала иммунизации. Таких пациентов было 77 из 1260 человек (6,1%, 95% ДИ 5,8–6,4). В этой группе 41 пациент (3,3%, 95% ДИ 2,4–4,2; 41/1260) заболел COVID-19 в сроки 15–21 день, остальные (2,9%, 95% ДИ 2–3,8; 36/1260) — позже, поскольку отказались от введения второй дозы по разным причинам, в том числе из-за возникших, по их словам, выраженных ПППИ.

У 35,2% (95% ДИ 32,6–37,8; 443/1260) пациентов заболевание развилось после введения второй дозы вакцины, то есть после 21-го дня от начала иммунизации. Необходимо ещё раз

подчеркнуть, что речь идёт не о доле вакцинированных в популяции (!), а о доле заболевших COVID-19 среди обратившихся в приёмный покой стационара с признаками инфекционного заболевания. Чаще всего подтверждённые случаи COVID-19 регистрировали в период 1–4 мес после первичной иммунизации. Наиболее эффективным в сравнении с другими вакцинами также был Гам-КОВИД-Вак ($p < 0,001$).

После 5 мес, прошедших с момента законченной вакцинации, было зарегистрировано 75 случаев заболевания, и статистических различий в оценке эффективности какой-либо вакцины мы не выявили. Возможно, на результаты повлиял короткий и неодинаковый для разных вакцин (в силу объективных обстоятельств) период наблюдения. Мы проанализировали долю заболевших COVID-19 среди госпитализированных с учётом сроков развития заболевания после завершения первичного курса вакцинации (доля больных COVID-19 в месячной структуре заболеваемости). Таким образом, становится понятным, что с течением времени, прошедшего после вакцинации, эпидемиологическая эффективность вакцин снижается. Данные приведены на рис. 1.

Согласно определению [5, 6], к прорывным инфекциям относят лабораторно подтверждённые (обнаружение РНК/антигена) случаи заболевания COVID-19, возникшие позднее 14-го дня после завершённой вакцинации. Таких пациентов в нашем исследовании было 26,4% (95% ДИ 24–28,8; 333/1260). Основные клинические характеристики прорывных вариантов COVID-19 представлены в табл. 4.

У большинства пациентов с прорывной инфекцией COVID-19 протекал легко или в среднетяжёлой форме: у 33,6% (95% ДИ 28,6–38,6; 112/333) и 61,6% (95% ДИ 56,4–66,8; 205/333) соответственно. Согласно полученным нами данным, шанс перенести заболевание в лёгкой форме после законченной вакцинации почти в 2 раза выше, чем при незавершённой (отношение шансов 0,6; 95% ДИ 0,4–0,9). Тяжёлый и крайне тяжёлый вариант заболевания диагностировали у 16 больных (4,8%, 95% ДИ 2,6–6; 16/333). Летальных исходов в рассматриваемой группе было 3 — все в исходе крайне тяжёлых форм.

Таким образом, летальность от прорывной инфекции COVID-19 среди обратившихся в приёмный покой стационара составила 0,2% (95% ДИ 0,1–0,3; 3/1260). Все умершие имели тяжёлую сопутствующую хроническую патологию (сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания), 1 пациент был под наблюдением

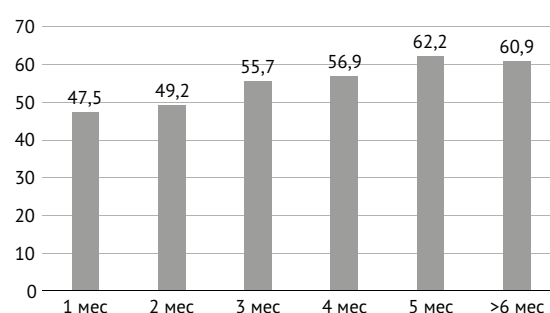


Рис. 1. Доля (%) заболевших COVID-19 после введения 2-й дозы вакцины (общий срок наблюдения, согласно протоколу исследования, составил 220 дней). Рассчитывали как отношение числа лабораторно подтверждённых случаев COVID-19 к общему числу обратившихся в приёмный покой в группе вакцинированных

по поводу хронической обструктивной болезни лёгких. У 2 из умерших диагностирован сепсис. Иммунодефицитные состояния, онкологические заболевания у умерших прижизненно выявлены не были.

Мы оценили наличие и уровень антител у 220 больных. У всех определяли уровень иммуноглобулинов класса G, у 90 из них, в силу разных причин, дополнительно оценивали уровень иммуноглобулинов класса M. Стратификацию проводили по количеству полученных доз вакцины. Данные представлены в табл. 5.

Поскольку исследование было наблюдательным (описательным), мы оценивали только те данные, которые были в истории болезни, поэтому общее количество наблюдений для оценки наличия/отсутствия антител было неполным. Сравнить количественные показатели антител оказалось невозможным: исследования проводили в разных лабораториях, результаты стандартизированы не были. По сути, мы оценивали наличие антител по принципу «есть-нет».

По данным Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани, за 8 мес 2021 г. (январь–август включительно) через приёмное отделение прошли 18 905 взрослых (17 645 невакцинированных и 1260 вакцинированных). Из них в госпитализации в связи с COVID-19 нуждались 7648 пациентов (7273 невакцинированных и 375 вакцинированных). Данные о количестве госпитализаций, связанных с инфицированием SARS-CoV-2, в группах вакцинированных и невакцинированных приведены в табл. 6.

Таким образом, при сравнении частоты госпитализаций среди вакцинированных и невакцинированных против SARS-CoV-2 получены статистически значимые различия как в отношении общих причин госпитализации, так и по поводу непосредственно COVID-19.

Таблица 4. Основные клинические характеристики прорывной инфекции COVID-19

Показатель	Количество больных	
	Абс.	Доля, %
Форма тяжести		
Лёгкая форма (1)	112	33,6
Среднетяжёлая форма (2)	205	61,6
Тяжёлая форма (3)	13	3,9
Крайне тяжёлое течение (4)	3	0,9
Смерть от COVID-19	3	0,9
$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$ *		
Наличие двусторонней пневмонии, выраженность дыхательной недостаточности (ДН)		
Двусторонняя пневмония	211	64,4
ДН 0 (1)	274	82,3
ДН 1 (2)	47	14,1
ДН 2 (3)	8	2,4
ДН 3 (4)	4	1,2
$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$		
Результаты компьютерной томографии (КТ)		
КТ-0 (1)	113	33,9
КТ-1 (2)	163	49
КТ-2 (3)	49	14,7
КТ-3 (4)	7	2,1
КТ-4 (5)	1	0,3
$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{1-5} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{2-5} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,001$		

Примечание: *представлены только статистически значимые различия.

Таблица 5. Наличие антител у вакцинированных пациентов, заболевших COVID-19

Обнаруженные антитела	Число серопозитивных больных (с наличием антител)		p
Исследовали только IgG, n=130			
	После 1-й дозы, n=26	После 2-й дозы, n=104	
Обнаружены IgG	7/27%	97/93%	<0,001
Антитела не обнаружены	19/73%	7/7%	
Исследовали IgM и IgG, n=90			
	После 1-й дозы, n=21	После 2-й дозы, n=69	
Обнаружены только IgM	1/4,8%	4/5,8%	0,857
Обнаружены только IgG	4/19%	18/26%	0,512
Обнаружены IgM и IgG	6/28,6%	26/37,7%	0,446
Антитела не обнаружены	10/47,6%	21/30,5%	0,141

Примечание: Ig — иммуноглобулин.

Таблица 6. Частота госпитализации вакцинированных и невакцинированных больных COVID-19 (по данным приёмного отделения Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани), n=18 905

Причина госпитализации	Невакцинированные, n=17645	Вакцинированные, n=1260	p
Госпитализировано всего	9586/54,3%	460/36,5%	<0,001
Из них с COVID-19	7273/41,2%	375/29,7%	<0,001

Вакцинация действительно «защищает» от госпитализации (отношение шансов 2,1; 95% ДИ 1,8–2,3), даже если в расчёт брать только тех, кто обратился в приёмное отделение инфекционного стационара. Мы предполагаем, что в общей популяции эти различия будут ещё более значимыми.

Обсуждение

В проведённом обсервационном (наблюдательном) исследовании мы оценили события поствакцинального периода у 1260 привитых против SARS-CoV-2, обратившихся за медицинской помощью в приёмное отделение инфекционного стационара за 8 первых месяцев 2021 г. Максимальный срок наблюдения составил 220 дней. Понятно, что он был неодинаковым для каждого пациента (длительность наблюдения по каждому участнику была различной, начиная с момента вакцинации и заканчивая «конечной точкой», — датой обращения в приёмный покой). Прорывную (breakthrough, возникшую, несмотря на вакцинацию) инфекцию зарегистрировали у 26,4% (95% ДИ 24–28,8; 333/1260) обратившихся.

В данном контексте необходимо ещё раз оговориться: указанные цифры не являются оценкой эффективности вакцинации и самой вакцины (!). Мы не видели (по понятным причинам) того большого количества вакцинированных, у которых это заболевание вовсе не развилось, и предполагаем, что итоговая цифра должна быть более чем на порядок меньше. Речь идёт об особенностях развития болезненных явлений (в том числе и COVID-19) у людей, получивших вакцину и обратившихся в приёмный покой инфекционного стационара.

Поводами для обращения стали также: ОРВИ — 22,8% (287/1260), острые кишечные инфекции 40,5% (86/1260), VZV-инфекция, укусы клещей, обострение хронических заболеваний респираторного тракта, ЛОР-органов и пр. (в среднем по 5–6% в общей структуре консультированных в приёмном отделении). Внебольничные одно- или двусторонние пневмонии, предположительно не связанные с SARS-CoV-2 (отрицательные результаты метода амплификации нуклеиновых кислот), диагностировали у 6% (76/1260) обратившихся в приёмный покой в поствакцинальный период. ПППИ, обусловленные действием вакцины (поствакцинальные реакции), наблюдали у 1% обратившихся (12/1260). Доля пациентов (независимо от события), госпитализированных в инфекционный стационар, составила 36,5% (460/1260), из них по поводу COVID-19 — 29,7% (375/1260).

Учитывая достаточно небольшой объём выборки, мы попытались сравнить частоту прорывных инфекций при использовании разных вакцин. Наилучшие результаты, согласно нашим данным, продемонстрировал Гам-КОВИД-Вак. Особенно чётко это прослеживается в группе людей с законченной вакцинацией.

Клинический профиль пациентов с прорывной инфекцией у госпитализированных значительно отличался от характеристик COVID-19 у невакцинированных, нуждающихся в госпитализации, что соответствует результатам ранее опубликованных исследований [6, 7, 10, 11]. Это были пациенты с преимущественно лёгкими и среднетяжёлыми формами заболевания, чаще без признаков дыхательной недостаточности и невыраженными изменениями в лёгочной ткани по результатам инструментального обследования (КТ-0–1).

Известно, что к факторам риска тяжёлого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 относят наличие сопутствующих заболеваний: сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, хронической сердечно-сосудистой недостаточности, хронической обструктивной болезни лёгких и пр. [2, 9]. Именно эти коморбидные заболевания чаще всего регистрируют у госпитализированных больных при тяжёлых и осложнённых формах COVID-19. Вероятно, сочетанная хроническая патология может оказывать негативное влияние и на формирование поствакцинального иммунитета.

Мы проанализировали клинические особенности COVID-19 у пациентов с завершённой и незавершённой вакцинацией. Оказалось, что пациенты с полным курсом иммунизации против SARS-CoV-2 имели более благоприятное течение заболевания. Развитие лёгких форм у них регистрировали чаще (31,8%, 95% ДИ 27,6–36; 141/443 против 24,3%, 95% ДИ 18,8–29,8; 56/230 у получивших 1 дозу; $p < 0,001$). При сравнении выраженности дыхательной недостаточности, объёма поражения лёгких (КТ-признаки) мы получили похожие результаты: вакцинированные двумя дозами болели легче. Очевидно, что это следует учитывать при решении вопроса о применении вакцин с рекомендацией однократного введения.

В заключение хотим вновь подчеркнуть, что проведённое исследование не оценивает эпидемиологическую эффективность вакцин, применяемых в РФ. Мы ставили перед собой цель разобраться с возможными событиями, так или иначе связанными со специфической профилактикой COVID-19, в том числе с особенностями прорывной инфекции.

Выводы

1. Наибольшую эпидемиологическую эффективность среди трёх отечественных вакцин (Гам-КОВИД-Вак, ЭпиВакКорона и КовиВак), согласно полученным нами результатам, показал Гам-КОВИД-Вак. Вакцинированные им заболели COVID-19 реже (33%, 365/1106), чем привившиеся ЭпиВакКороной (56,7%, 68/120) и КовиВаксом (31,3%, 10/32), $p < 0,001$ и $p = 0,836$ соответственно.

2. Прорывная инфекция COVID-19 отличалась более лёгким течением, даже среди госпитализированных больных, исключительно низкой летальностью (0,9%, 3/333) в сравнении с не привитыми против SARS-CoV-2.

3. Полный курс иммунизации снижает частоту развития среднетяжёлых и тяжёлых форм заболевания.

Участие авторов. М.Ш.Г. — проведение исследования; С.В.Х. — руководство работой, обзор литературы, написание статьи; Х.С.Х. — редактирование статьи; Т.М.М. — сбор и анализ результатов; М.Р.Г. — редактирование статьи; В.А.А. — руководство работой.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Overview. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (access date: 19.10.2021).
2. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention> (access date: 19.10.2021).
3. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?topicsurvey=v8kj13&gclid=CjwKCAjw-ZCKBhBkEiwAM4qfF7Kp5onv6qDNDsqd-ilsv](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?topicsurvey=v8kj13&gclid=CjwKCAjw-ZCKBhBkEiwAM4qfF7Kp5onv6qDNDsqd-ilsv)

Сведения об авторах

Галиуллина Миляуша Шаукатовна, врач-инфекционист, ГАУЗ РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия; wishland.galiullina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4039-326X>

Халиуллина Светлана Викторовна, докт. мед. наук, доц., каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; svekhal@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

Хаертынов Халит Саубанович, докт. мед. наук, доц., каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; khalit65@rambler.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Гатауллин Марат Ринатович, глав. врач, ГАУЗ РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия; rkib.mz@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4522-3094>

Мартынова Татьяна Михайловна, зам. глав. врача по эпидемиологическим вопросам, ГАУЗ РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова, Казань, Россия; martynova.tatyana@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3066-3636>

Анохин Владимир Алексеевич, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. детских инфекций, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; anokhin56@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

flrEWyIPT0jfWlPXUBDd21uubDwUh8usBoCndcQAvD_BwE (access date: 19.10.2021).

4. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell C. Effectiveness of COVID-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 2021;385:585–594 DOI: 10.1056/NEJMoa2108891.

5. COVID-19 Vaccine Breakthrough Case Investigation and Reporting. CDC. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/health-departments/breakthrough-cases.html> (access date: 19.10.2021).

6. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC — United States, January 1–April 30, 2021, CDC. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7021e3.htm> (access date: 19.10.2021).

7. Bahl A, Johnson S, Garcia MH, Nimmagadda S, Qu L, Chen N. Vaccination reduces need for emergency care in breakthrough COVID-19 infections: A multicenter cohort study. *Lancet Reg Health Am.* 2021;4:100065. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100065.

8. Definition and application of terms for vaccine pharmacovigilance. Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf (access date: 19.10.2021).

9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2021). <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения: 19.10.2021). [Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 13 (10/14/2021). <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (access date: 19.10.2021). (In Russ.)]

10. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, Elbaz M, Nesher L, Stein M, Maor Y, Cohen R, Hussein Kh, Weinberger M, Zimhony O, Chazan B, Najjar R, Zayyad H, Rahav G, Wiener-Well Y. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(11):1652–1657. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.036.

11. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, Amit Sh, Lipsitch M, Cohen C, Mandelboim M, Levin EG, Rubin C, Indenbaum V, Tal I, Zavitan M, Zuckerman N, Bar-Chaim A, Kreiss Y, Regev-Yochay G. COVID-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. *N Engl J Med.* 2021;385:1474–1484. DOI: 10.1056/NEJMoa2109072.

Author details

Milyausha Sh. Galiullina, M.D., Infectious Disease Doctor, State Autonomous Health Institution “Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Prof. A.F. Agafonov”, Kazan, Russia; wishland.galiullina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4039-326X>

Svetlana V. Khaliullina, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. Of Children's Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; svekhal@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

Khalit S. Khaertynov, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. Of Children's Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; khalit65@Rambler.Ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

Marat R. Gataullin, M.D., Chief Physician, “Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Prof. A.F. Agafonov”, Kazan, Russia; rkib.mz@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4522-3094>

Tatyana M. Martynova, M.D., Deputy Chief Physician For Epidemiological Issues, “Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Prof. A.F. Agafonov”, Kazan, Russia; martynova.tatyana@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3066-3636>

Vladimir A. Anokhin, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Children's Infections, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Anokhin56@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Эпидемиологическая оценка факторов, ассоциированных с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции

Г.Р. Хасанова^{1,2}, С.Т. Аглиуллина^{1*}, Л.А. Крюкова¹, Г.Р. Гильмутдинова³,
Ф.И. Нагимова², Н.И. Галиуллин²

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД
и инфекционными заболеваниями, г. Казань, Россия;

³Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Поздняя диагностика инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), способствует её распространению и становится преградой на пути достижения цели раннего лечения.

Цель. Провести эпидемиологический анализ факторов, ассоциированных с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции.

Материал и методы исследования. В исследование были включены данные 348 пациентов старше 18 лет, проживающих в г. Казани, у которых в 2019 г. впервые выявлена ВИЧ-инфекция. Определена доля пациентов с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции. Критериями поздней диагностики считали уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ и/или выявление у пациента 4-й стадии заболевания на момент постановки диагноза. Оценка влияния вероятных факторов на своевременность диагностики проведена при помощи бинарной логистической регрессии. В регрессионную модель вошли данные 307 человек, у которых удалось определить своевременность диагностики. Для каждого фактора рассчитаны показатели отношения шансов (нескорректированные — по результатам однофакторного анализа, скорректированные — по результатам многофакторного анализа), а также их 95% доверительные интервалы.

Результаты. Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции отмечена в 32,6% случаев. Обследование по клиническим показаниям было ассоциировано с поздней диагностикой в сравнении с обследованием с профилактической целью (скорректированное отношение шансов 2,427, 95% доверительный интервал 1,184–4,973). Возраст 50 лет и старше был ассоциирован с поздней диагностикой в сравнении с пациентами 30–49 лет (скорректированное отношение шансов 3,348, 95% доверительный интервал 1,542–7,265). Шансы поздней диагностики в возрасте до 30 лет в 5 раз ниже, чем в группе 30–49 лет (скорректированное отношение шансов 0,200, 95% доверительный интервал 0,072–0,556). Шансы поздней диагностики значимо выше среди людей, заразившихся парентеральным путём при употреблении инъекционных наркотиков, в сравнении с заразившимися половым (гетеросексуальным) путём (скорректированное отношение шансов 2,012, 95% доверительный интервал 1,042–3,885).

Вывод. Для сдерживания распространения ВИЧ-инфекции в популяции необходимо повышение охвата скрининговым тестированием на ВИЧ-инфекцию всех групп населения, особенно старшей возрастной группы и потребителей инъекционных наркотиков.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ, отсроченная диагностика, поздняя диагностика, факторы риска.

Для цитирования: Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Крюкова Л.А., Гильмутдинова Г.Р., Нагимова Ф.И., Галиуллин Н.И. Эпидемиологическая оценка факторов, ассоциированных с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):552–560. DOI: 10.17816/KMJ2022-552.

*Для переписки: saida.agliullina@kazangmu.ru
Поступила 18.11.2021; принята в печать 11.01.2022;
опубликована: 10.08.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: saida.agliullina@kazangmu.ru
Submitted 18.11.2021; accepted 11.01.2022;
published: 10.08.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-552

Epidemiological assessment of factors associated with late diagnosis of HIV infectionG.R. Khasanova^{1,2}, S.T. Agliullina^{1*}, L.A. Kryukova¹, G.R. Gil'mutdinova³, F.I. Nagimova², N.I. Galiullin²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan, Russia;³Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia**Abstract****Background.** Late diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection contributes to its spread and becomes an obstacle to achieving the goal of early treatment.**Aim.** To conduct an epidemiological analysis of factors associated with late diagnosis of HIV infection.**Material and methods.** The study included data from 348 patients over 18 years of age living in Kazan, who were diagnosed with HIV infection for the first time in 2019. The proportion of patients with late diagnosis of HIV infection was determined. The criteria for late diagnosis were the level of CD4⁺-lymphocytes less than 200 cells/mm³ and/or the presence of 4 HIV stage (stage of secondary diseases) at the time of diagnosis. The assessment of the influence of probable factors on the timeliness of diagnosis was carried out using binary logistic regression. The regression model included data from 307 people who managed to determine the timeliness of diagnosis. For each factor, odds ratios were calculated (unadjusted — based on the results of univariate analysis, adjusted — based on the results of multivariate analysis), as well as their 95% confidence intervals.**Results.** Late diagnosis of HIV infection was noted in 32.6% of cases. Examination for clinical indications was associated with late diagnosis in comparison with examination for preventive purposes (adjusted odds ratio 2.427, 95% confidence interval 1.184–4.973). The age of 50 years and older was associated with late diagnosis compared with patients 30–49 years of age (adjusted odds ratio 3.348, 95% confidence interval 1.542–7.265). The chances of late diagnosis under the age of 30 years are 5 times lower than in the 30–49 year old group (adjusted odds ratio 0.200, 95% confidence interval 0.072–0.556). The odds of late diagnosis are significantly higher among people who become infected through parenteral transmission through injecting drug use compared to those who become infected through sexual (heterosexual) transmission (adjusted odds ratio 2.012, 95% confidence interval 1.042–3.885).**Conclusion.** In order to control the spread of HIV infection in the population, it is necessary to increase the coverage of HIV screening testing for all population groups, especially the older age group and injecting drug users.**Keywords:** HIV infections; HIV; delayed diagnosis; late diagnosis; risk factors.**For citation:** Khasanova GR, Agliullina ST, Kryukova LA, Gil'mutdinova GR, Nagimova FI, Galiullin NI. Epidemiological assessment of factors associated with late diagnosis of HIV infection. *Kazan Medical Journal*. 2022; 103(4):552–560. DOI: 10.17816/KMJ2022-552.**Актуальность**

Проблема инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), не утрачивает своей актуальности по сей день. Эффективность противоэпидемических мероприятий отчасти ограничена длительным периодом бессимптомного течения заболевания, что сказывается на своевременности его выявления и способствует поддержанию эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. По глобальным оценкам в 2020 г. в мире проживали около 6,1 млн людей, не подозревающих о наличии у них ВИЧ-инфекции, что составляет 16,0% общего числа всех выявленных ВИЧ-инфицированных [1].

Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации остаётся напряжённой. На конец 2020 г. в РФ зарегистрировано почти 1,5 млн случаев ВИЧ-инфекции [2]. Зачастую люди передают ВИЧ, не зная о своём статусе [3].

Одним из эффективных подходов к профилактике ВИЧ-инфекции служит раннее начало

лечения людей, живущих с ВИЧ-инфекцией [4–7], поскольку терапия способствует снижению вирусной нагрузки и, соответственно, риска передачи ВИЧ от человека человеку. Следовательно, поздняя диагностика — серьёзная проблема в области профилактики ВИЧ-инфекции и преграда на пути достижения цели раннего лечения. Важнейшим компонентом стратегии Всемирной организации здравоохранения 95-95-95 служит расширение доступа к консультированию и тестированию с целью выявления не менее 95% инфицированных [8].

Мы не нашли исследований, проведённых на территории РФ, которые были бы посвящены изучению факторов, ассоциированных с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции.

Цель

Цель исследования — провести эпидемиологический анализ факторов, ассоциированных с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан. В исследование были включены данные 348 пациентов старше 18 лет, постоянно проживающих в г. Казани, у которых в 2019 г. впервые была выявлена ВИЧ-инфекция. Были проанализированы следующие данные: социально-демографические (возраст, пол, социальный и семейный статус), коды обследования на ВИЧ-инфекцию (согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Татарстан №1838 от 04.09.2017), пути передачи, стадии заболевания и показатели количества CD4⁺-клеток при постановке на учёт (в соответствии с Российской классификацией ВИЧ-инфекции от 2006 г. [9]). Коды обследования на ВИЧ-инфекцию при анализе данных были сгруппированы нами в соответствии с причинами обращения:

- по собственной инициативе;
- с профилактической целью (обследование доноров, беременных, военнослужащих, медицинских работников, при госпитализации, при поступлении в исправительные учреждения);
- по эпидемиологическим показаниям (обследование потребителей инъекционных наркотиков; партнёров людей, живущих с ВИЧ-инфекцией; мужчин, имеющих секс с мужчинами; лиц с инфекциями, передающимися половым путём и/или вирусными гепатитами);
- по клиническим показаниям (по направлению врача при наличии симптомов, подозрительных на ВИЧ-инфекцию).

Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и доли (%), количественные — в виде медианы (Me) и перцентилей (25% и 75%), так как оцениваемые показатели не соответствовали нормальному распределению (по критерию Колмогорова–Смирнова). Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни, сравнение долей — с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Комплексная оценка влияния вероятных факторов, влияющих на своевременность диагностики ВИЧ-инфекции, проведена при помощи бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовали позднюю диагностику. Согласно рекомендациям Объединённой программы Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), случаями поздней диагностики ВИЧ-инфекции считают случаи с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мм³

на момент постановки диагноза [10]. Помимо уровня CD4⁺-лимфоцитов, в качестве дополнительного критерия поздней диагностики мы учитывали выявление у пациента 4-й стадии заболевания на момент постановки диагноза.

Из группы пациентов с поздней диагностикой нами были исключены лица, имеющие уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ и находящиеся при этом на стадии первичных проявлений заболевания (в соответствии с клинико-эпидемиологическими данными). В регрессионную модель вошли данные 307 человек; остальные были исключены по причине отсутствия данных о клинической стадии заболевания и/или уровне CD4⁺-клеток в течение 3 мес после выявления ВИЧ-инфекции. Для каждого фактора рассчитаны показатели отношения шансов (ОШ): нОШ — нескорректированные (по результатам однофакторного анализа), сОШ — скорректированные (по результатам многофакторного анализа). Также рассчитывали их 95% доверительные интервалы (ДИ). Полученные данные были обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel и SPSS Statistics 26.

Результаты

Структура заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2019 г. в Казани

В г. Казани в 2019 г. в структуре заболеваемости ВИЧ-инфекцией преобладали мужчины (63,8%, 222/348). Медиана возраста пациентов была идентичной у мужчин и женщин: для женщин Me=37,5 года (25–75% 31–45,8 года), для мужчин — 37,5 года (25–75% 32–45 лет). У большей части пациентов (84,0%, 291/348) диагноз был выставлен в возрасте 30 лет и старше. У 16,0% пациентов (57/348) ВИЧ-инфекция диагностирована в возрасте до 30 лет.

Доли работающих и не работающих в структуре по социальному статусу были фактически равны: 43,6% (152/348) и 41,4% (144/348) соответственно. В 4,6% (16/348) случаев ВИЧ-инфекцию выявляли у пенсионеров, в 0,9% (3/348) — у учащихся; прочие категории составили 9,5% (33/348).

По семейному статусу вновь выявленные лица распределились следующим образом: незамужние/холостые — 46,0% (160/348), находящиеся в официальном или гражданском браке — 33,9% (118/348), разведённые — 11,2% (39/348), вдов(ц)ы — 3,2% (11/348). У 5,7% (20/348) пациентов семейный статус выяснить не удалось.

Большая часть вновь выявленных пациентов заразилась половым путём — 65,8% (229/348),

в том числе половой гетеросексуальный путь установлен у 62,1% (216/348), половой гомосексуальный — у 3,7% (13/348). При употреблении инъекционных наркотиков заразились 34,2% пациентов (119/348).

Большинство пациентов обследовались на ВИЧ-инфекцию с профилактической целью (48,6%, 169/348), четверть (25,3%, 88/348) — по эпидемиологическим показаниям, 18,7% (65/348) — по клиническим показаниям. 7,5% лиц (26/348) прошли тестирование по собственной инициативе.

Характеристика своевременности диагностики ВИЧ-инфекции в Казани

Своевременность диагностики удалось оценить у 88,2% пациентов среди впервые выявленных (307/348), в том числе у 89,7% (113/126) женщин и 87,4% (194/222) мужчин. Стадия заболевания была определена лишь у 80,4% пациентов (280/348): большинство пациентов (51,4%, 179/348) на момент выявления ВИЧ-инфекции находились на 3-й субклинической стадии, четверть (25,0%, 87/348) — на 4-й стадии, включая стадии 4А, 4Б и 4В. Лишь у 14 человек (4,0%, 14/348) ВИЧ-инфекция была зарегистрирована на стадии первичных проявлений.

Уровень CD4⁺-лимфоцитов был определён у 82,7% пациентов (288/348). Медиана уровня CD4⁺-клеток на момент выявления ВИЧ-инфекции составила 394 клетки/мм³ (25–75% 214–585). Уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мм³ имели 18,7% пациентов (65/348), в диапазоне 200–499 клеток/мм³ — 34,5% (120/348), 500 клеток/мм³ и более — 29,6% пациентов (103/348). У 17,2% пациентов (60/348) уровень CD4⁺-лимфоцитов определён не был по причине неявки пациента или отказа от обследования.

Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции, согласно выбранным нами критериям, зарегистрирована в 32,6% случаев (100/307). Среди женщин доля лиц с поздней диагностикой составила 29,2% (33/113), среди мужчин — 34,5% (67/194); значимых различий не выявлено ($\chi^2=0,925$, $df=1$, $p=0,336$).

Оценка возраста на момент диагностики показала, что медиана возраста лиц, выявленных до развития клинических или лабораторных признаков иммуносупрессии (Ме 35 лет, 25–75% 29–42 года), значимо ниже, чем у лиц с поздней диагностикой (Ме 42 года, 25–75% 36,2–52 года, U-критерий Манна–Уитни 6096), $p=0,000000005$. Среди впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в возрастной группе 50 лет и старше чаще встречались пациенты

с поздней диагностикой, чем в группе пациентов 30–49 и 18–29 лет (табл. 1).

Доля пациентов с поздней диагностикой была выше в группе обследованных по клиническим показаниям в сравнении с группами обследованных с профилактической целью, по эпидемиологическим показаниям и по собственной инициативе (см. табл. 1).

Также в табл. 1 представлены результаты оценки своевременности диагностики ВИЧ-инфекции в зависимости от трудового статуса, семейного статуса и путей заражения.

Факторы, ассоциированные с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции

По результатам однофакторного анализа (табл. 2) обследование по клиническим показаниям ассоциировано с большими шансами поздней диагностики ВИЧ-инфекции в сравнении с обследованием с профилактической целью (нОШ 3,120, 95% ДИ 1,716–5,675, $p<0,001$), соответственно, обследование по эпидемиологическим показаниям, — напротив, с меньшими шансами поздней диагностики (нОШ 0,447, 95% ДИ 0,246–0,814, $p=0,008$). Шансы поздней диагностики были ниже среди работающих в сравнении с не работающими. У людей 50 лет и старше шансы поздней диагностики ВИЧ-инфекции выше, чем среди лиц 30–49 лет, в то же время шансы поздней диагностики в возрасте до 30 лет ниже, чем у людей 30–49 лет (см. нОШ в табл. 2).

Результаты комплексной оценки (многофакторного анализа) с использованием логистической регрессии влияния исследованных нами факторов (пол, возраст, трудовой статус, семейный статус, путь передачи, цель обследования) на своевременность диагностики представлены в табл. 2. Обследование по клиническим показаниям было ассоциировано с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции в сравнении с обследованием с профилактической целью. Возраст 50 лет и старше был ассоциирован с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции в сравнении с возрастом 30–49 лет (сОШ 3,348, 95% ДИ 1,542–7,265, $p=0,002$). Шансы поздней диагностики в возрасте до 30 лет в 5 раз ниже, чем в группе 30–49 лет (сОШ 0,200, 95% ДИ 0,072–0,556). Шансы поздней диагностики были значимо выше среди людей, заразившихся парентеральным путём при употреблении инъекционных наркотиков, в сравнении с людьми, которые заразились половым (гетеросексуальным) путём. Пол, семейное положение и трудовой статус не имели значимой связи с поздней диагностикой ($p>0,05$).

Таблица 1. Структура групп пациентов со своевременной и поздней диагностикой ВИЧ-инфекции в Казани

Исследуемые характеристики	Случаи, не соответствующие критериям поздней диагностики, абс. (%)	Случаи поздней диагностики, абс. (%)
Цель обследования		
– профилактическая	99 (67,8)	47 (32,2)
– по эпидемиологическим показаниям	65 (79,3)	17 (20,7)
– по клиническим показаниям	25 (45,5)	30 (54,5)
– собственной инициативе	18 (75)	6 (25)
Пол		
– женщины	80 (70,8)	33 (29,2)
– мужчины	127 (65,5)	67 (34,5)
Возраст		
– 18–29 лет	53 (91,4)	5 (8,6)
– 30–49 лет	135 (67,5)	65 (32,5)
– 50 лет и старше	19 (38,8)	30 (61,2)
Трудовой статус		
– не работающие	74 (61,2)	47 (38,8)
– работающие	105 (73,4)	38 (26,6)
– пенсионеры	6 (50,0)	6 (50,0)
– прочие контингенты	22 (71,0)	9 (29,0)
Семейный статус		
– в браке	80 (74,1)	28 (25,9)
– холостые/незамужние	8 (61,5)	5 (38,5)
– разведённые	4 (44,4)	5 (55,6)
– овдовевшие	21 (55,3)	17 (44,7)
– с неизвестным семейным статусом	94 (67,6)	45 (32,4)
Путь передачи		
– половой гетеросексуальный	139 (71,3)	56 (28,7)
– половой гомосексуальный	8 (61,5)	5 (38,5)
– парентеральный (при употреблении инъекционных наркотиков)	60 (60,6)	39 (39,4)

Обсуждение

Анализ данных пациентов с впервые установленной ВИЧ-инфекцией, проживающих в Казани — крупном промышленном городе центральной части России, — показал, что поздняя диагностика ВИЧ-инфекции зарегистрирована в 32,6% случаев. Этот индикатор лучше таковых, представленных в публикациях из других регионов мира, где доля людей с поздней диагностикой варьировала от 44,6 до 72,6% [11–19]. Тем не менее, ситуация не может не вызывать серьёзной озабоченности.

В соответствии с современными представлениями антиретровирусную терапию рекомендуют начинать как можно раньше, независимо

от количества CD4⁺-клеток и уровня вирусной нагрузки [9], в идеале — сразу после установления факта заражения. Используемые нами критерии поздней диагностики фактически соответствуют клиническим и/или лабораторным показателям, отражающим наличие у пациента выраженной иммуносупрессии, которая обычно развивается через 6–7 лет от момента заражения [9]. Это означает существенную задержку с началом антиретровирусной терапии у больных с поздней диагностикой, что влияет на индивидуальный прогноз, а также приводит к распространению ВИЧ-инфекции в популяции.

В отдельных исследованиях была продемонстрирована более высокая частота поздней диа-

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции

Предполагаемые факторы	нОШ; 95% ДИ	р	сОШ; 95% ДИ	р
Цель обследования				
– профилактическая	1*	—	1*	—
– по эпидемиологическим показаниям	0,447; 0,246–0,814	0,008*	0,690; 0,340–1,399	0,303
– по клиническим показаниям	3,120; 1,716–5,675	<0,001*	2,427; 1,184–4,973	0,015**
– по собственной инициативе	0,670; 0,257–1,744	0,412	0,888; 0,299–2,635	0,830
Пол				
– женщины	1*	—	1*	—
– мужчины	1,279; 0,774–2,113	0,337	0,842; 0,453–1,562	0,584
Возраст				
– 18–29 лет	0,153; 0,059–0,396	<0,001*	0,200; 0,072–0,556	0,002**
– 30–49 лет	1*	—	1*	—
– 50 лет и старше	4,241; 2,243–8,020	<0,001*	3,348; 1,542–7,265	0,002**
Трудовой статус				
– не работающие	1*	—	1*	—
– работающие	0,595; 0,366–0,969	0,037*	0,754; 0,395–1,441	0,393
– пенсионеры	2,138; 0,672–6,807	0,198	0,581; 0,142–2,380	0,450
– прочие контингенты	0,832; 0,368–1,879	0,658	0,931; 0,344–2,514	0,887
Семейный статус				
– в браке	1*	—	1*	—
– холостые/незамужние	0,984; 0,609–1,589	0,946	1,127; 0,579–2,192	0,725
– разведённые	1,814; 0,910–3,615	0,091	1,970; 0,843–4,604	0,118
– овдовевшие	2,671; 0,701–10,176	0,150	3,103; 0,677–14,225	0,145
– с неизвестным семейным статусом	1,309; 0,417–4,108	0,644	0,829; 0,216–3,180	0,784
Путь передачи				
– половой гетеросексуальный	1*	—	1*	—
– половой гомосексуальный	1,309; 0,417–4,108	0,644	3,803; 0,935–15,472	0,062
– парентеральный (при употреблении инъекционных наркотиков)	1,566; 0,948–2,586	0,080	2,012; 1,042–3,885	0,037**

Примечание: *референсная категория; **влияние фактора на позднюю диагностику ВИЧ-инфекции статистически значимо ($p < 0,05$); нОШ — нескорректированное отношение шансов; сОШ — скорректированное отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

гностики у мужчин в сравнении с женщинами [16, 20–22]. В противоположность этому, исследования, проведённые в Бельгии и Восточной Шотландии, выявили больший риск поздней диагностики у женщин [19, 23]. В нашем исследовании статистически значимых различий выявлено не было, хотя у мужчин шансы поздней диагностики были несколько выше, чем у женщин (34,5 и 29,2% соответственно).

Фактором, ассоциированным с поздней диагностикой, был возраст. В нашем исследовании доля пациентов с поздней диагностикой была

значимо больше среди пациентов 50 лет и старше, чем среди людей 30–49 лет. Шансы поздней диагностики в возрасте до 30 лет были в 5 раз ниже, чем в группе 30–49 лет. Наши данные согласуются с результатами других исследований, где доля пациентов с поздней диагностикой также была выше среди людей старшего возраста, чем среди более молодых [11, 12, 16, 17, 22].

В проведённых ранее исследованиях было показано, что люди более старших возрастных групп склонны не проецировать на себя риск, связанный с заражением ВИЧ-инфекцией,

следствием чего становится меньшая приверженность профилактическим мероприятиям, включая кампании по тестированию населения на ВИЧ-инфекцию [24, 25]. Помимо этого, увеличение частоты различной сопутствующей возрастной патологии может маскировать первые проявления ВИЧ-инфекции.

Рядом исследований было продемонстрировано, что принадлежность к группе мужчин, имеющих секс с мужчинами, ассоциирована с меньшей вероятностью поздней диагностики ВИЧ-инфекции [12, 26, 27]. В исследовании, проведенном в Англии, было показано, что гетеросексуальная передача ВИЧ-инфекции была фактором риска поздней диагностики [11], в Испании поздняя диагностика чаще отмечена в группе пациентов, заразившихся половым гетеросексуальным путём или при употреблении инъекционных наркотиков, чем при гомосексуальных контактах [17]. В нашем исследовании не было выявлено каких-либо различий между людьми, заразившимися при гомосексуальных контактах, и лицами с половым гетеросексуальным путём заражения, однако было показано, что шансы поздней диагностики были значимо выше среди потребителей инъекционных наркотиков в сравнении с пациентами, которые заразились половым гетеросексуальным путём (сОШ 2,012, 95% ДИ 1,042–3,885, $p=0,037$).

По результатам нашего исследования тестирование по клиническим показаниям было ассоциировано с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции в сравнении с ситуациями, когда обследование проводили с профилактической целью (сОШ 2,427, 95% ДИ 1,184–4,973, $p=0,015$). Исследование, проведенное в Венесуэле, демонстрирует результаты, схожие с полученными нами. При тестировании по собственной инициативе шансы поздней диагностики ВИЧ-инфекции были ниже (сОШ 0,44, 95% ДИ 0,21–0,94), в то время как у людей, обследованных на ВИЧ-инфекцию в связи с нарушениями состояния здоровья, вероятность выявления ВИЧ-инфекции на стадиях, соответствующих поздней диагностике, повышалась в 8 раз ($p<0,001$). Из тех, у кого ВИЧ-инфекция была обнаружена в результате скринингового тестирования, поздняя стадия ВИЧ-инфекции зарегистрирована лишь в 13,0% случаев [22].

Zaira R. Palacios-Baena и соавт. в своём исследовании показали, что наличие заболеваний, передающихся половым путём, было связано с ранней диагностикой ВИЧ-инфекции (сОШ 0,37, 95% ДИ 0,17–0,77) [12]. Следует отметить, что и в нашем исследовании наименьшая доля случаев поздней диагностики отмечена среди

людей, обследованных по эпидемиологическим показаниям (20,7%), то есть лиц с высоким риском заражения ВИЧ-инфекцией (потребители инъекционных наркотиков; половые партнёры людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, мужчины, имеющие секс с мужчинами, лица с инфекциями, передающимися половым путём, и/или вирусными гепатитами).

Среди ограничений нашего исследования следует отметить, что анализ проведён не по всем вновь выявленным пациентам в 2019 г. Данные о 41 (11,8%) пациенте не были нами использованы по причинам отсутствия результатов обследования в течение выбранного нами 3-месячного интервала после выявления ВИЧ-инфекции, отказа от обследования или смерти пациента.

Выводы

1. Среди вновь выявленных в 2019 г. в Казани пациентов поздняя диагностика ВИЧ-инфекции отмечена в 32,6% случаев.

2. Факторами, ассоциированными с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции, были обследование по клиническим показаниям в сравнении с обследованием с профилактической целью, возраст 50 лет и старше в сравнении с возрастом 30–49 лет, заражение парентеральным путём при употреблении инъекционных наркотиков в сравнении с половым гетеросексуальным путём.

3. Результаты исследования подтверждают эффективность проведения обследования по эпидемиологическим показаниям с целью своевременного выявления ВИЧ-инфекции у людей с повышенным риском заболевания.

4. Республика Татарстан характеризуется относительно высоким уровнем охвата населения тестированием на ВИЧ-инфекцию. Тем не менее, для сдерживания распространения заболевания в популяции необходимо повышение охвата скрининговым тестированием на ВИЧ-инфекцию всех групп населения, особенно старшей возрастной группы и потребителей инъекционных наркотиков.

Участие авторов. Г.Р.Х. — концепция и дизайн исследования, написание текста и утверждение окончательной версии для публикации; С.Т.А. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста; Л.А.К. — сбор и обработка материала, статистическая обработка; Г.Р.Г. — сбор и обработка материала; Ф.И.Н. — написание текста; Н.И.Г. — написание текста, редактирование текста и утверждение окончательной версии для публикации.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet*. UNAIDS 2021 epidemiological estimates. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (access date: 08.11.2021).
2. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2020 г.». <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2020-.pdf> (дата обращения: 21.09.2021). [Information from the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор “HIV infection in the Russian Federation for December 31, 2020”. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2020-.pdf> (access date: 21.09.2021). (In Russ.)]
3. Аглиуллина С.Т., Мухарьмова Л.М., Хасанова Г.Р. *ВИЧ-инфекция у женщин: современные тенденции эпидемического процесса*. Монография. Казань: ИД «МеДДок»; 2019. 152 с. [Agliullina ST, Mukharyamova LM, Khasanova GR. *VICH-infektsiya u zhenshchin: sovremennye tendentsii epidemicheskogo protsessa*. Monografiya. (HIV infection in women: current trends in the epidemic process. Monography.) Kazan: ID “MeDDok”; 2019. 152 p. (In Russ.)]
4. Jiwatram-Negrón T, El-Bassel N. Systematic review of couple-based HIV intervention and prevention studies: Advantages, gaps, and future directions. *AIDS Behav*. 2014;18(10):1864–1887. DOI: 10.1007/s10461-014-0827-7.
5. Muessig KE, Cohen MS. Advances in HIV prevention for serodiscordant couples. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(4):434–46. DOI: 10.1007/s11904-014-0225-9.
6. Knight R, Small W, Thomson K, Gilbert M, Shoveller J. Implementation challenges and opportunities for HIV Treatment as Prevention (TasP) among young men in Vancouver, Canada: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2016;16(1):262. DOI: 10.1186/s12889-016-2943-y.
7. Liu P, Tang Z, Lan G, Zhu Q, Chen H, You Y, Yang X, Liang S, Chen Y, Xing H, Liao L, Feng Y, Shen Z, Ruan Y, Shao Y. Early antiretroviral therapy on reducing HIV transmission in China: strengths, weaknesses and next focus of the program. *Sci Rep*. 2018;8(1):3431. DOI: 10.1038/s41598-018-21791-2.
8. *Fast-Track: accelerating action to end the AIDS epidemic by 2030*. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_en.pdf (access date: 29.12.2021).
9. *Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых»*. Министерство Здравоохранения Российской Федерации; 2020. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377651/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ (дата обращения: 10.10.2021) [Clinical guidelines “HIV infection in adults”. Russian Federation Ministry of Health; 2020. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_377651/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ (access date: 10.10.2021). (In Russ.)]
10. *Global AIDS Monitoring 2019*. UNAIDS 2018, Guidance Indicators for monitoring the 2016 Political Declaration on Ending AIDS. <https://www.medbox.org/document/global-aids-monitoring-2019#GO> (access date: 08.11.2021).
11. Bath RE, Emmett L, Verlander NQ, Reacher M. Risk factors for late HIV diagnosis in the East of England: Evidence from national surveillance data and policy implications. *Int J STD AIDS*. 2019;30(1):37–44. DOI: 10.1177/0956462418793327.
12. Palacios-Baena ZR, Martín-Ortega M, Ríos-Vilegas MJ. Profile of new HIV diagnoses and risk factors associated with late diagnosis in a specialized outpatient clinic during the 2014–2018 period. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(11):482–487. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.01.035.
13. Muelas Fernandez M, Rojas Lievano JF, Perez Vidal R, Flor Perez A, Tapiz Reula A, Mallolas Masferrer J. Prevalencia de diagnóstico tardío en infección por VIH. *Med Clinica*. 2020;155(9):388–391. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.01.029.
14. Gargallo-Bernad C, Sangrós-González FJ, Arazo-Garcés P, Martínez-Álvarez R, Malo-Aznar C, Gargallo-Bernad A, Ballester-Luna A, Cabrero-Pascual LE, Gil-Orna P, Abadía-Gallego VJ, Torres-Peña I, Ordiz-Suárez H. Oportunidades perdidas en el diagnóstico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en la Comunidad de Aragón. Importancia del diagnóstico tardío. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2019;37(2):100–108. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.03.007.
15. Dai S-Y, Liu J-J, Fan Y-G, Shan G-S, Zhang H-B, Li M-Q, Ye D-Q. Prevalence and factors associated with late HIV diagnosis: Prevalence, factors, and late HIV diagnosis. *J Med Virol*. 2015;87(6):970–977. DOI: 10.1002/jmv.24066.
16. Mohammadi Y, Mirzaei M, Shirmohammadi-Khorram N, Farhadian M. Identifying risk factors for late HIV diagnosis and survival analysis of people living with HIV/AIDS in Iran (1987–2016). *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):390. DOI: 10.1186/s12879-021-06100-z.
17. Gullón A, Verdejo J, de Miguel R, Gómez A, Sanz J. Factors associated with late diagnosis of HIV infection and missed opportunities for earlier testing. *AIDS Care*. 2016;28(10):1296–300. DOI: 10.1080/09540121.2016.1178700.
18. Wilton J, Light L, Gardner S, Rachlis B, Conway T, Cooper C, Cupido P, Kendall CE, Loutfy M, McGee F, Murray J, Lush J, Rachlis A, Wobeser W, Bacon J, Kroch AE, Gilbert M, Rourke SB, Burchell AN; Ontario HIV Treatment Network (OHTN) Cohort Study Team. Late diagnosis, delayed presentation and late presentation among persons enrolled in a clinical HIV cohort in Ontario, Canada (1999–2013). *HIV Med*. 2019;20(2):110–120. DOI: 10.1111/hiv.12686.
19. Noble G, Okpo E, Tonna I, Fielding S. Factors associated with late HIV diagnosis in North-East Scotland: A six-year retrospective study. *Public Health*. 2016;139:36–43. DOI: 10.1016/j.puhe.2016.06.007.
20. Hu X, Liang B, Zhou C, Jiang J, Huang J, Ning C, Liu J, Zhou B, Zang N, Lai J, Chen R, Liao Y, Pan P, Liu X, Lan G, Pang X, Ye L, Shen Z, Liang H. HIV late presentation and advanced HIV disease among patients with newly diagnosed HIV/AIDS in Southwestern China: A large-scale cross-sectional study. *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):6. DOI: 10.1186/s12981-019-0221-7.
21. Sheehan DM, Trepka MJ, Fennie KP, Prado G, Madhivanan P, Dillon FR, Maddox LM. Individual and neighborhood determinants of late HIV diagnosis among latinos, Florida, 2007–2011. *J Immigr Minor Health*. 2017;19(4):825–834. DOI: 10.1007/s10903-016-0422-2.
22. Bonjour MA, Montagne M, Zambrano M, Molina G, Lippuner C, Wadskier FG, Castrillo M, Incani RN,

Tami A. Determinants of late disease-stage presentation at diagnosis of HIV infection in Venezuela: A case-case comparison. *AIDS Res Ther.* 2008;5(1):6. DOI: 10.1186/1742-6405-5-6.

23. Yombi JC, Jonckheere S, Vincent A, Wilmes D, Vandercam B, Belkhir L. Late presentation for human immunodeficiency virus HIV diagnosis results of a Belgian single centre. *Acta Clin Belg.* 2014;69(1):33–39. DOI: 10.1179/0001551213Z.00000000014.

24. Musumari PM, Techasrivichien T, Srithanaviboonchai K, Tangmunkongvorakul A, Ono-Kihara M, Kihara M. Factors associated with HIV testing and intention to test for HIV among the general population of Nonthaburi Province, Thailand. *PLOS One.* 2020;15(8):e0237393.

25. De Anda S, Njoroge A, Njuguna I, Dunbar MD, Abuna F, Macharia P, Betz B, Cherutich P, Bukusi D, Far-

quhar C, Katz DA. Predictors of first-time and repeat HIV testing among HIV-positive individuals in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(4):399–407. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002469.

26. Horino T, Sato F, Kato T, Hosaka Y, Shimizu A, Kawano S, Hoshina T, Nakaharai K, Nakazawa Y, Yoshikawa K, Yoshida M, Hori S. Associations of HIV testing and late diagnosis at a Japanese university hospital. *Clinics (Sao Paulo).* 2016;71(2):73–77. DOI: 10.6061/clinics/2016(02)04.

27. Op de Coul ELM, van Sighem A, Brinkman K, van Benthem BH, van der Ende ME, Geerlings S, Reiss P, ATHENA National Observational HIV Cohort. Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996–2014: results from a national observational cohort. *BMJ Open.* 2016;6(1):e009688. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009688.

Сведения об авторах

Хасанова Гульшат Рашатовна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; врач-инфекционист, ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; gulshatra@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1733-2576>

Аглиуллина Саида Тахировна, канд. мед. наук, ст. преподаватель, каф. эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; saida.agliullina@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4733-6911>

Крюкова Лидия Андреевна, ординатор, каф. эпидемиологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; liddija@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9713-3245>

Гильмутдинова Гулия Ринатовна, врач-эпидемиолог, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан»; almieva14@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0257-8466>

Нагимова Фирая Идиятулловна, канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части, ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; nagimova@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5703-6712>

Галиуллин Нияз Ильясович, канд. мед. наук, глав. врач, ГАУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Centre_spid@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2665-6695>

Author details

Gulshat R. Khasanova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University; Infectionist, Tatarstan Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases; gulshatra@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1733-2576>

Saida T. Agliullina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Depart. of Epidemiology and EBM, Kazan State Medical University; saida.agliullina@kazangmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4733-6911>

Lidia A. Krukova, M.D., Resident, Depart. of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Kazan State Medical University; liddija@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9713-3245>

Guliya R. Gilmutdinova, M.D., Epidemiologist, Federal Budgetary Healthcare Institution “Hygiene and Epidemiology Center in Tatarstan Republic”; almieva14@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0257-8466>

Firaya I. Nagimova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Doctor, Tatarstan Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases; nagimova@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5703-6712>

Niyaz I. Galiullin, M.D., Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Tatarstan Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases; Centre_spid@tatar.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2665-6695>

Изучение эффективности терапии интерфероном гамма и оценка его влияния на уровень цитокинов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

Н.И. Баранова¹, Л.А. Ащина^{1*}, Н.А. Шкурова^{1,2}, Б.А. Молотиллов¹

¹Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Пенза, Россия;

²Клиническая больница №6 им. Г.А. Захарьина, г. Пенза, Россия

Реферат

Актуальность. Хронический полипозный риносинусит характеризуется иммунозависимым типом формирования полипов с дефектом местных факторов защиты. Применение иммуномодуляторов местного действия позволит повысить иммунную защиту в полости носа.

Цель. Изучить уровень цитокинов в назальном секрете и сыворотке крови у больных хроническим полипозным риносинуситом после терапии интерфероном гамма.

Материал и методы исследования. Для изучения иммунологических показателей обследованы 32 пациента с хроническим полипозным риносинуситом, которых лечили интерфероном гамма для интраназального применения, и 30 здоровых людей (контрольная группа). В группе больных в назальном секрете и сыворотке крови до лечения и через 1 мес после него иммуноферментным методом определяли уровни интерлейкинов-4, -10 и -18, фактора некроза опухоли α , секреторного иммуноглобулина А. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0. Проверка на нормальность распределения по выборке осуществлена при помощи критерия Шапиро–Уилка. Большинство параметров не имело нормального распределения, поэтому для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Описание полученных в исследовании результатов производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей ($Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$). Сравнительный анализ количественных признаков в независимых группах выполняли по критерию Манна–Уитни, в зависимых группах — по методу Уилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Клиническую эффективность оценивали по 4-балльной шкале: отличный результат лечения, хороший результат, удовлетворительный и неудовлетворительный. Хороший эффект от терапии составил 78,1% (25 больных). Неудовлетворительный эффект зарегистрирован у 7 (21,9%) больных. После лечения произошло снижение содержания интерлейкина-4 ($p_2=0,000034$), интерлейкина-18 ($p_2=0,000075$), повышение уровня интерлейкина-10 ($p_2=0,033$), снижение количества секреторного иммуноглобулина А в назальном секрете ($p_2=0,0001$). Показатели фактора некроза опухоли α в сыворотке крови были снижены как до лечения по сравнению с контрольной группой ($p_1=0,005$), так и после терапии ($p_2=0,000075$).

Вывод. Повышение содержания интерлейкина-10 в назальном секрете и снижение уровня провоспалительных цитокинов — интерлейкина-18, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-4 — в сыворотке крови после лечения интерфероном гамма у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом могут свидетельствовать о снижении активности иммунного воспаления в полости носа.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, цитокины, иммунотерапия, интерферон гамма.

Для цитирования: Баранова Н.И., Ащина Л.А., Шкурова Н.А., Молотиллов Б.А. Изучение эффективности терапии интерфероном гамма и оценка его влияния на уровень цитокинов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):561–567. DOI: 10.17816/KMJ2022-561.

*Для переписки: pushino2008@yandex.ru

Поступила 23.11.2021; принята в печать 11.01.2022;
опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: pushino2008@yandex.ru

Submitted 23.11.2021; accepted 11.01.2022;
published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-561

Study of the effectiveness of interferon gamma therapy and evaluation of its effect on the level of cytokines in patients with chronic polypous rhinosinusitisN.I. Baranova¹, L.A. Ashchina^{1*}, N.A. Shkurova^{1,2}, B.A. Molotilov¹¹Penza Institute for Postgraduate Medical Education, branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia;²Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharyin, Penza, Russia**Abstract**

Background. Chronic polyposis rhinosinusitis is characterized by an immune-dependent type of polyp formation with a defect in local protective factors. The use of local immunomodulators will improve immune protection in the nasal cavity.

Aim. To study cytokine levels in nasal secretion and blood serum in patients with chronic polyposis rhinosinusitis after therapy with interferon gamma.

Material and methods. To study immunological indices, 32 patients with chronic polyposis rhinosinusitis, who were treated with intranasal interferon gamma, and 30 healthy people (control group) were examined. In the group of patients with the disease, the levels of interleukins-4, -10 and -18, tumor necrosis factor α , and secretory immunoglobulin A were determined in the nasal secretion and blood serum before treatment and 1 month after it. Statistical analysis of the results was performed using the Statistica 12.0 software package. The test for normality of distribution in the sample was carried out using the Shapiro–Wilk test. Most of the parameters did not have a normal distribution; therefore, nonparametric statistical methods were used for further analysis. The description of the results obtained in the study was carried out by calculating the median (Me) and the interquartile range in the form of the 25th and 75th percentiles ($Q_{0.25}$ and $Q_{0.75}$). Comparative analysis of quantitative signs in independent groups was performed according to the Mann–Whitney test, in dependent groups — using the Wilcoxon method. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Clinical efficacy was assessed according to a 4-point scale: excellent treatment result, good result, satisfactory and unsatisfactory. A good effect of the therapy was 78.1% (25 patients). Unsatisfactory effect was registered in 7 (21.9%) patients. After treatment, a decrease in the content of interleukin-4 ($p_2=0.000034$), interleukin-18 ($p_2=0.000075$), an increase in the level of interleukin-10 ($p_2=0.033$), a decrease in the amount of secretory immunoglobulin A in the nasal secretion ($p_2=0.0001$) took place. The levels of tumor necrosis factor α in blood serum were reduced both before treatment compared with the control group ($p_1=0.005$) and after therapy ($p_2=0.000075$).

Conclusion. An increase in the content of interleukin-10 in the nasal secretion and a decrease in the level of proinflammatory cytokines — interleukin-18, tumor necrosis factor α and interleukin-4 — in the blood serum after treatment with interferon gamma in patients with chronic polyposis rhinosinusitis may indicate a decrease in the activity of immune inflammation in the nasal cavity.

Keywords: chronic polyposis rhinosinusitis, cytokines, immunotherapy, gamma interferon.

For citation: Baranova NI, Ashchina LA, Shkurova NA, Molotilov BA. Study of the effectiveness of interferon gamma therapy and evaluation of its effect on the level of cytokines in patients with chronic polypous rhinosinusitis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):561–567. DOI: 10.17816/KMJ2022-561.

Актуальность

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) представляет собой проблему современного общества, и по статистическим данным его распространённость у взрослого населения составляет в среднем 1–4% [1, 2]. Заболевание характеризуется непрерывным рецидивирующим течением и плохо поддаётся различным терапевтическим и хирургическим методам лечения [3].

Доказано, что среди многочисленных пусковых механизмов развития ХПРС иммунозависимый тип формирования полипов бывает доминирующим [4]. Причём иммунные нарушения в слизистой оболочке сопровождаются

дефектом как местного, так и системного иммунитета. Неоспорим также факт наличия в носу и околоносовых пазухах хронического Th2-эозинофильного воспаления, приводящего к ремоделированию слизистой оболочки носа с формированием полипа [5]. Однако появляются данные о смешанном типе воспаления с участием Th1-типа иммунного ответа [6].

Кроме того, есть попытки деления ХПРС на фенотипы с определением эндотипов заболевания, что свидетельствует о поиске персонализированной терапии [7, 8]. Тем не менее, отсутствие до настоящего времени единой точки зрения на патогенетические механизмы фор-

мирования полипов и стандартных подходов к выбору методов лечения указанных больных затрудняет прогноз заболевания, что негативно сказывается на эффективности лечения [9].

К настоящему времени накоплен довольно значительный опыт использования различных иммуномодуляторов системного и местного действия для лечения больных ХПРС [10–12]. Однако далеко не всегда их применяют с учётом всех фенотипов и эндотипов болезни, что, разумеется, отражается на результатах лечения [13]. Считаем, что при назначении иммуномодуляторов пациентам с ХПРС следует, в первую очередь, учитывать показатели местного иммунитета и отдавать предпочтение тем препаратам, которые оказывают влияние на местный иммунитет.

В этом плане для лечения больных ХПРС был назначен отечественный препарат — интерферон гамма человеческий рекомбинантный для интраназального применения (ингарон, ООО «НПП «Фармаклон», Россия). Данный препарат обладает противовирусным и иммуностимулирующим действием. Его применяют у взрослых и детей для профилактики и лечения вирусных инфекций [14]. Как известно, вирусы обладают токсическим действием на клетки иммунной системы, а также не исключена их роль в развитии ХПРС [15].

Цель

Цель работы — изучить уровень цитокинов в назальном секрете и сыворотке крови у больных ХПРС после терапии интерфероном гамма.

Материал и методы исследования

Было проведено клиническое исследование с ноября 2020 г. по сентябрь 2021 г. на базе Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Под наблюдением находились 32 пациента (12 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 19 до 71 года (средний возраст $47,6 \pm 10,5$ года) с ХПРС. В качестве контрольной группы были обследованы 30 здоровых человек в возрасте от 22 до 60 лет (средний возраст $41,6 \pm 5,1$ года): 11 мужчин и 19 женщин.

Диагноз ХПРС устанавливали согласно Европейским рекомендациям по лечению риносинусита и назальных полипов (EPOS 2020). Больные получали амбулаторно лечение интерфероном гамма рекомбинантного для интраназального применения по данной схеме: 2 капли в обе половины носа 3 раза в день в течение 14 дней.

Клиническую эффективность оценивали по 4-балльной шкале: отличный результат лече-

ния, хороший результат, удовлетворительный и неудовлетворительный [16]. Оценивали следующие клинические критерии: снижение количества респираторных вирусных инфекций в течение года, восстановление обоняния, прекращение роста полипов, улучшение носового дыхания.

Иммунологические исследования были выполнены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Назальный секрет для исследования подготавливали согласно методике Ю.Н. Емелиной и соавт. [17]. Перед началом лечения у больных проводили оценку гуморальных факторов иммунной защиты — интерлейкина-18 (ИЛ-18), фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-4, ИЛ-10 и секреторного иммуноглобулина А (SIgA) — в назальном секрете и сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Повторное обследование по тем же параметрам проводили через 1 мес после лечения.

Забор крови для получения сыворотки осуществляли у пациентов и здоровых людей натощак в объёме 5 мл, из кубитальной вены, в вакуумные пробирки «Vacuette» с активатором свёртывания крови. В изучаемых группах больных и контрольной группе в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли уровни ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО α и SIgA (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для измерения концентрации цитокинов использовали иммуноферментный анализатор Stat Fax 3200, полученные величины выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей (протокол №4 от 08.12.2020).

Статистический анализ результатов проведён с использованием пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проверка на нормальность распределения по выборке осуществлена при помощи критерия Шапиро–Уилка. Большинство параметров не имело нормального распределения, поэтому для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Описание полученных в исследовании результатов производили с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей ($Q_{0,25}$ и $Q_{0,75}$). Сравнительный анализ количественных признаков в независимых группах выполнен по критерию Манна–Уитни, в зависимых группах — по методу

Таблица 1. Динамика показателей цитокинов в назальном секрете и сыворотке крови у больных хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС) в процессе проведения терапии интерфероном гамма

Показатели	Контрольная группа (n=30), Me (Q _{0,25} –Q _{0,75})	Больные ХПРС до лечения (n=32), Me (Q _{0,25} –Q _{0,75})	Больные ХПРС после лечения (n=32), Me (Q _{0,25} –Q _{0,75})
ИЛ-18 (назальный секрет), пг/мл	13,75 (12,5–38,0)	14,0 (8,1–21,5)	10,1 (3,8–42,8)
ФНОα (назальный секрет), пг/мл	4,65 (3,65–4,85)	0,5 (0–1,4)* p ₁ =0,000082	1,4 (0,1–8,8)
ИЛ-4 (назальный секрет), пг/мл	2,0 (1,3–4,1)	2,45 (1,45–4,1)	1,3 (0,1–16,9)
ИЛ-10 (назальный секрет), пг/мл	0,05 (0,02–0,1)	1,25 (0,65–1,65)* p ₁ =0,0044	2,9 (1,9–8,2)** p ₂ =0,033
SIgA (назальный секрет), мг/мл	38,0 (20,0–56,5)	76,5 (48,5–88,5)* p ₁ =0,002	17,0 (14,0–23,0)** p ₂ =0,0001
ИЛ-18 (сыворотка), пг/мл	90,0 (81,0–97,0)	204,0 (197–235,3)* p ₁ =0,000032	158,3 (123,1–194,8)** p ₂ =0,000075
ФНОα (сыворотка), пг/мл	7,1 (5,75–13,5)	5,8 (0,7–9,9)* p ₁ =0,005	0,25 (0–1,2)** p ₂ =0,000075
ИЛ-4 (сыворотка), пг/мл	5,0 (5,0–5,15)	8,5 (4,9–21,4)* p ₁ =0,023	0,1 (0,05–0,15)** p ₂ =0,000034
ИЛ-10 (сыворотка), пг/мл	1,95 (1,8–2,3)	1,8 (0–3,4)	1,75 (1,1–2,8)

Примечание: *достоверно значимые различия при сравнении группы больных ХПРС и контрольной группы (p₁); **достоверно значимые различия при сравнении групп больных до и после лечения (p₂); ИЛ — интерлейкин; ФНОα — фактор некроза опухоли α; SIgA — секреторный иммуноглобулин А.

Уилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 25 (78,1%) пациентов длительность заболевания составляла от 3 до 8 лет, при этом каждые 2 года все больные подвергались операции по поводу удаления полипов, после чего им назначали местно глюкокортикоиды, но без эффекта. У 7 (21,9%) пациентов длительность заболевания составляла от 9 до 15 лет.

Из 32 пациентов с ХПРС у 22 (68,7%) человек были коморбидные заболевания: бронхиальная астма — у 10 (31,2%) пациентов, у 6 (18,7%) она сочеталась с поллинозом, в 3 (9,4%) случаях сопровождалась непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (аспирина), в 2 (6,2%) случаях у больных ХПРС диагностирован поллиноз, в 1 (3,1%) случае у больного была лекарственная аллергия. Лечение коморбидных заболеваний проводили согласно предписанию аллерголога-иммунолога. Наблюдение за больными с участием врача-оториноларинголога вели в течение 1 года.

На момент лечения интерфероном гамма пациенты не получали какую-либо базисную терапию. После проведенного курса лечения был отмечен хороший эффект: у 21 (65,6%) пациента произошло снижение количества простудных заболеваний в году с 5 эпизодов до 1. Также

у 4 (12,5%) пациентов после курса лечения восстановилось обоняние. Следовательно, с учётом хороших результатов эффективность терапии была отмечена у 25 (78,1%) больных.

Были проанализированы 7 (21,9%) больных с неудовлетворительным результатом лечения — пациенты, у которых возник рецидив роста полипов в течение года наблюдения. Среди них 2 человека имелиотягощённый анамнез — пациенты страдали бронхиальной астмой с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Кроме того, у 4 пациентов длительность заболевания составила от 9 до 15 лет. Лишь в 1 случае не было выявлено каких-либо коморбидных заболеваний, пациент постоянно занимался спортом, не был склонен к простудным заболеваниям.

Для оценки влияния терапии интерфероном гамма на уровень ключевых цитокинов (ИЛ-18, ФНОα, ИЛ-4, ИЛ-10, SIgA) в назальном секрете и сыворотке крови было проведено иммунологическое исследование по определению данных показателей у больных ХПРС до лечения и через 1 мес после лечения. Результаты обследования представлены в табл. 1.

При сравнительном изучении в группе больных ХПРС по сравнению с контрольной группой в назальном секрете не было выявлено достоверно значимых изменений показателей ИЛ-18, как до, так и после лечения. Достоверное

снижение было получено по содержанию ФНО α в назальном секрете у больных до лечения, уровень которого составил 0,5 (0–1,4) пг/мл по сравнению с показателями в контрольной группе — 4,65 (3,65–4,85) пг/мл ($p_1=0,000082$). После лечения показатель хотя и увеличился, но остался значительно ниже нормы — 1,4 (0,1–8,8) пг/мл. Данное снижение провоспалительного цитокина ФНО α после лечения может свидетельствовать о снижении местного воспаления под действием лечения.

Анализ показателей ИЛ-4 в назальном секрете не показал достоверных различий в исследуемых группах. Достоверные отличия были получены по уровню ИЛ-10 у больных ХПРС в назальном секрете: содержание было повышено и составляло 1,25 (0,65–1,65) пг/мл по сравнению с данными контрольной группы — 0,05 (0,02–0,1) пг/мл ($p_1=0,0044$). После лечения произошло дальнейшее повышение показателя до 2,9 (1,9–8,2) пг/мл по сравнению с данными до лечения ($p_2=0,033$). Известно, что ИЛ-10 служит основным цитокином регуляторных клеток Th1, которые формируются в ходе иммунного ответа на периферии. Доказано, что они обладают супрессорными свойствами, обеспечивая поддержание иммунологической толерантности в организме [18].

Содержание SIgA в назальном секрете было повышено у пациентов с ХПРС до лечения по сравнению с контрольной группой и составляло 76,5 (48,5–88,5) мг/мл ($p_1=0,002$), однако после лечения показатели SIgA снизились и составили 17,0 (14,0–23,0) мг/мл ($p_2=0,0001$), что может указывать на снижение воспалительного и аллергического процесса.

Результаты исследования ИЛ-18, ФНО α , ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови в изучаемых группах были следующие. Установлено повышение количества ИЛ-18 у больных ХПРС до лечения — 204,0 (197–235,3) пг/мл по сравнению с 90,0 (81,0–97,0) пг/мл в контрольной группе ($p_1=0,000032$). После лечения данный показатель снизился и составил 158,3 (123,1–194,8) пг/мл ($p_2=0,000075$). Известно, что ИЛ-18 входит в семейство ИЛ-1 и выполняет провоспалительные функции [18]. Следовательно, снижение показателей ИЛ-18 можно рассматривать как результат снижения воспалительного процесса в целом после лечения.

Результаты исследований по показателям ФНО α в сыворотке крови были снижены до лечения и составили 5,8 (0,7–9,9) пг/мл по сравнению с контрольной группой ($p_1=0,005$). После лечения отмечено дальнейшее снижение уровня ФНО α , он составил 0,25 (0–1,2) пг/мл

по сравнению с 5,8 (0,7–9,9) пг/мл до лечения ($p_2=0,000075$).

По ИЛ-4 было выявлено повышение его показателей у больных ХПРС до 8,5 (4,9–21,4) пг/мл по сравнению с контрольной группой — 5,0 (5,0–5,15) пг/мл ($p_1=0,023$). После лечения произошло снижение содержания ИЛ-4 до 0,1 (0,05–0,15) пг/мл, по сравнению с больными до лечения ($p_2=0,000034$). Учитывая тот факт, что ИЛ-4 продуцируется Th2-типом Т-клеток, участвующих в запуске аллергического процесса [18], можно предположить, что под влиянием лечения интерфероном гамма произошло снижение аллергического воспаления.

В настоящее время продолжается наблюдение за больными с целью изучения у них длительности ремиссии и необходимости проведения дополнительных курсов иммунотерапии.

Выводы

1. Клиническая эффективность лечения интерфероном гамма для интраназального применения с учётом хороших результатов была отмечена у 25 (78,1%) больных.

2. Неудовлетворительный эффект терапии был отмечен у 7 (21,9%) пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в анамнезе и длительностью заболевания от 9 до 15 лет.

3. Повышение показателей интерлейкина-10 и снижение количества секреторного иммуноглобулина А в назальном секрете после лечения интерфероном гамма у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом может свидетельствовать об уменьшении уровня маркёров активации и иммунного воспаления в полости носа.

4. Уменьшение содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкина-18, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-4) в сыворотке крови может указывать на снижение воспалительного и аллергического процессов в целом после лечения.

Участие авторов. Н.И.Б. — концепция и дизайн исследования, проведение исследования, написание текста, обзор литературы; Л.А.А. — анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы; Н.А.Ш. и Б.А.М. — отбор больных на лечение, назначение иммунотерапии.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Персонализированная диагностика и лечение пациентов с хроническим риносинуситом, ассоциированных коморбидной патологией на основе молекулярно-генетических и иммуноло-

гических биомаркёров», номер регистрации ААА-А-20-120031090059-8 от 10.03.2020.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Xu M, Chen D, Zhou H, Zhang W, Xu J, Chen L. The role of periostin in the occurrence and progression of eosinophilic chronic sinusitis with nasal polyps. *Sci Rep*. 2017; 7(1):9479. DOI: 10.1038/s41598-017-08375-2.
- McCormick JP, Thompson HM, Cho DY, Woodworth BA, Grayson JW. Phenotypes in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(7):20. DOI: 10.1007/s11882-020-00916-6.
- Мокроносова М.А. Триггерные факторы хронического рецидивирующего полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал*. 2011;(1):25–31. [Mokronosova MA. Triggering factors of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Russian journal of allergy*. 2011;(1):25–31. (In Russ.)] EDN: NDTPMR.
- Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Егоров В.И., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Хаитов М.Р. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):42–47. [Savlevich EL, Kurbacheva OM, Egorov VI, Dyneva ME, Shilovskiy IP, Khaitov MR. Gene expression levels of cytokines in different phenotypes of CRSwNP. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019;84(6):42–47. (In Russ.)] DOI: 10.17116/otorino20198406142.
- Koennecke M, Klimek L, Muller J, Gevaert P, Woltenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergy J Int*. 2018;27(2):56–65. DOI: 10.1007/s40629-017-0048-5.
- Козлов В.С., Савлевич Е.Л. Полипозный риносинусит. Современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2015;(4):95–99. [Kozlov VS, Savlevich EL. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The recent trend in the studies of the pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015;(4):95–99. (In Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201584095-99.
- Brescia G, Zanotti C, Parrino D, Barion U, Marionni G. Nasal polyposis pathophysiology: Endotype and phenotype open issues. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(4):441–444. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.03.020.
- Koennecke M, Böske R, Pfannerstill AC, Reers S, Elsner M, Fell B, Richter A, Bruchhage KL, Schumann S, Pries R. Neuronal differentiation capability of nasal polyps of chronic rhinosinusitis. *Arch Immunol Ther Exp*. 2017;65(5):431–443. DOI: 10.1007/s00005-017-0456-8.
- Кривопапов А.А. Определения, классификации, этиология и эпидемиология риносинуситов (обзор литературы). *Российская ринология*. 2016;24(2):39–45. [Krivopalov AA. Rhinosinusitis: Definitions, classifications, etiology and epidemiology (A review of literature). *Rossiyskaya rinologiya*. 2016;24(2):39–45. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosrino201624239-45.
- Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017;25(1):54–59. [Ryazantsev SV, Budkovskaya MA. Current view of the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya*. 2017;25(1):54–59. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosrino201725154-59.
- Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Шачнев К.Н. Целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов в лечении хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2018;26(3):41–46. [Savlevich EL, Kurbacheva OM, Shachnev KN. The expediency of the application of the immunomodulatory medications for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskaya rinologiya*. 2018;26(3):41–46. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosrino20182603141.
- Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Muller J, Han J, Lee SE. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595–605. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
- Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом. *Медицинская иммунология*. 2015;17(5):423–430. [Stagnieva IV, Simbirtsev AS. Immunotherapy efficiency in rhinosinusitis patients. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015;17(5):423–430. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2015-5-423-430.
- Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г., Елизарова Т.А., Шуляк М.А., Шейх Саджаде Мохаммад Реза, Пилецкий А.М., Литус В.И., Назаренко А.П., Романюк Л.И., Бездетко Т.В., Зайков С.В., Курченко А.И., Осипова Л.С., Хоменко И.М., Назар О.В., Кузнецов А.Г., Бондаренко Т.Н. *Современные представления об этиологии и патогенезе полипозных риносинуситов, протекающих на фоне круглогодичного аллергического ринита*. Киев: Актавис Украина; 2015. 94 с. [Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kravchun PG, Elizarova TA, Shulyak MA, Sheykh Sadzhade Mokhammad Reza, Piletskiy AM., Litus VI, Nazarenko AP, Romanyuk LI, Bezdetko TV, Zaykov SV, Kurchenko AI, Osipova LS, Khomenko IM, Nazar OV, Kuznetsov AG, Bondarenko TN. *Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze polipoznykh rinosinusitov, protekayushchikh na fone kruglogodichnogo allergicheskogo rinita*. (Modern ideas about the etiology and pathogenesis of polypous rhinosinusitis occurring against the background of year-round allergic rhinitis.) Kiev: Aktavis Ukraina; 2015. 94 p. (In Russ.)]
- Bohman A, Oscarsson M, Holmberg K, Johansson L, Millqvist E, Nasic S, Bende M. Relative frequencies of symptoms and risk factors among patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps using a case-control study. *Acta Otolaryngol*. 2018;138(1):46–49. DOI: 10.1080/00016489.2017.1366052.
- Сепиашвили Р.И. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммуномодулирующей терапии и иммунореабилитации. *Аллергология и иммунология*. 2015;16(4):323–327. [Sepiashvili RI. From immunotherapy to personalized targeted immunomodulatory therapy and immunorehabilitation. *Allergologiya i immunologiya*. 2015;16(4):323–327. (In Russ.)]
- Емелина Ю.Н., Зурочка А.В. Цитокиновый профиль назального секрета у детей с сочетанными формами поллиноза. *Цитокины и воспаление*. 2016;15(1):81–85. [Emelina YuN, Zurochka AV. Cytokine profile of nasal secretions in children with combined forms of pollinosis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2016;15(1):81–85. (In Russ.)] EDN: XAHNPL.
- Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека*. СПб.: Фолиант; 2018. 512 с. [Simbirtsev AS. *Sitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka*. (Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases.) SPb.: Foliant. 2018. 512 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах

Баранова Надежда Ивановна, докт. биол. наук, проф., зав., Центральная научно-исследовательская лаборатория, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия; baranova.nadezhda.2014@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2991-0898>

Ащина Людмила Андреевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., Центральная научно-исследовательская лаборатория, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия; pushino2008@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4445-5619>

Шкурова Наталья Александровна, врач-оториноларинголог, ГБУЗ «Клиническая больница №6 имени Г.А. Захарьина», г. Пенза, Россия; асс., каф. оториноларингологии и сурдологии-оториноларингологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия; lor-dr@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0434-1972>

Молотилев Борис Александрович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия; borismolotilov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4129-2815>

Author details

Nadezhda I. Baranova, D. Sci. (Biol.), Prof., Head, Central Research Laboratory, Penza Institute for Advanced Medical Training — a branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Penza, Russia; baranova.nadezhda.2014@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2991-0898>

Lyudmila A. Ashchina, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Penza Institute for Advanced Medical Training — a branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Penza, Russia; pushino2008@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4445-5619>

Natalia A. Shkurova, M.D., Clinical Hospital No. 6 named after G.A. Zakharyin, Penza, Russia; Assistant, Depart. of Otorhinolaryngology and Surdology-Otorhinolaryngology, Penza Institute for Advanced Medical Training — a branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Penza, Russia; lor-dr@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0434-1972>

Boris A. Molotilov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Allergology and Immunology, Penza Institute for Advanced Medical Training — a branch of the “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education”, Penza, Russia; borismolotilov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4129-2815>

Прогнозирование исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием

М.К. Исмаилова

Центральная клиника, г. Баку, Республика Азербайджан

Реферат

Актуальность. Разработка предикторов эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения — одна из важнейших задач современной медицины. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор нет единой точки зрения относительно значимости влияния тех или иных факторов на результаты экстракорпорального оплодотворения.

Цель. Создание прогностической модели исходов экстракорпорального оплодотворения для женщин, страдающих бесплодием.

Материал и методы исследования. Был проведён ретроспективный анализ 518 карт историй болезней пациенток, страдающих бесплодием и проходивших программу экстракорпорального оплодотворения с 2015 по 2020 г. в Центральной клинике г. Баку. Из них у 234 женщин (основная группа) после экстракорпорального оплодотворения беременность наступила, а у 284 (контрольная группа) — нет. Ввиду этого были разработаны индивидуальная карта и алгоритм обследования пациенток с целью прогнозирования результатов экстракорпорального оплодотворения. На проспективном этапе работы прогнозирования результатов производили при помощи логистического регрессионного анализа. Полученные данные клинических и лабораторных исследований обработаны методами вариационной статистики в системе статистического анализа Statistica 10. Использованы критерии Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Левена. Для сравнительного анализа применяли критерий Стьюдента, метод Манна–Уитни.

Результаты. На основе предложенной нами модели с использованием логистической регрессии были выявлены основные предикторы исходов экстракорпорального оплодотворения: отсутствие предшествующей беременности, исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии, возраст, самопроизвольная потеря маточной беременности, предшествующие экстракорпоральные оплодотворения с живорождением, предшествующее вспомогательной репродуктивной технологии количество зрелых ооцитов и число эмбрионов хорошего качества в день переноса. Чувствительность данного прогноза составила 84,7% (61 и 9; $p=0,000$), специфичность — 88,8% (11 и 72; $p=0,000$). Установлено, что прогнозирование с применением модели в 44,3 раза корректнее, чем если бы предсказание исхода экстракорпорального оплодотворения проводили случайным образом.

Вывод. Разработанная модель прогнозирования логистической регрессии позволяет в подавляющем большинстве случаев правильно прогнозировать исход экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, логистическая регрессия, экстракорпоральное оплодотворение.

Для цитирования: Исмаилова М.К. Прогнозирование исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):568–574. DOI: 10.17816/KMJ2022-568.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-568

Predicting outcomes of *in vitro* fertilization in women with infertility

M.K. Ismayilova

Central Clinical Hospital, Baku, Republic of Azerbaijan

Для переписки: mahiremk@hotmail.com

Поступила 21.12.2021; принята в печать 25.05.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

For correspondence: mahiremk@hotmail.com

Submitted 21.12.2021; accepted 25.05.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. The development of predictors of the infertility treatment effectiveness by *in vitro* fertilization is one of the most important tasks of modern medicine. Despite numerous studies, there is still no single point of view regarding the significance of the influence of certain factors on the *in vitro* fertilization results.

Aim. Creation of a predictive model for the outcomes of *in vitro* fertilization for women suffering from infertility.

Material and methods. A retrospective analysis of 518 case histories of patients suffering from infertility and undergoing an *in vitro* fertilization program from 2015 to 2020 at the Central Clinic in Baku was carried out. Of these, 234 women (main group) became pregnant after *in vitro* fertilization, while 284 (control group) did not. Due to this, an individual card and an algorithm for examining patients in order to predict the results of *in vitro* fertilization were developed. At the prospective stage of the work, the results were predicted using logistic regression analysis. The data obtained from clinical and laboratory studies were processed by the methods of variational statistics in the statistical analysis system Statistica 10. The Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk, and Leven tests were used. For comparative analysis, Student's t-test and the Mann–Whitney method were applied.

Results. Based on the model we proposed using logistic regression, the main predictors of *in vitro* fertilization outcomes were identified: the absence of a previous pregnancy, the outcome of previous pregnancies with secondary infertility, age, spontaneous loss of uterine pregnancy, previous *in vitro* fertilization with a live birth, the number of mature oocytes prior to assisted reproductive technology and the number good quality embryos on the day of transfer. The sensitivity of this forecast was 84.7% (61 and 9; $p=0.000$), the specificity was 88.8% (11 and 72; $p=0.000$). It was found that forecasting using the model is 44.3 times more correct than if the prognosis of the outcome of *in vitro* fertilization was performed randomly.

Conclusion. The developed logistic regression forecasting model allows in the vast majority of cases to correctly predict the outcome of *in vitro* fertilization.

Keywords: assisted reproductive technologies, infertility, logistic regression, *in vitro* fertilization.

For citation: Ismayilova MK. Predicting outcomes of *in vitro* fertilization in women with infertility. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):568–574. DOI: 10.17816/KMJ2022-568.

Актуальность

Достигнутый определённый порог эффективности использования метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не удовлетворяет потребности репродуктологов в достижении дальнейшего снижения частоты бесплодия в браке. Во всём мире регистрируют около 2,4 млн циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и 500 тыс. живорождений ежегодно, при этом частота живорождений не так высока и составляет от 19,2 до 27,4% на один цикл ВРТ. Всё это определяет дальнейший научный интерес исследователей в поиске дальнейших прогностических критериев результативности программ ВРТ [1–4].

К настоящему времени определено небольшое количество факторов, для которых выявлена связь с промежуточными и окончательными исходами ЭКО.

В первую очередь, это антимюллеров гормон в фолликулярной жидкости [5–7]. Помимо этого, в настоящее время большинство исследователей в качестве ключевого предиктора результативности лечения бесплодия с помощью ВРТ рассматривают возраст пациентки [1, 2, 4]. Так, результаты анализа наблюдений Я.А. Коваленко и соавт. (2018) наглядно демонстрируют, что в группах старшего репродуктивного возраста у пациенток после 35 лет происходит

снижение таких показателей, как количество полученных ооцитов, доля оплодотворённых ооцитов и количество эмбрионов хорошего качества, что приводит и к снижению частоты наступивших беременностей как главного показателя эффективности применения методов ВРТ [8]. Тем не менее, в большинстве руководств отсутствуют возрастные критерии для женщин, планирующих применение ВРТ [9, 10], поэтому данный вопрос врач-репродуктолог вынужден решать самостоятельно,

Данные репродуктивного анамнеза супружеской пары также традиционно рассматривают в качестве потенциальных предикторов результативности ЭКО и переноса эмбриона [11, 12]. Прогностическая значимость наличия в анамнезе беременности и живорождения доказана результатами исследований [1, 13].

Многие авторы также рассматривают показатели овариального резерва в качестве факторов, определяющих прогноз этапа имплантации эмбрионов и живорождения в результате индуцированной беременности [14–17].

Несмотря на существующие в литературе разрозненные сведения о методах прогнозирования результатов ЭКО, все они носят малоинформативный характер и сформированы без учёта некоторых параметров, характерных для женщин с бесплодием, среди которых особен-

но важное место занимают иммунологические и репродуктивные факторы [1, 4, 14].

Подтверждением этому служит неудовлетворённость многих репродуктологов результатами программ ЭКО, так как частота наступления беременности после применения ЭКО даже в лучших клиниках мира не превышает 30–35%, а согласно отчёту Регистра ВРТ Российской ассоциации репродукции человека за 2017 г., даже при получении эмбрионов приемлемого качества и отсутствии патологии эндометрия эффективность программ ЭКО не превышает 38% при использовании собственного генетического материала [2, 18]. В связи с этим весьма актуален поиск новых путей, приводящих к улучшению результативности программ ЭКО.

Цель

Исходя из вышесказанного, целью настоящей работы стало создание прогностической модели исходов ЭКО у женщин, страдающих бесплодием.

Материал и метод исследования

Объектом исследования были 518 женщин, направленных в Центральную клиническую больницу г. Баку с 2015 по 2020 г. на лечение бесплодия (первичного и вторичного) методом ЭКО/интраплазматической инъекции сперматозоида. Для прогнозирования результатов ЭКО разработаны индивидуальная карта и алгоритм обследования пациенток (формализованный протокол). 160 параметров в аналитической карте подвергались анализу: данные анамнестических, антропометрических показателей, результатов лабораторного (биохимические, гормональные, инфекционные и гемостазиологические показатели) и инструментального обследования пациенток, данные гинекологического и соматического анамнеза, результатов лечения методом ЭКО, иммунологических, иммуногенетических и генетических исследований.

В данной карте все качественные признаки представлены в количественных градациях, а количественные показатели приведены в их абсолютных значениях.

Полученные данные клинических и лабораторных исследований обработаны методами вариационной статистики в системе статистического анализа Statistica 10. Во всех выборках определён характер распределения на нормальность по критериям Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и Левена. Для сравнительного анализа использован параметрический критерий Стьюдента, если распределение нормальное или количество объектов исследований

слишком большое (более 100). При распределении показателей, отличном от нормального, применяли метод Манна–Уитни.

Влияние отдельных признаков пациенток и их весовых коэффициентов на результаты ЭКО исследовали с помощью логистического регрессионного анализа в программе Statistica 10 (США).

Процедура логистической регрессии заключается в создании и оценке уравнения вида:

$$\text{Logit}(p) = Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots,$$

где x_1, x_2, x_3 — независимые переменные; b_0, b_1, b_2, b_3 — постоянные коэффициенты.

Тогда вероятность положительного эффекта:

$$p = Y = \frac{1}{1 + e^{-Y}} = \frac{1}{1 + 2,72^{-Y}} = A$$

Вероятность отрицательного исхода ЭКО равна A , а положительного исхода ЭКО — $(1-A)$, или вероятность отрицательного исхода ЭКО равна $(A \times 100)\%$, а положительного — $(1-A) \times 100\%$.

Подставляются средние значения полученных в ходе исследования параметров (при числовых значениях) или цифр 1 (при наличии признака) и 0 (при отсутствии признака), получается значение Y .

Для включения в регрессионный анализ необходимых признаков, характеризующих бесплодных женщин, предварительно проводится выявление информативности независимых признаков. Отбор информативных признаков для формирования классификационных функций осуществляется на основе выявления достоверности сравниваемых признаков у пациенток с положительными и отрицательными результатами ЭКО.

Выбор параметров для исследования регрессионного анализа производили по близости предикторов прогноза или методом факторного анализа в программе Statistica 10 (США).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол №2 от 20.09.2018). На проведение обследования было получено информированное согласие пациенток.

Результаты

У женщин, которым было произведено ЭКО, изучали следующие признаки: антропометрические данные, анамнестические показатели, гинекологический анамнез, клинические, иммунологические, иммуногенетические показатели, репродуктивный анамнез и т.п.

Для выделения основных признаков у женщин и определения их весовых коэффициентов

был использован факторный анализ — метод главных компонент. При помощи данного метода все имеющиеся признаки были объединены в 4 фактора. Каждый фактор характеризуется набором признаков с относительно высокими весовыми коэффициентами по значимости (нормированный вес остальных признаков рассчитывали относительно признака с наивысшим весовым коэффициентом). Из полученных групп исключены признаки с низкими весовыми коэффициентами.

Анализ полученных данных вывел 4 основных группирующих фактора по основным признакам: 1-й фактор — гинекологический анамнез, 2-й фактор — репродуктивный анамнез, 3-й фактор — эмбриологический, 4-й фактор — комбинированный.

Переход от большого числа признаков к малому произведён с целью удаления из списка малоинформативных признаков, в связи с наличием дублирующейся информации и рациональностью слияния ряда наиболее часто сочетающихся признаков в одну группу.

Симптомокомплекс «гинекологический анамнез» (1-й фактор) назван так, потому что в него вошли два признака с высокими весовыми коэффициентами: «исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии» (0,787) и «потеря самопроизвольной маточной беременности» (0,788). Данный фактор обладает наибольшей силой, что и соответствует 14,23% дисперсии системы.

Фактор 2 назван «репродуктивный анамнез», так как в данный симптомокомплекс с высоким весовым коэффициентом вошёл показатель, относящийся к репродуктивному анамнезу пациенток, в частности «беременность в результате ЭКО с живорождением» (0,87). Однако следует отметить, что в состав данного фактора попал и «возраст» (0,72). Весовая нагрузка других параметров на данный фактор невысокая. Данный группирующий фактор объясняет 7,85% дисперсии системы.

В 3-й группирующий фактор вошли с высокими весовыми коэффициентами следующие параметры: «предшествовавшее ВРТ количество зрелых ооцитов» (0,73) и «предшествовавшее ВРТ число эмбрионов хорошего качества в день переноса» (0,72). Данный группирующий фактор условно назван «эмбриологический» и объясняет 7,36% дисперсии системы.

В состав 4-го группирующего фактора «комбинированный», объясняющего 6,53% дисперсии системы, вошли многие признаки с маленькими весовыми коэффициентами (микоплазмоз, возраст, синдром поликистозных яичников,

хламидиоз). По этой причине данный фактор исключён из дальнейшего исследования.

Таким образом, было сформировано 4 группы (группирующих факторов) симптомокомплексов, объясняющих 35,94% использованной дисперсии системы.

С помощью метода факторного анализа были получены прогностически значимые параметры, характеризующие женщин, готовящихся к ЭКО. Для прогнозирования результатов ЭКО использованы параметры женщин с высокими весовыми коэффициентами.

Это такие параметры, как «возраст», «исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии — выкидыши», «потеря самопроизвольной маточной беременности», «беременность в результате ЭКО с живорождением», «предшествовавшее ВРТ количество зрелых ооцитов», «предшествовавшее ВРТ число эмбрионов хорошего качества в день переноса».

Модель регрессионного анализа следующая: исход положительный (1) — беременность есть (БЕ) при наличии беременности и исход отрицательный (0); при отсутствии беременности — беременности нет (БН). БЕ (1) и БН (0) — зависимые переменные, а перечисленные выше признаки — независимые.

Коэффициенты уравнения оказались значимыми на 5% уровне ($p\text{-level} < 0,05$) для показателей «исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии — выкидыши» с коэффициентом 4,702, «потеря самопроизвольной маточной беременности» с коэффициентом 5,84, «предшествовавшее ВРТ количество зрелых ооцитов» с коэффициентом 0,22, «предшествовавшее ВРТ число эмбрионов хорошего качества в день переноса» с коэффициентом 2,28 и «возраст» с коэффициентом 0,72, как видно из табл. 1.

Уровень значимости построенной регрессионной модели оказался ниже 5% — значение χ^2 Вальда для разницы между текущей моделью, содержащей лишь свободный член, высокозначимо. По этой причине можно заключить, что выбранные переменные (предсказывающие признаки), указанные выше, влияют на исход ЭКО. Результат регрессионного анализа для прогноза исходов ЭКО статистически достоверен ($\chi^2=117,80$; $p=0,0000$).

Результаты проведённого вычисления показали следующие уравнения регрессии (уравнение 1):

$$Y = 5,61 + 4,70 \times \text{ИПБ/В} + 0,72 \times \text{В} + 5,84 \times \text{ПСБ} - 0,41 \times \text{ПЭКО/БЖ} - 0,22 \times \text{КЗО} - 2,28 \times \text{ЧЭХК} \quad (1),$$

где ИПБ/В — исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии: выкидыши;

Таблица 1. Коэффициенты уравнения регрессии для прогнозирования исходов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)

Показатели	Отсутствие беременности	Исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии: выкидыши	Возраст	Потеря самопроизвольной маточной беременности	Предшествовавший ВРТ цикл ЭКО с живорождением	Предшествовавшее ВРТ количество зрелых ооцитов	Предшествовавшее ВРТ число эмбрионов хорошего качества в день переноса
Свободный член уравнения	5,611	4,702	0,727	5,489	–0,413	–0,228	–2,289
Стандартная ошибка	1,014	2,454	1,458	2,859	286,409	0,089	0,405
t-Критерий Стьюдента	5,536	1,916	–0,498	–1,919	–0,001	–2,575	–5,650
Уровень значимости коэффициентов уравнения	0,000	0,051	0,042	0,050	0,009	0,011	0,000
–95% доверительный интервал*	3,608	–0,147	–2,591	–11,141	–566,457	–0,404	–3,089
+95% доверительный интервал*	7,615	9,552	9,137	0,162	541,631	–0,053	–1,488
χ^2 Вальда	30,6432	3,672	0,248	3,685	0,365	6,630	31,923
Уровень значимости Вальда	0,00000	0,055	0,418	0,055	0,009	0,010	0,000
Отношение шансов (unit ch)	273,587	110,172	3,784	0,004	0,662	0,796	0,101
–95% доверительный интервал [^]	36,8975	0,863	0,028	0,000	0	0,668	0,046
+95% доверительный интервал [^]	2028,58	14066,55	8,474	1,176	0	0,948	0,226
Отношение шансов (range)	0	12137,92	0,484	0,004	0,662	0,041	0,000
–95% доверительный интервал [#]	0	0,745	0,028	0,000	0	0,004	0,000
+95% доверительный интервал [#]	0	197867700	8,474	1,176	0	0,475	0,000

Примечание: ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; значки (*, ^, #) внесены для обозначения различия между повторяющимися названиями.

В — возраст; ПСБ — потеря самопроизвольной беременности; ПЭКО/БЖ — предшествовавший ВРТ цикл ЭКО с живорождением; КЗО — количество зрелых ооцитов; ЧЭХК — число эмбрионов хорошего качества в день переноса.

Для оценки эффективности уравнений прогнозирования логистической регрессии применяли такие показатели, как чувствительность и специфичность с использованием таблицы сопряженности 2×2.

Чувствительность — доля лиц с положительным результатом ЭКО у обследуемых пациенток. Этот показатель характеризует вероятность истинно положительного результата ЭКО. Специфичность — доля лиц с отрицательным результатом ЭКО у пациенток. Для определения чувствительности и специфичности построенных уравнений регрессии дополнительно проверяли результаты ЭКО у пациенток с положительными и отрицательными

Таблица 2. Чувствительность и специфичность уравнения регрессии для прогнозирования исходов экстракорпорального оплодотворения

Решение по тестируемому методу	Фактическое состояние объектов			
	Положительное	Отрицательное	Доля правильных предсказаний, %	p
Положительное	61	9	84,72222	0,000
Отрицательное	11	72	88,88889	0,000

Примечание: отношение шансов 44,364 (86,3%).

результатами ЭКО. Результаты представлены в табл. 2.

Уравнение регрессии статистически значимо ($p=0,000$). Из вышеуказанного следует, что построенная модель прогнозирования способна прогнозировать исход ЭКО по указанным выше параметрам на 86,93% (см. табл. 2).

Отношение шансов, равное 44,36, показывает, что классификация по модели в 44,3 раза корректнее, чем если бы мы предсказывали исход ЭКО случайным образом. Высокая прогностическая способность модели связана с правильным подбором предикторов прогностической модели (уравнения регрессии) на основании изложенного выше пошагового подхода (признаки с высокими весовыми коэффициентами, объединённые в группы с помощью факторного анализа).

Вывод

Разработанная модель прогнозирования логистической регрессии позволяет в 86,93% случаев правильно прогнозировать исход экстракорпорального оплодотворения по таким признакам, как исход предыдущих беременностей при вторичном бесплодии, возраст, потеря самопроизвольной маточной беременности, предшествующие вспомогательной репродуктивной технологии циклы экстракорпорального оплодотворения с живорождением, предшествующее вспомогательной репродуктивной технологии количество зрелых ооцитов, предшествующее вспомогательной репродуктивной технологии число эмбрионов хорошего качества в день переноса.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова И.В., Калинина Е.А., Донников А.Е. Прогнозирование исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий с ис-

пользованием молекулярно-генетических маркёров. *Гинекология*. 2014;16(6):33–36. [Vladimirova IV, Kalinina EA, Donnikov AE. Genetic predictors of outcomes of assisted reproductive technology. *Ginekologiya*. 2014;16(6):33–36 (In Russ.)] EDN: TLXROF.

2. World Health Organization. *Infertility*. World Health Organization; 2019. https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_3 (access date: 14.11.2021).

3. Грандоне Э. Риск тромбозов и экстракорпоральное оплодотворение. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022;16(1):90–95. [Grandone E. Thrombosis risk and *in vitro* fertilization. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):90–95. (In Russ.)] DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.286.

4. Wu MH, Su PF, Chu WY, Huey NG, Lin CW, Ou HT, Lin CY. Quality of life and pregnancy outcomes among women undergoing *in vitro* fertilization treatment: A longitudinal cohort study. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(1 Pt 3):471–479. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.06.015.

5. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M, Jakiel G, Wasniewski T, Woclawek-Potocka I, Pastuszek E. Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. *Reprod Biol*. 2014;14(3):176–181. DOI: 10.1016/j.repbio.2014.03.004.

6. Lingnv Yao, Wei Zhang, Hong Li, Wen-gin Lin. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):1755–1767.

7. Iliodromiti S, Kelsey TW, Wu O, Anderson RA, Nelson SM. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):560–570. DOI: 10.1093/humupd/dmu003.

8. Коваленко Я.А., Малько А.В., Рязанцев И.И., Трунян Д.Г., Филиппов Е.Ф., Крутова В.А. Влияние возраста пациенток на качество получаемых ооцитов, эмбрионов и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):18–22. [Kovalenko YA, Malko AV, Ryazantsev II, Trunyan DG, Filippov EF, Krutova VA. Effect of the age of patients on quality of oocytes, embryos and outcomes of assisted reproductive technologies programs. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):18–22. (In Russ.)] DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-18-22.

9. Хабаров С.В., Хадарцева К.А. Возрастные аспекты в неудачах программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал*. 2018;(2):74–79. [Khabarov SV, Khadartseva KA. Age aspects of the failures of the programs of assisted reproductive technologies. *Journal of new medical technologies, eEdition*. 2018;(2):74–79. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16041.

10. Ермоленко К.С., Радзинский В.Е., Рапопорт С.И. Современное состояние проблемы реализации фер-

тильной функции женщин позднего репродуктивного возраста. *Клиническая медицина*. 2016;94(1):10–15. [Ermolenko KS, Radzinsky VE, Rapoport SI. State-of-the-art of realization of the fertility potential in the women of late reproductive age. *Klinicheskaya meditsina*. 2016;94(1):10–15. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-1-10-15.

11. Gomez R, Hafezi N, Amrani M, Schweiger S, Dewenter MK, Thomas P, Lieb C, Hasenburg A, Skala C. Genetic findings in miscarriages and their relation to the number of previous miscarriages. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(6):1425–1432. DOI: 10.1007/s00404-020-05859-x.

12. Li-Hong Wei. Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55:50–54. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.07.001.

13. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П., Ванке Е.С., Иванова Т.В., Лапшихин А.А., Хмелевская В.Ф. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием. *Проблемы репродукции*. 2014;(4):62–67. [Serebrennikova KG, Kuznetsova EP, Vanke ES, Ivanova TV, Lapshikhin AA, Khmelevskaya VF. The preparation of endometrium to IVF program in patients with infertility. *Russian journal of human reproduction*. 2014;(4):62–67. (In Russ.)] EDN: SULIXJ.

14. Bhattacharya S, Maheshwari A, Mollison J. Factors associated with failed treatment: An analysis of 121,744 women embarking on their first IVF cycles. *PLoS One*. 2013;8(12):e82249. DOI: 10.1371/journal.pone.0082249.

15. Wang N, Wang Y, Chen Q, Dong J, Tian H, Fu Y,

Ai A, Lyu Q, Kuang Y. Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: A large retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(5):720–728. DOI: 10.1111/cen.12983.

16. Квашнина Е.В., Тутаков М.А., Вахлова О.С., Томина Е.В., Шилова Н.В. Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии в различных типах протоколов вспомогательных репродуктивных технологий с витрифицированным эмбрионом. *Акушерство и гинекология*. 2021;(3):175–182. [Kvashnina EV, Tutakov MA, Vakhlova OS, Tomina EV, Shilova NV. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in various protocols of assisted reproductive technologies with vitrified embryo. *Obstetrics and gynecology*. 2021;(3):175–182. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2021.3.175-182.

17. Коротченко О.Е., Сыркашева А.Г., Калинина Е.А. Преимплантационный генетический скрининг у пациенток с привычным выкидышем: факторы риска анеуплоидии эмбрионов. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017;(4):48–53. [Korotchenko OE, Syrkasheva AG, Kalinina EA. Preimplantation genetic screening in patients with recurrent abortion: risk factors for embryo aneuploidy. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2017;(4):48–53. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00006.

18. Отчёт Регистра вспомогательных репродуктивных технологий Российской ассоциации репродуктологии человека. 2017. 39 с. [Report of the Register of Assisted Reproductive Technologies of the Russian Association of Human Reproductology. 2017. 39 p. (In Russ.)] https://www.rahr.ru/registr_otchet.php (access date: 14.11.2021).

Сведения об авторе

Исмаилова Махира Камиль кызы, канд. мед. наук, зав. отд., отд. акушерства и гинекологии, Центральная клиника, г. Баку, Азербайджан; mahiremk@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0532-4018>

Author details

Mahira K. Ismayilova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head of Depart., Depart. of Obstetrics and Gynecology, Central Clinical Hospital, Baku, Azerbaijan; mahiremk@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0532-4018>

Патоморфологические проявления воспалительного микротромбоза при COVID-19

Р.Р. Хисматуллин^{1*}, Р.А. Иваева^{1,2,3}, Ш. Абдуллаева¹, А.З. Шакирова^{3,4},
Ф.Ф. Хузин¹, А.П. Киясов¹, Р.И. Литвинов¹

¹Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского
(Приволжского) федерального университета, г. Казань, Россия;

²Республиканская клиническая больница, г. Казань, Россия;

³Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

⁴Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. COVID-19 — преимущественно респираторное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 и принявшее в 2020 г. характер пандемии; характерны высокая смертность и неизученность отдалённых последствий.

Цель. Описать морфологические изменения в лёгких и других органах при тяжёлых формах COVID-19.

Материал и методы исследования. Проведено макро- и микроскопическое исследование лёгких, почек, печени, головного мозга и сердца 45 пациентов, умерших от осложнений COVID-19. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по пикро-Маллори, а также флюоресцентными антителами и красителями для визуализации нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Результаты. Ведущими патоморфологическими проявлениями COVID-19 были воспаление и микротромбоз в лёгких. При этом часто развивалось диффузное повреждение альвеол как проявление острого синдрома респираторного расстройства (дистресса) у взрослого. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация лёгких сочеталась с образованием в просвете сосудов нейтрофильных внеклеточных ловушек. В большинстве образцов тканей лёгких (87%) обнаружены диффузные микротромбы, в то время как макроскопические тромбы встречались значительно реже (16%). В единичных случаях причиной смерти стала тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии, происходящая из тромбов глубоких вен нижних конечностей или ушка правого предсердия. В тканях печени, сердца, почек и головного мозга присутствовали умеренные альтеративные (дистрофические и некробиотические) изменения, а также морфологические признаки сопутствующих хронических заболеваний.

Вывод. COVID-19 характеризуется патогенетически взаимосвязанными морфологическими проявлениями воспаления и первичного (микро)тромбоза лёгких в виде аккумуляции лейкоцитов как в составе тромбов, так и в альвеолах, при этом регионарный иммунотромбоз лёгких ассоциирован с диффузным повреждением альвеол; в сердце, головном мозге, печени и почках происходят преимущественно дистрофические и некробиотические изменения, типичные для вторичных повреждений и/или сопутствующей патологии.

Ключевые слова: тромбоз, COVID-19, воспаление.

Для цитирования: Хисматуллин Р.Р., Иваева Р.А., Абдуллаева Ш., Шакирова А.З., Хузин Ф.Ф., Киясов А.П., Литвинов Р.И. Патоморфологические проявления воспалительного микротромбоза при COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):575–586. DOI: 10.17816/KMJ2022-575.

*Для переписки: rafael.khismatullin@gmail.com
Поступила 19.11.2021; принята в печать 15.02.2022;
опубликована: 10.08.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: rafael.khismatullin@gmail.com
Submitted 19.11.2021; accepted 15.02.2022;
published: 10.08.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-575

Pathological manifestations of inflammatory microthrombosis in COVID-19R.R. Khismatullin^{1*}, R.A. Ivaeva^{1,2,3}, Sh. Abdullaeva¹, A.Z. Shakirova^{3,4}, F.F. Khuzin¹, A.P. Kiassov¹, R.I. Litvinov¹¹Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;³Kazan State Medical University, Kazan, Russia;⁴RZD-Medicine Clinical Hospital, Kazan, Russia**Abstract**

Background. COVID-19 is a predominantly respiratory disease caused by the SARS-CoV-2 virus that has spread as a pandemic since 2020; characterized by high mortality and unexplored long-term outcomes.

Aim. To describe the morphological changes in the lungs and other organs in severe forms of COVID-19.

Material and methods. A macro- and microscopic examination of the lungs, kidneys, liver, brain and heart of 45 patients who died from complications of COVID-19 was carried out. Histological preparations were stained with hematoxylin and eosin, by the Picro-Mallory stain, as well as with fluorescent antibodies and dyes to visualize neutrophil extracellular traps.

Results. The leading pathomorphological manifestations of COVID-19 were inflammation and microthrombosis in the lungs. At the same time, diffuse alveolar damage often developed as a manifestation of acute respiratory distress syndrome in an adult. Diffuse leukocyte infiltration of the lungs was combined with the formation of neutrophil extracellular traps in the lumens of the blood vessels. Diffuse microthrombi were found in most lung tissue samples (87%), while macroscopic thrombi were much less common (16%). In single cases, the cause of death was thromboembolism of the branches of the pulmonary artery, originating from deep vein thrombi of the lower extremities or the right atrial appendage. In the tissues of the liver, heart, kidneys and brain, moderate alterative (degenerative and necrobiotic) microscopic changes were observed, as well as morphological signs of concomitant chronic diseases.

Conclusion. COVID-19 is characterized by pathogenically interrelated morphological manifestations of inflammation and primary pulmonary (micro)thrombosis in the form of accumulation of leukocytes both in blood clots and in the alveoli, while regional pulmonary immunothrombosis is associated with diffuse damage to the alveoli; in the heart, brain, liver and kidneys, predominantly dystrophic and necrobiotic changes occur, which are typical of secondary injuries and/or concomitant pathology.

Keywords: thrombosis, COVID-19, inflammation.

For citation: Khismatullin RR, Ivaeva RA, Abdullaeva Sh, Shakirova AZ, Khuzin FF, Kiassov AP, Litvinov RI. Pathological manifestations of inflammatory microthrombosis in COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):575–586. DOI: 10.17816/KMJ2022-575.

Актуальность

Заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2 и именуемое COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease), приобрело характер пандемии с общей летальностью 1–2,3% [1] без учёта возрастных различий. Общее количество смертей от осложнений COVID-19 исчисляется несколькими миллионами, и эта цифра продолжает расти. В большинстве случаев COVID-19 протекает с преобладанием респираторных клинических проявлений, варьирующих от лёгких верхнереспираторных симптомов до тяжёлого поражения нижних дыхательных путей, включая развитие острого респираторного дистресс-синдрома взрослого, приводящего к дыхательной недостаточности. В то же время COVID-19 может характеризоваться разнообразными внелёгочными проявлениями, включая сердечную и почечную недостаточность [2].

Помимо относительно хорошо изученного местного и системного воспаления, важные патогенетические механизмы COVID-19 связаны с эндотелиальной дисфункцией и закономерно сопровождаются нарушениями гемостаза, приводящими к опасным для жизни тромботическим осложнениям [3]. Показано, что воспаление и гиперкоагуляция, связанные с активацией и повреждением эндотелия, могут способствовать развитию микротромбоза сосудов лёгких [4]. Одновременное накопление нейтрофилов и мегакариоцитов создаёт условия для формирования регионарных внутри- и внесосудистых сгустков крови и тромбов, состоящих из лейкоцитов, активированных тромбоцитов (кровяных пластинок) и фибрина [5].

Хотя тяжесть заболевания и неблагоприятные исходы при COVID-19 определяются преимущественно развитием острого респи-

раторного дистресс-синдрома взрослого, внелёгочные поражения и полиорганная недостаточность также могут стать причинами смерти [2]. В частности, пациенты с тяжёлой формой COVID-19 имеют высокий риск развития почечной, печёночной и сердечной недостаточности, которые, в свою очередь, связаны с неблагоприятными исходами [2].

Сочетание системного воспаления и воспалительного тромбоза, иногда называемого иммунотромбозом, считают одной из основных причин смерти при COVID-19 [6]. Однако взаимосвязь между противовирусной воспалительной реакцией и коагулопатиями остаётся в значительной степени неясной. В эти сложные и взаимосвязанные реакции вовлекаются различные клетки (эндотелиоциты, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, альвеолоциты), воспалительные медиаторы, кровяные пластинки (тромбоциты) и факторы свёртывания крови. Все эти механизмы при определённых условиях могут приобретать гиперреактивный патогенный характер и усугублять течение новой коронавирусной инфекции.

Новизна нашего исследования состоит в углублённом и детальном изучении структурных проявлений воспалительных тромбозов для дальнейшей расшифровки механизмов развития COVID-19.

Цель

Цель настоящего исследования — изучить и описать структурные изменения тканей и органов (лёгких, сердца, головного мозга, печени и почек) пациентов, умерших от осложнений COVID-19. Особое внимание было обращено на морфологические признаки микротромбоза и воспалительной реакции в лёгких как основных факторов, определяющих клиническое течение и исходы COVID-19.

Материал и методы исследования

Характеристика аутопсийного материала

Макроскопическому и гистологическому исследованию подлежали образцы тканей лёгких, почек, печени, головного мозга и сердца, полученные от 45 умерших пациентов с прижизненно подтверждённой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (положительная полимеразная цепная реакция). Аутопсии производили в течение 1-х суток после наступления смерти в патологоанатомическом отделении Республиканской клинической больницы (г. Казань, Республика Татарстан, Российская Федерация). Предварительно были изучены медицинские карты стационарных больных.

Настоящее исследование одобрено этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (протокол №27 от 28.12.2020).

Общие демографические и клинические данные пациентов представлены в табл. 1. Все умершие больные имели клинически зафиксированные проявления остановки сердца и кардиогенного (гидростатического) либо мембраногенного отёка лёгких вследствие развившегося острого респираторного дистресс-синдрома взрослого, однако непосредственные причины смерти были разнообразными. В соответствии с временными рекомендациями Минздрава Российской Федерации [7], все пациенты получали стандартное лечение, включая антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин) и иммунодепрессанты.

Гистологические и иммуногистохимические исследования

Для гистологического исследования образцы тканей фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (БиоВитрум), промывали водопроводной водой, разрезали на более мелкие фрагменты, затем обезживали в изопропанолу с использованием тканевого процессора STP 420ES (Thermo Scientific) и заливали в парафин. На ротаторном микротоме изготавливали срезы толщиной 4 мкм и депарафинировали в ксилоле. Полученные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином (БиоВитрум), а также по методу пикро-Маллори (БиоВитрум) для выявления фибрина, затем дегидратировали, просветляли в ксилоле и заключали в канадский бальзам.

Двенадцать образцов тканей лёгких использовали для визуализации нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), где НВЛ-специфические цитруллинированные НЗ-гистоны были окрашены с использованием первичных кроличьих антител против человеческого гистона НЗ (Abcam), рабочее разведение 1:200. Образцы промывали фосфатно-солевым буфером и инкубировали с вторичными антителами: ослиными анти-кроличьими иммуноглобулинами G, меченными Alexa Fluor 488 (Invitrogen) для иммунофлюоресцентного окрашивания. DAPI (Abcam) использовали для флюоресцентного окрашивания дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с целью визуализации нейтрофилов и НВЛ. Световую микроскопию выполняли на микроскопе Zeiss AxioImager Z2.

Таблица 1. Характеристика включённых в исследование пациентов, умерших от осложнений COVID-19 (n=45)

Клинические и демографические данные	Частота
Средний возраст, годы	72±12
Женский пол	27 (60%)
Длительность заболевания, дни	6±3
Осложнения и сопутствующие заболевания	
Артериальная гипертензия	43 (96%)
Почечная недостаточность	38 (84%)
Хроническая ишемическая болезнь сердца	25 (56%)
Ожирение I–II степени	19 (42%)
Печёночная недостаточность	13 (29%)
Бактериальная пневмония	12 (27%)
Лёгочный макротромбоз	7 (16%)
Сахарный диабет 2-го типа	7 (16%)
Лёгочная эмболия	4 (9%)
Причины смерти по клиническим данным	
Дыхательная недостаточность, пневмония	36 (80%)
Внезапная сердечная смерть	5 (11%)
Сердечно-лёгочная недостаточность, лёгочная эмболия	4 (9%)
Непосредственные причины смерти (по патологоанатомическим данным, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра)	
Синдром респираторного расстройства [дистресса] у взрослого	31 (69%)
Лёгочный отёк с упоминанием о болезни сердца или сердечной недостаточности (кардиогенный)	6 (13%)
Лёгочный отёк (некардиогенный)	4 (9%)
Диффузная или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция	2 (4,5%)
Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом	2 (4,5%)

Результаты

Патологические изменения в лёгких

При макроскопическом исследовании было выявлено, что лёгкие всех умерших были полнокровными и тяжёлыми (масса каждого лёгкого >700 г при норме 350–450 г). Висцеральная плевро часто имела выраженную гетерогенную пятнистую структуру с плотными полнокровными участками тёмно-красного цвета, чередующимися с более мягкими светло-красными очагами. На разрезе с поверхности лёгких стекала розоватая пенная жидкость в большом количестве, что микроскопически соответствовало выраженному интерстициальному и внутриальвеолярному отёку.

Гистологически в подавляющем большинстве образцов (87%) обнаружены множественные микротромбы в капиллярах (рис. 1, А) и артериолах (рис. 1, Б). В первом случае они состояли преимущественно из эритроцитов

(красные тромбы), во втором — чаще из фибрина с примесью большого количества лейкоцитов (белые тромбы; рис. 1, Б, В). Эти тромбы были первичными, а не тромбоэмболами, что нашло своё подтверждение в виде отсутствия потенциальных источников эмболии в поверхностных или глубоких венах нижних конечностей и малого таза.

Только в 9% случаев (4 из 45) непосредственной причиной смерти стала массивная тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА), включающая эмболизацию основного ствола и ветвей лёгочной артерии (см. табл. 1). У пациентов с ТЭЛА образование множественных крупных и мелких тромбоэмболов было связано с клинически диагностированным тромбозом глубоких (фemorальных и подколенных) вен и/или тромбозом ушка правого предсердия.

В тромбоэмболах (протяжённостью 10–13 мм) фибрин располагался на периферии,

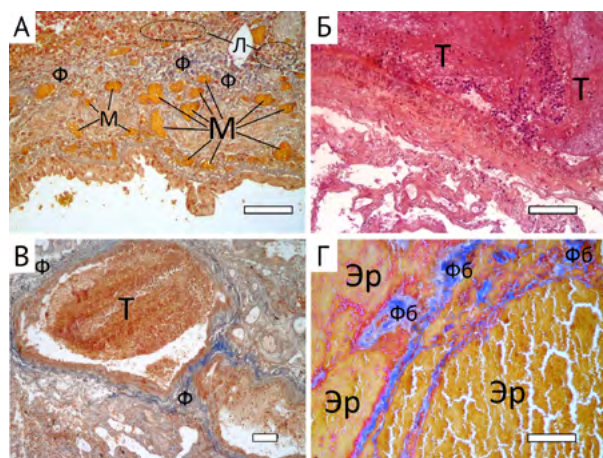


Рис. 1. Гистологические изображения с дисциркуляторными изменениями в образцах тканей лёгких пациентов, умерших от COVID-19. А. Эритроцитарные микротромбы (М); очаговый фиброз (Ф); лейкоцитарная инфильтрация (Л). Окраска по методу пикро-Маллори, линейка 100 мкм. Б. Пристеночный тромб (Т), содержащий фибрин и лейкоциты. Окраска гематоксилином и эозином, линейка 100 мкм. В. Обтурирующий тромб (Т) с обилием лейкоцитов в мелкой ветви лёгочной артерии; периваскулярный фиброз (Ф). Окраска по методу пикро-Маллори, линейка 100 мкм. Г. Лёгочный тромбоэмбол с чередованием «старого» (синего цвета¹) фибрина (Фб) и эритроцитов (Эр). Окраска по методу пикро-Маллори, линейка 100 мкм

а прилегающая лёгочная паренхима была диффузно инфильтрирована лейкоцитами, преимущественно мононуклеарными. Внутреннее строение лёгочных эмболов характеризовалось чередованием слоёв фибрина и эритроцитов (со значительным преобладанием последних), что может соответствовать линиям Зана.

При окраске по методу пикро-Маллори фибрин в тромбоэмболах лёгочной артерии окрашивался в синий цвет (рис. 1, Г). По нашим данным [8], синий цвет фибрина при окраске по методу пикро-Маллори указывает на тот факт, что образование сгустков произошло не менее чем за 24 ч до их извлечения и фиксации; следовательно, первичные тромбы и тромбоэмболы имели прижизненный характер.

Наряду с микротромбозом наиболее частыми гистологическими находками в лёгких были воспалительный клеточный инфильтрат (в 80% образцов), большое количество гиалиновых мембран на поверхности альвеолярных перегородок (73%), признаки стаза крови (60%), определяемые как расширение сосудов в сочетании с повышенным кровенаполнением микрососудов, диапедезные кровоизлияния (82%) в виде присутствия эритроцитов

за пределами микрососудистого русла и интерстициальный и/или внутриальвеолярный отёк (100%).

Характерным проявлением патологии лёгких было диффузное альвеолярное повреждение (рис. 2, А–В) в сочетании с вирус-опосредованными цитопатическими изменениями альвеолоцитов, определяемыми как гигантские размеры и многоядерность слущенных клеток (рис. 2, Б, В). В части образцов лёгких (27%) не отмечено выраженного диффузного повреждения альвеол, но обнаружена обширная нейтрофильная инфильтрация бронхов и прилегающих тканей лёгкого по типу острого (гнойного) бронхита (рис. 2, Г) или бактериальной пневмонии (рис. 2, Д). Аккумуляция нейтрофилов сочеталась с образованием в просвете сосудов НВЛ (рис. 2, Е), которые были выявлены по флуоресценции НВЛ-специфичных гистонов и ДНК.

НВЛ высвобождаются из нейтрофилов и представляют собой фибриллярные структуры, состоящие из деконцентрированного хроматина (ядерной ДНК и гистонов) и связавшихся с ним белков нейтрофильных гранул. Образование НВЛ играет важную роль в защите от патогенных микроорганизмов, однако может стать причиной воспалительного тромбоза и повреждения тканей. Примечательно, что посмертное обнаружение НВЛ сочеталось с клиническими проявлениями тяжёлого воспалительного поражения лёгких, включая тахипноэ и лихорадку, что косвенно может указывать на их прижизненное происхождение.

Помимо изменений, обусловленных острым COVID-19, в лёгких были морфологические признаки хронических патологических состояний, такие как перестройка (фиброз) и разрушение альвеолярных перегородок (100%) и очаговая лимфоцитарная инфильтрация бронхов (11%), вероятно, связанные с ранее перенесёнными и/или сопутствующими заболеваниями либо являющиеся исходом основного заболевания.

Патологические изменения в сердце

Морфологические признаки тромбоза и других нарушений кровообращения в сосудах сердца встречались реже, чем в лёгких, и имели ряд особенностей. Так, тромбы, выявляемые макроскопически, присутствовали только в 13% случаев, а микротромбы — в 24% проанализированных образцов миокарда. У 1 пациента обнаружен пристеночный тромб в полости ушка правого предсердия, который стал источником ТЭЛА (рис. 3, А).

¹ Рисунки в цвете представлены в электронной версии статьи.

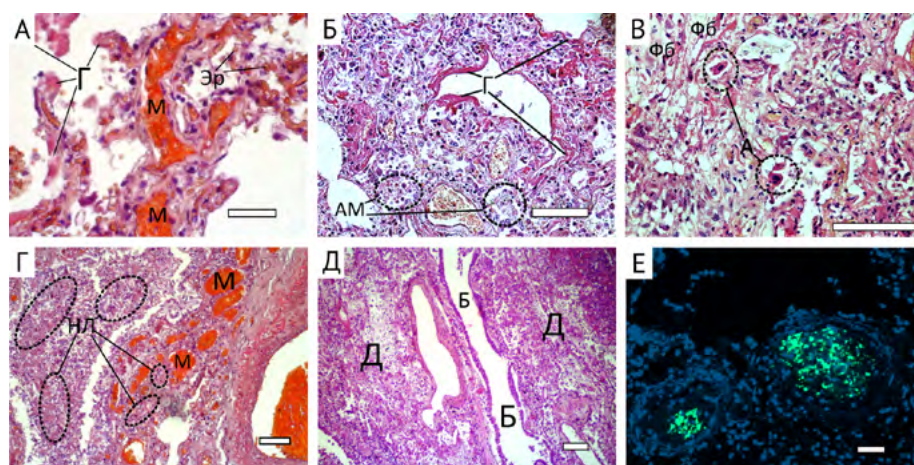


Рис. 2. Гистологические изображения с воспалительными изменениями в образцах тканей лёгких пациентов, умерших от COVID-19. А. Гиалиновые мембраны (Г), эритроцитарные микротромбы (М) и диапедез отдельных эритроцитов (Эр). Окраска гематоксилином и эозином, линейка 50 мкм. Б. Гиалиновые мембраны (Г), интерстициальный отёк и лейкоцитарная инфильтрация; слущенные альвеолоциты и аутоцитотрофия (клеточные фрагменты в цитоплазме альвеолярных макрофагов; АМ). Окраска гематоксилином и эозином, линейка 100 мкм. В. Диффузное альвеолярное повреждение, экссудативная фаза с выпадением фибрина (Фб) в просвет альвеол. Цитопатически изменённые и многоядерные альвеолоциты (А). Окраска гематоксилином и эозином, линейка 100 мкм. Г. Нейтрофильные лейкоциты (НЛ) в просвете и в стенке бронха (панбронхит) с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и распространением на лёгочную паренхиму; интерстициальный отёк и эритроцитарные микротромбы (М). Окраска гематоксилином и эозином, линейка 100 мкм. Д. Просвет бронха (Б) и лёгочная паренхима с диффузным альвеолярным повреждением (Д) в экссудативной фазе. Окраска гематоксилином и эозином, линейка 100 мкм. Е. Кровеносные сосуды лёгких с микротромбами; окрашены на гистоны CitH3 (зелёный) и ДНК (синий) для визуализации нейтрофилов и нейтрофильных внеклеточных ловушек. Внесосудистые клетки DAPI-положительны (синий цвет) из-за присутствия ДНК. Флюоресценция, линейка 50 мкм

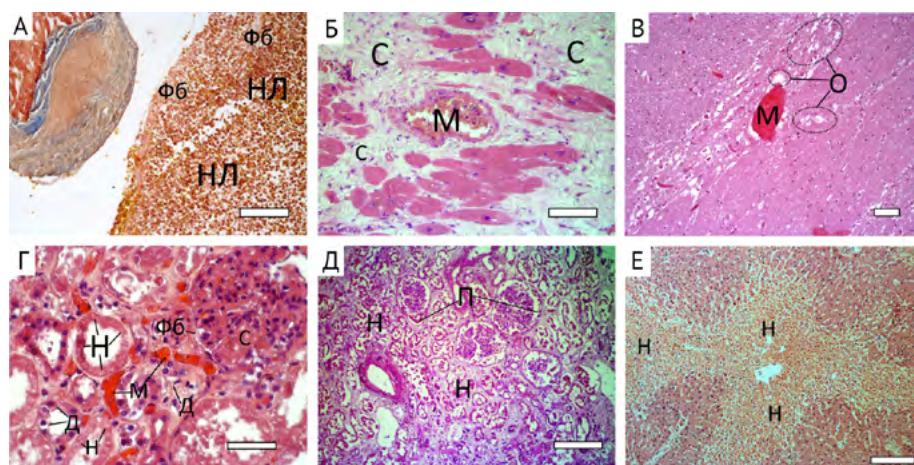


Рис. 3. Гистологические изображения аутопсийных образцов сердца (А, Б), головного мозга (В), почек (Г, Д) и печени (Е) пациентов, умерших от COVID-19. А. Полость сердца с тромбом из фибрина (Фб) и нейтрофильных лейкоцитов (НЛ). Окраска по методу пикро-Маллори, линейка 100 мкм. Б. Микротромбы (М) в просвете сосуда; крупноочаговый кардиосклероз (С), дистрофия кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, линейка 100 мкм. В. Микротромб (М), состоящий из эритроцитов; отёк головного мозга (О). Окраска гематоксилином и эозином, линейка 100 мкм. Г. Эритроцитарные микротромбы (М); некротический нефроз (Н); паренхиматозная очаговая дистрофия канальцевого эпителия (Д); минимальные признаки гломерулосклероза (С); фокальные отложения фибрина (Фб) в мочевом пространстве клубочка. Окраска гематоксилином и эозином, линейка 50 мкм. Д. Белковые «полулуния» (П) в мочевом пространстве клубочка на фоне острого тубулярного некроза (Н). Окраска гематоксилином и эозином, линейка 200 мкм. Е. Центролобулярные некрозы (Н) в печени. Окраска гематоксилином и эозином, линейка 200 мкм

Преобладающими патоморфологическими изменениями в тканях сердца были проявления хронических преморбидных состояний, включая коронарный атеросклероз (89% образцов), крупно- и мелкоочаговый диффузный кардиосклероз (20%) и венозное полнокровие (49%), что указывает на хроническую ишемическую болезнь сердца и/или ишемическую кардиомиопатию (подтверждены клинически), предшествующие COVID-19.

Острая очаговая ишемическая дистрофия кардиомиоцитов, а также проявления системных нарушений кровообращения, не связанных с окклюзией коронарных артерий, зарегистрированы в подавляющем большинстве случаев (84%) (рис. 3, Б). Гистологических признаков воспалительной клеточной инфильтрации в тканях сердца на момент аутопсии не обнаружено.

Патологические изменения в головном мозге

Гистологически микротромбоз сосудов головного мозга обнаружен в 47% проанализированных образцов. Во всех без исключения случаях выявлены признаки стаза в капиллярах, выраженного перипортального и периваскулярного отека (рис. 3, В). Других значимых патогистологических изменений в тканях головного мозга не было.

Патологические изменения в почках

При гистологическом исследовании микротромбоз сосудов почек обнаружен только в 18% случаев. Во всех изученных образцах почек были гистологические признаки острого повреждения канальцевого аппарата, преимущественно проксимальных отделов (в результате дисциркуляторных изменений поражаются сначала проксимальные, затем дистальные отделы нефрона). Эти признаки включали острый тубулярный некроз (82% образцов) и/или дистрофические изменения (100%), которые проявлялись в форме гидропической дистрофии, баллонной дегенерации (фокальный колликвационный некроз) и десквамации эпителиальных клеток с едва различимой канальцевой базальной мембраной (рис. 3, Г).

В ряде случаев присутствовало кистозное расширение канальцев с наличием в просвете белковых цилиндров, а также потеря эпителиоцитами щеточной каёмки. Вокруг дистальных отделов канальцев и собирательных трубочек иногда происходило разрыхление интерстиция за счёт перифокального отека без признаков воспаления.

Артериологиангиоз и атеросклероз гломерулярного аппарата выявлен в 53% образцов по-

чек, что, вероятно, соответствует хронической нефропатии, характерной для сопутствующих заболеваний — сахарного диабета 2-го типа или артериальной гипертензии. Признаки ишемии, формирование белковых «полулуний» в мочевом пространстве (рис. 3, Д) и сморщивание капиллярных петель отмечены в 22% случаев.

Патологические изменения в печени

Морфологические признаки микротромбоза в сосудах печени не встречались, однако выраженные дисциркуляторные изменения в виде венозного полнокровия центростремительных отделов отмечены в 73% образцов. Альтеративные изменения характеризовались дистрофией (100%) или некрозом (62%) гепатоцитов преимущественно в центре печёночных долек (рис. 3, Е).

Зарегистрированы следующие хронические изменения: в половине случаев (51%) выявлен фиброз портальных трактов, в трети образцов (31%) — их выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Однако ложные печёночные дольки в сочетании с перипортальным склерозом с формированием порто-портальных септ и пролиферацией эпителиоцитов жёлчных протоков портальной зоны были обнаружены только у 7%, что соответствовало мономультилобулярному циррозу печени.

Обсуждение

Результаты аутопсии предоставляют фундаментальную структурную основу для расшифровки патогенетических механизмов инфекционных заболеваний, протекающих в наиболее тяжёлой форме с летальным исходом. Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые изучению различных аспектов COVID-19, включая патоморфологию тканей и органов, патогенез и морфогенез изменений при этом заболевании остаются до конца не ясными, а результаты лечения часто остаются неудовлетворительными. Исходя из этого, в настоящей работе были исследованы аутопсийные образцы тканей лёгких, сердца, печени, почек и головного мозга пациентов, умерших от осложнений COVID-19. При этом наибольшее внимание уделено патологии лёгких, как главной мишени вируса SARS-CoV-2.

Из литературы известно, что при COVID-19, помимо выраженных лёгочных изменений, страдают также другие органы и системы, особенно если речь идёт о смертельном исходе [2]. По этой причине важно провести сравнительный анализ тяжести повреждения разных органов и выявить морфогенетические особенности их поражения при COVID-19.

Известно, что вирус SARS-CoV-2 вызывает системную эндотелиальную дисфункцию [9], приводящую к полиорганной недостаточности вследствие локального (регионарного) или диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови [10]. Важнейшая особенность COVID-19 — регионарный микротромбоз лёгочных сосудов наряду с относительно высокой распространённостью тромбоза глубоких вен и последующей лёгочной тромбоэмболией [11].

Результаты нашего исследования в целом подтверждают эти наблюдения, но дополняют важными деталями, относящимися к патоморфологии воспаления и тромбоза в лёгких на аутопсийном материале. Анализ полученных данных показывает, что главный морфогенетический механизм при COVID-19 — системное воспаление и связанные с ним нарушения кровообращения в лёгких вследствие тромботической окклюзии кровеносных сосудов, в том числе микроциркуляторного русла.

Данное положение подтверждается такими патогистологическими находками, как наличие большого количества нейтрофилов в составе внутрилёгочных воспалительных инфильтратов и в тромбах, сопровождающееся образованием НВЛ в сочетании с микроскопическими признаками острого респираторного дистресс-синдрома взрослого.

Следует добавить, что морфологические критерии синдрома системного воспалительного ответа (SIRS — от англ. systemic inflammatory response syndrome) являются весьма неспецифическими и характеризуются распространёнными изменениями: нарушениями гемоциркуляции и гемокоагуляции, дистрофическими и некробиотическими процессами в тканях при COVID-19. В большей мере SIRS — это клиническое понятие, характеризующееся лихорадкой, тахикардией, тахипноэ и лейкоцитозом [12].

Наряду с воспалительным тромбозом, обусловленным первичным (цитопатический эффект SARS-CoV-2) и вторичным (цитокиновый шторм) повреждением эндотелия в ходе инфекционного процесса, наиболее частыми морфологическими признаками повреждения лёгких были альвеолярная деструкция (часто проявляющаяся как диффузное альвеолярное повреждение) с отёком лёгких (см. рис. 2, А–Д), которые сопровождаются клинически наблюдаемой острой дыхательной недостаточностью. Следует отметить, что описанные патологические изменения могут быть не связаны напрямую с воспалительным поражением лёгких.

Учитывая пожилой возраст умерших пациентов и наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение, диабет 2-го типа и др.; см. табл. 1), отёк мог быть непосредственно вызван и усугублён сочетанием лёгочных и внелёгочных патогенных факторов.

Острый пневмонит, ТЭЛА и регионарный тромбоз микрососудов лёгких часто сочетались с хронической ишемической болезнью сердца и кардиомиопатией, которые могли усугубить респираторные проблемы. Независимо от патогенетических факторов, прогрессирующая дыхательная недостаточность была основным механизмом смерти у всех наблюдаемых пациентов.

В литературе существуют разные точки зрения относительно того, образуются ли ассоциированные с COVID-19 микро- и макротромбы в лёгких *in situ*, или они представляют собой вторичные тромбоэмболы, происходящие из внелёгочного тромба [4]. В подавляющем большинстве проанализированных нами образцов тромботическая обструкция сосудов лёгких, связанная с острым воспалением, наблюдалась при отсутствии выявленного источника и условий возникновения эмболии, что служит аргументом в пользу первичного микротромбоза в лёгких.

Результаты наших исследований в целом согласуются с тем, что лёгочные микротромбы при COVID-19 возникают из-за локальных факторов (стаз крови и повреждение эндотелия), а не исходят из тромбов нижних конечностей или сердца [13]. Вместе с тем, в ряде наших наблюдений у пациентов с COVID-19 развивалась типичная вторичная ТЭЛА (табл. 2, см. табл. 1, рис. 1, Г). Хотя угроза первичного воспалительного тромбоза в лёгких, по нашим данным, преобладает, учитывая высокий риск тромбоза глубоких вен при COVID-19 [14], вероятность ТЭЛА всегда сохраняется, что требует проведения профилактических мероприятий в клинике.

Диффузное альвеолярное повреждение с образованием непроницаемых гиалиновых мембран в сочетании с воспалением в первую очередь вызывает нарушение газообмена при COVID-19 и бывает проявлением острого респираторного дистресс-синдрома взрослого [15]. Морфологическая картина возникающего при COVID-19 пневмонита представлена инфильтрацией межальвеолярных перегородок преимущественно нейтрофилами (см. рис. 2, Д) и покрытием альвеол фибрином.

Поскольку нейтрофилы — многочисленные клетки в лёгких пациентов с COVID-19, они становятся источником НВЛ, образующихся

Таблица 2. Патогистологические изменения и частота их выявления у пациентов, умерших от COVID-19

Морфологические признаки	Частота (общее число пациентов n=45)
Лёгкие	
Разрушение альвеолярных перегородок	45 (100%)
Отёк (внутриальвеолярный и интерстициальный)	45 (100%)
Микротромбы	39 (87%)
Кровоизлияния (интерстициальные и/или внутриальвеолярные)	37 (82%)
Скопления лейкоцитов (интерстициальные и/или внутриальвеолярные)	36 (80%)
Отложения фибрина в альвеолах («гиалиновые мембраны»)	33 (73%)
Стаз крови	27 (60%)
Тромбы в артериолах	7 (16%)
Тромбоэмболы	4 (9%)
Нейтрофильные внеклеточные ловушки (иммуногистохимия, n=12)	1 (8%)
Сердце	
Коронарный атеросклероз	40 (89%)
Дистрофия кардиомиоцитов	38 (84%)
Венозное полнокровие	22 (49%)
Микротромбы	11 (24%)
Кардиосклероз (крупноочаговый)	9 (20%)
Тромбы в эпикардиальных коронарных сосудах	6 (13%)
Тромб в полости сердца	3 (7%)
Головной мозг	
Отёк	42 (93%)
Микротромбы	21 (47%)
Почки	
Дистрофия эпителия почечных канальцев	45 (100%)
Некротический нефроз (острый тубулярный некроз)	37 (82%)
Гломерулосклероз	24 (53%)
Белковые полулуния в капсулах клубочков	10 (22%)
Микротромбы	8 (18%)
Печень	
Дистрофия гепатоцитов (в том числе жировая)	45 (100%)
Венозное полнокровие центральных отделов долек	33 (73%)
Центролобулярные некрозы	28 (62%)
Фиброз портальных трактов	23 (51%)
Лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов	14 (31%)
Мономультислобулярный цирроз (неполный септальный)	3 (7%)

в участках воспаления (см. рис. 2, Е). Известно, что НВЛ способствуют отложению фибрина, активации тромбоцитов (кровяных пластинок), нарушают местный кровоток и снижают восприимчивость тромбов и микротромбов к фибринолизу [16]. Эти процессы вызывают и усугубляют иммунотромбоз, способствуя окклюзии сосудов и гипоксии.

Образование НВЛ и микротромбоз образуют порочный круг [17], который усугубляет дыхательную недостаточность при COVID-19 из-за глубокого нарушения микроциркуляции в лёгких, включающего экстравазацию нейтрофилов с последующим воспалительным повреждением окружающей лёгочной паренхимы (см. рис. 1, А, 2, Г, Д). Активация клеток эндотелия

и накопление фактора фон Виллебранда в зоне микротромбоза также способствуют нарушению кровообращения и газообмена в лёгких [18].

Это согласуется со способностью НВЛ вызывать гибель клеток эпителия лёгких, тем самым способствуя осложнённому и тяжёлому течению болезни. Существующие данные позволяют предположить, что регуляция образования НВЛ и их состава может представлять собой потенциальную терапевтическую мишень при COVID-19 и, возможно, при других воспалительных и инфекционных заболеваниях.

В отличие от лёгких, воспаление и тромбоз были значительно менее выражены в почках, печени, сердце и головном мозге, в которых преобладали дистрофические и дисциркуляторные изменения. Эти результаты согласуются с данными других исследователей, в которых показано, что большинство внелёгочных тканей имеет структурные изменения, ассоциированные преимущественно с коморбидными состояниями или заболеваниями в анамнезе [11]. Однако, по нашему мнению, патологические процессы могут развиваться также и вследствие системной эндотелиальной дисфункции, вызывая первичные структурные изменения во многих органах.

Все описанные морфологические находки указывают как на значительное повреждение лёгких с развитием дыхательной недостаточности, так и на деструктивные изменения других органов, хотя и менее выраженные, в совокупности с высоким риском тромботических осложнений при COVID-19.

Выводы

1. На основании гистологических и иммуногистохимических исследований аутопсийного материала умерших от COVID-19 следует признать, что наиболее выражено повреждение тканей лёгких.

2. Совокупность повреждений лёгких включает распространённый воспалительный микро- и макротромбоз, диффузное альвеолярное повреждение и выраженное воспаление в виде инфильтрации иммунными клетками и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые, в свою очередь, можно рассматривать как потенциальную мишень для терапии.

3. Сердце, головной мозг, почки и печень имели менее выраженные морфологические признаки повреждений и нарушений кровообращения, которые, в том числе, отражали коморбидные хронические патологические состояния.

4. Характер и выраженность патоморфологических проявлений соответствовали клини-

ческой картине заболевания, включая тяжёлое течение и летальные исходы.

Участие авторов. Р.И.Л. — концепция и дизайн исследования; Р.И.Л., Р.Р.Х., А.З.Ш., Ф.Ф.Х. и А.П.К. — разработка методологии и написание статьи; Р.Р.Х. и Ш.М.А. — проведение пробоподготовки образцов; Р.Р.Х., Р.А.И. и Ш.М.А. — сбор, анализ и интерпретация данных.

Источник финансирования. Работа выполнена за счёт средств Программы стратегического академического лидерства (Приоритет-2030) Казанского (Приволжского) федерального университета, гранта Российского научного фонда 21-75-00010 и грантов Российского фонда фундаментальных исследований 19-015-00075 и 20-015-00257.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Авторы выражают благодарность доктору медицинских наук Ивану Сергеевичу Рагинову за административную поддержку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
2. *Патологическая анатомия COVID-19. Атлас.* Под общей ред. О.В. Зайратьянца. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. 140 с. [Zairatians OV, editor. *Patologicheskaya anatomiya COVID-19. Atlas.* (Pathological anatomy of COVID-19: Atlas.) M.: GBU “NIIOZMM DZM”; 2020. 140 p. (In Russ.)]
3. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
4. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? *Semin Thromb Hemost*. 2020;46:777–780. DOI: 10.1055/s-0040-1712155.
5. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
6. Jayarangaiah A, Kariyanna PT, Chen X, Jayarangaiah A, Kumar A. COVID-19-associated coagulopathy: An exacerbated immunothrombosis response. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620943293. DOI: 10.1177/1076029620943293.
7. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения РФ. Версия 12 (21.09.2021). 232 с. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.

pdf (дата обращения: 21.10.2021). [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)". Ministry of Health of the Russian Federation. Version 12 (21.09.2021). 232 p. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf (access date: 21.10.2021). (In Russ.)]

8. Khismatullin RR, Shakirova AZ, Weisel JW, Litvinov RI. Age-dependent differential staining of fibrin in blood clots and thrombi. *BioNanoScience*. 2020;10:370–374. DOI: 10.1007/s12668-019-00701-4.

9. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., Исаков А.Н., Луговская Н.А., Наркевич Т.А., Суханова Ю.В., Семенова Н.Ю., Гусев Д.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии*. 2020;12(2):5–11. [Zinserling VA, Vashukova MA, Vasilyeva MV, Isakov AN, Lugovskaya NA, Narkevich TA, Sukhanova YuV, Semenova NYu, Gusev DA. Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19. *Journal Infectology*. 2020;12(2):5–11. (In Russ.)] DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.

10. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168–175. DOI: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.

11. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Knip I, Schröder AS, Burdelski C, de Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfefferle S, Becker H, Brederke-Wiedling H, de Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173:268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.

12. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. *Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. Справочник*. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство;

2011. 576 с. [Zairat'yants OV, Kakturskiy LV. *Formulirovka i sopostavleniye klinicheskogo i patologoanatomicheskogo diaznozov: Spravochnik*. (Formulation and matching of clinical and pathoanatomical diagnosis. Handbook.) 2nd ed. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2011. 576 p. (In Russ.)]

13. Páramo JA. Pulmonary embolism, pulmonary microvascular thrombosis, or both in COVID-19? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620933953. DOI: 10.1177/1076029620933953.

14. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.

15. Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Baragán A, Matute-Bello G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights on a complex relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:844–850. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS.

16. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, Mostyka M, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk AC, Loda M, Cody MJ, Manne BK, Portier I, Harris ES, Petrey AC, Beswick EJ, Caulin AF, Iovino A, Abeglen LM, Weyrich AS, Rondina MT, Egeblad M, Schiffman JD, Yost CC. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136:1169–1179. DOI: 10.1182/blood.2020007008.

17. Janiuk K, Jabłońska E, Garley M. Significance of NETs formation in COVID-19. *Cells*. 2021;10:151. DOI: 10.3390/cells10010151.

18. Grobler C, Maphumulo SC, Grobelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, Steenkamp J, Kell DB, Pretorius E. COVID-19: the rollercoaster of fibrin(ogen), D-dimer, von Willebrand factor, P-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5168. DOI: 10.3390/ijms21145168.

Сведения об авторах

Хисматуллин Рафаэль Рафикович, аспирант, каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии; ст. препод., каф. морфологии и общей патологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; врач-патологоанатом, Медсанчасть, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; rafael.khismatullin@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8597-811X>

Иваева Розалина Азгатовна, препод., каф. морфологии и общей патологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; асс., каф. общей патологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; врач-патологоанатом, ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», г. Казань, Россия; malina.93rozali@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-4818>

Абдуллаева Шахноза, магистрант, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; abdullayevashahnoza1599@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7647-2966>

Шакирова Ася Закиевна, канд. мед. наук, доц., каф. общей патологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; зав. отделением, врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение, ЧУЗ «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Казань», г. Казань, Россия; asgm12@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3366-5933>

Хузин Феликс Фаридович, канд. мед. наук, доц., каф. морфологии и общей патологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; felixhusin@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9164-0614>

Киясов Андрей Павлович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. морфологии и общей патологии, директор, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; kiassov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4460-4140>

Литвинов Рустем Игоревич, докт. мед. наук, проф., главный научный сотрудник НИЛ «Белково-клеточные взаимодействия»; проф., каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; ст. исследователь, Департамент клеточной биологии Медицинского факультета, Пенсильванский университет, Филадельфия, США; litvinov@pennmedicine.upenn.edu; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0643-1496>

Author details

Rafael R. Khismatullin, M.D., PhD student, pathologist, Depart. of Morphology and General Pathology and Research Laboratory “Protein-Cellular Interactions”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; rafael.khismatullin@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8597-811X>

Rozalina A. Ivaeva, M.D., pathologist, Depart. of Pathology, Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan; Depart. of Morphology and General Pathology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Depart. of General Pathology, Kazan State Medical University; malina.93rozali@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8911-4818>

Shahnoza Abdullayeva, student, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; abdullayevashahnoza1599@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7647-2966>

Asia Z. Shakirova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of General Pathology, Kazan State Medical University; pathologist, Depart. of Pathology, Clinical Hospital “RZhD-Medicine”, Kazan, Russia; asgm12@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3366-5933>

Felix F. Khuzin, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Morphology and General Pathology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; felixhusin@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9164-0614>

Andrei P. Kiassov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Morphology and General Pathology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; kiassov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4460-4140>

Rustem I. Litvinov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Research Laboratory “Protein-Cellular Interactions”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia; Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA; litvinov@pennmedicine.upenn.edu; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0643-1496>

Оценка результатов неоадьювантного лечения пациенток с HER2-позитивным подтипом рака молочной железы

О.И. Каганов^{1,2}, А.К. Орлова², М.В. Ткачев^{1,2*}

¹Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара, Россия;

²Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

Реферат

Актуальность. У женщин рак молочной железы — наиболее распространённая злокачественная опухоль. На основании современных клинических рекомендаций при HER2-позитивном типе роста опухоли возможно проведение предоперационной химиотерапии для дальнейшего выполнения органосохранных операций. Однако в настоящий момент не разработана прогностическая шкала оценки неоадьювантного лечения.

Цель. Создать математическую модель, на основе которой разработана компьютерная программа по определению вероятности эффективности неоадьювантного лечения у пациенток с диагнозом «HER2-позитивный рак молочной железы» для дальнейшего выполнения органосохранных операций.

Материал и методы исследования. В Самарском областном клиническом онкологическом диспансере выполнено спланированное ретроспективное исследование, в котором проведена оценка результатов комбинированного лечения 93 больных с диагнозом «рак молочной железы с HER2-позитивным подтипом роста опухоли» с выполнением органосохранных операций. Возраст больных был от 31 до 62 лет, средний возраст $47,11 \pm 9,78$ года. У 3 (15,53%) пациенток диагностирована I стадия заболевания согласно системе TNM, у 90 (84,47%) — II стадия. Проводили поиск статистически значимых предикторов достижения морфологического регресса в результате предоперационной химиотерапии.

Результаты. Математическая модель создана в модуле логистической регрессии согласно алгоритму Вальда. С помощью программы SPSS 10.0 выполнялось пошаговое исключение предикторов. В результате проведения многофакторного анализа создана математическая модель и соответствующая программа для электронно-вычислительной машины «Расчёт достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом “первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста” после неоадьювантной химиотерапии». В дальнейшем оценка эффективности данной программы сопоставлена с результатами лечения 206 больных.

Вывод. Благодаря созданию математической модели и компьютерной программы появилась возможность персонализированного выбора наиболее эффективной схемы лечения пациенток с диагнозом «HER2-позитивный рак молочной железы» в зависимости от исходных характеристик опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, HER2-позитивный подтип, органосохранные операции, математическая модель, морфологический регресс, компьютерная программа.

Для цитирования: Каганов О.И., Орлова А.К., Ткачев М.В. Оценка результатов неоадьювантного лечения пациенток с HER2-позитивным подтипом рака молочной железы. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):587–591. DOI: 10.17816/KMJ2022-587.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-587

Evaluation of the results of neoadjuvant treatment in patients with HER2 positive breast cancer subtype

O.I. Kaganov^{1,2}, A.K. Orlova², M.V. Tkachev^{1,2*}

¹Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

*Для переписки: m9277477577@mail.ru

Поступила 03.12.2021; принята в печать 18.02.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: m9277477577@mail.ru

Submitted 03.12.2021; accepted 18.02.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. In women, breast cancer is the most common malignant tumor. Based on current clinical guidelines for HER2 positive tumor growth, it is possible to carry out preoperative chemotherapy for further organ-preserving operations. However, a prognostic scale for assessing neoadjuvant treatment has not yet been developed.

Aim. To create a mathematical model on the basis of which a computer program was developed to determine the likelihood of the neoadjuvant treatment effectiveness in patients diagnosed with HER2 positive breast cancer for further organ-preserving operations.

Material and methods. A planned retrospective study was performed at the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary to assess the results of combined treatment of 93 patients diagnosed with breast cancer with HER2-positive tumor growth subtype with organ-preserving operations. The age of the patients was from 31 to 62 years, the mean age was 47.11 ± 9.78 years. Three (15.53%) patients were diagnosed with stage I of the disease according to the TNM system, and 90 (84.47%) — with stage II. A search for statistically significant predictors of achieving morphological regression as a result of preoperative chemotherapy was carried out.

Results. The mathematical model was created in the logistic regression module according to Wald's algorithm. Using SPSS 10.0, stepwise exclusion of predictors was performed. As a result of the multivariate analysis, a mathematical model and the corresponding program for the electronic computer "Calculation of the achievement of complete morphological regression in patients diagnosed with primary operable breast cancer with epidermal growth factor receptors" after neoadjuvant chemotherapy were created. In the future, the evaluation of the effectiveness of this program was compared with the results of 206 patients' treatment.

Conclusion. The creation of a mathematical model and a computer program made it possible to personalize the most effective treatment regimen for patients diagnosed with HER2 positive breast cancer, depending on the initial characteristics of the tumor.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, HER2 positive subtype, organ-preserving operations, mathematical model, morphological regression, computer program.

For citation: Kaganov OI, Orlova AK, Tkachev AK. Evaluation of the results of neoadjuvant treatment in patients with HER2 positive breast cancer subtype. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):587–591. DOI: 10.17816/KMJ2022-587.

Актуальность

По данным Semsarzadeh и соавт. (2015), рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных опухолей у женщин [1]. По данным современной литературы, риск заболевания сохраняется у каждой восьмой женщины [2].

В настоящее время изучено пять типов РМЖ: люминальный А и В, HER2-позитивный люминальный, HER2-позитивный не-люминальный и трижды негативный [3–5]. HER2-позитивные опухоли характеризуются гиперэкспрессией белка HER2/Neu (опухолью с рецепторами эпидермального фактора роста) [6]. Данный подтип роста опухоли РМЖ наиболее характерен для пациенток в возрастной группе от 30 до 60 лет [7, 8].

De Glas и соавт. (2013) придерживаются мнения, что один из компонентов лекарственного лечения пациенток с данным биологическим подтипом — терапия трастазумабом [9]. На основании современных клинических рекомендаций при HER2-позитивном типе роста опухоли возможно проведение предоперационной химиотерапии для дальнейшего выполнения органосохранных операций [10–12]. Однако в настоящий момент не разработана прогностическая шкала оценки неoadъювантного лечения [13, 14].

Цель

Цель исследования — создать математическую модель, на основе которой разработана компьютерная программа по определению вероятности эффективности неoadъювантного лечения у пациенток с диагнозом «HER2-позитивный рак молочной железы» для дальнейшего выполнения органосохранных операций.

Материал и методы исследования

В Самарском областном клиническом онкологическом диспансере выполнено спланированное ретроспективное исследование, в котором проведена оценка результатов комбинированного лечения 93 больных с диагнозом «РМЖ с HER2-позитивным подтипом роста опухоли» с выполнением органосохранных операций. Возраст больных был от 31 до 62 лет, средний возраст $47,11 \pm 9,78$ года. У 3 (15,53%) пациенток диагностирована I стадия заболевания согласно системе TNM¹, у 90 (84,47%) — II стадия. Проведён анализ показателей Ki-67 перед проведением комбинированного лечения: у 54 (58,065%) пациенток он превышал 20%, у 39 (41,935%) был менее 20%. Всем пациенткам

¹ TNM [от Tumor — опухоль, Node — узел (лимфатический), Metastasis — метастазы] — классификация опухолей.

Таблица 1. Показатели математической модели

Предикторы	X	Коэффициент регрессии B	Значение коэффициента B	Статистическая ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Значимость
Показатели EGFR1	X ₁	B ₁	-10,324	2,013	5,234	1	0,021
Показатели тимидинфосфорилазы	X ₂	B ₂	5,741	0,019	5,536	1	0,048
Показатели Ki-67	X ₃	B ₃	11,308	0,021	4,213	1	0,042
Показатели VEGFR-2	X ₄	B ₄	-5,401	0,012	4,317	1	0,03

в предоперационном периоде проведено 4 курса химиотерапии по схеме АС (доксорубин + циклофосфамид) и 4 курса с включением трастумаба.

Следующим этапом выполнено оперативное лечение 93 пациенток с определением эффективности неoadъювантной терапии. Для этого проводили обязательное гистологическое исследование с анализом морфологического регресса удалённой опухолевой ткани, который по литературным данным коррелирует с показателями общей выживаемости у больных с диагнозом РМЖ [11].

Проводили анализ значимых предикторов достижения морфологического регресса в ходе предоперационной химиотерапии на опухоль у 93 больных в модуле «Логистическая регрессия» по алгоритму Вальда с пошаговым исключением [12].

Создана математическая модель на основе линейной регрессии:

$$Q = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n,$$

где Q — зависимая переменная; B₀ — константа; B₁, B₂, ... B_n — коэффициенты регрессии; X₁, X₂, ... X_n — предикторы.

Для анализа вероятности полного морфологического регресса у пациенток после предоперационной химиотерапии была разработана модель бинарной логистической регрессии, проводилось исследование зависимости дихотомической переменной от определённых предикторов.

Исходная модель логистической регрессии представляет собой следующее:

$$A = 1 / (1 + e^{-Q}),$$

где A — вероятность события; e=2,71 — основание натуральных логарифмов; Q — формула линейной регрессии.

Для поиска значимых предикторов анализировали степень морфологического регресса после проведённой химиотерапии. Кодировка результатов: 1 — полный морфологический регресс; 0 — неполный морфологический регресс. Исходные предикторы: возраст пациентки, раз-

мер молочной железы, гистологическая форма, дифференцировка, размер первичной опухоли, поражение лимфатического коллектора, показатели Ki-67, тимидинфосфорилазы, EGFR1, VEGFR-2.

Результаты и обсуждение

Математическая модель создана в модуле логистической регрессии согласно алгоритму Вальда. С помощью программы SPSS 10.0 выполнялось пошаговое исключение предикторов. Изначально анализировались предикторы, которые затем исключались в результате статистической обработки. Итоговая математическая модель содержала следующие предикторы: X₁ — показатели EGFR1 (трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста, трансформирующим фактором роста α, амфирегулином); X₂ — показатели тимидинфосфорилазы; X₃ — показатели Ki-67 (маркёр пролиферативной активности опухолевой клетки); X₄ — показатели VEGFR-2 (рецептор эндотелиальных клеток) [12].

Показатели математической модели отражены в табл. 1.

Выполнена оценка значимости соответствующих предикторов с помощью алгоритма Вальда, в ходе которой стало известно, что все четыре предиктора статистически отличались от 0, число степеней свободы в данном случае соответствовало 1.

В результате итоговый вид математической модели выглядит следующим образом:

$$A = 1 / (1 + 2,71^{-Q}),$$

где Q = 5,38 - 10,324X₁ + 5,741X₂ + 11,308X₃ - 5,401X₄.

Порог отсечения для данной модели составляет 0,5. Так, при показателях A ≥ 0,5 достигается высокая вероятность морфологического регресса, при A < 0,5 — низкая.

В дальнейшем данная математическая модель протестирована на прогнозируемом результате лечения 206 больных с диагнозом «HER2-позитивный РМЖ»: у 50 пациенток эффективность подтверждена по результатам гистологического исследования: истинно поло-

жительный результат (ИП) диагностирован у 46 женщин, ложноположительный (ЛП) — у 4 пациенток. В 156 наблюдениях полный морфологический регресс отсутствовал: ложноотрицательный результат (ЛО) — у 10 женщин, истинно отрицательный результат (ИО) — у 146 пациенток. Рассчитаны показатели информативности математической модели [12].

$$\text{Чувствительность} = [\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО})]\times 100 = 46/(46+4)\times 100 = 92\%.$$

$$\text{Специфичность} = [\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП})]\times 100 = 146/(146+4)\times 100 = 97,33\%.$$

$$\text{Точность} = [(\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ЛП}+\text{ЛО}+\text{ИО})]\times 100 = (46+146)/(46+4+10+146)\times 100 = 93,21\%.$$

На основе данной модели разработана компьютерная программа, которая даёт возможность рассчитать вероятность полного морфологического регресса в результате предоперационной химиотерапии у больных с HER2-позитивным РМЖ [12].

В результате использования разработанной математической модели и компьютерной программы появилась возможность определять вероятность достижения полного морфологического регресса в ходе предоперационной химиотерапии у больных с диагнозом «HER2-позитивный РМЖ». Компьютерная программа отражает два варианта решения в зависимости от итоговых значений. При «высокой» вероятности достижения полного морфологического регресса, на основании подсчёта компьютерной программой, обосновано назначение предоперационной химиотерапии, при «низкой» проведение химиотерапии не обосновано.

Компьютерная программа «Расчёт достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом “первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста” после неoadъювантной химиотерапии» запатентована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (свидетельство №2017660827 от 27.09.2017) [15].

Вывод

Благодаря созданию математической модели и компьютерной программы появилась возможность персонализированного выбора наиболее эффективной схемы лечения пациенток с диагнозом «HER2-позитивный рак молочной железы» в зависимости от исходных характеристик опухолей.

Участие авторов. О.И.К. — концепция и дизайн исследования; А.К.О. — обзор литературы, сбор

и обработка материалов; М.В.Т. — анализ полученных данных, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Semsarzadeh NN, Tadisina KK, Maddox J. Closed incision negative-pressure therapy is associated with decreased surgical-site infections: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136:592–602. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001519.
2. Suh H, Lee AY, Park EJ. Negative pressure wound therapy on closed surgical wounds with dead space: animal study using a swine model. *Ann Plast Surg.* 2016;76:717–722. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000231.
3. Pachowsky M, Gusinde J, Klein A. Negative pressure wound therapy to prevent seromas and treat surgical incisions after total hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2012;36:719–722. DOI: 10.1007/s00264-011-1321-8.
4. Maksimenko J. Prognostic role of BRCA1 mutation in patients with triple-negative breast cancer. *Oncol Lett.* 2014;7(1):278–284. DOI: 10.3892/ol.2013.1684.
5. Jhan JR, Andrechek ER. Triple-negative breast cancer and the potential for targeted therapy. *Pharmacogenomics.* 2017;18 (17):1595–1609. DOI: 10.2217/PGS-2017-0117.
6. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;1(15):4429–4434. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
7. Schoormans D, Czene K, Hall P, Brandberg Y. The impact of co-morbidity on health-related quality of life in breast cancer survivors and controls. *Acta Oncologica.* 2015;54:727–734. DOI: 10.3109/0284186X.2014.998277.
8. De Glas NA, Kiderlen M, Bastiaannet E. Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138:561–569. DOI: 10.1007/s10549-013-2462-9.
9. Владимиров Л.Ю., Сторожакова А.Э., Снежко Т.А., Страхова Л.К., Абрамова Н.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Саманева Н.Ю., Светицкая Я.В., Тишина А.В. Гормоно-положительный HER2-негативный метастатический рак молочной железы: принятие решений в реальной клинической практике. *Южно-российский онкологический журнал.* 2020;1(2):46–51. [Vladimirova LY, Storozhakova AE, Snezhko TA, Strakhova LK, Abramova NA, Kabanov SN, Kalabanova EA, Samanueva NYu, Svetitskaya YaV, Tishina AV. Hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer: decision making in real clinical practice. *South Russian journal of cancer.* 2020; 1(2):46–51. (In Russ.)] DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-2-6.
10. Lebert JM, Lester R, Powell E. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol.* 2018;1(25):142–150. DOI: 10.3747CO.25.3954.
11. Хакимова Ш.Г., Зикиряходжаев А.Д. Выбор метода реконструкции у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2021;10(4):53–58. [Khakimova ShG, Zikiryakhodzhayev AD. Choice for a reconstruction method in breast cancer patients. *PA Herzen Journal of Oncology.* 2021;10(4):53–58. (In Russ.)] DOI: 10.17116/onkolog20211004153.
12. Шкурников М.Ю., Каприн А.Д. Роль интерактивных взаимодействий в формировании резистентно-

сти к тамоксифену рака молочной железы: новые подходы к поиску механизмов патогенеза. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(6):80–85. [Shkurnikov MYu, Kaprin AD. The role of interactomic interactions in tamoxifen-resistant breast cancer: new approaches to searching for the mechanisms of pathogenesis. *PA Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):80–85. (In Russ.)] DOI: 10.17116/onkolog2020906180.

13. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietersen JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;1(121):8–16. DOI: 10.1002/CNCR.28914.

14. Орлов А.Е., Каганов О.И., Савельев В.Н., Ткачев М.В., Борисов А.П., Круглова П.Л. Математическая модель достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом «Первично-операбельный HER2-позитивный рак молочной железы». *Креативная хирургия и онкология*. 2021;11(1):5–9. [Orlov AE, Kaganov OI, Saveliev VN, Tkachev MV, Borisov AP, Kruglova PL. A Mathematical Model for Complete Morphological Regression in Primary Operable HER2-Positive Breast

Cancer. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya*. 2021;11(1):5–9. (In Russ.)] DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-5-9.

15. Ткачев М.В., Морякин И.Н., Савельев В.Н. Расчет достижения полного морфологического регресса у больных с диагнозом первично-операбельный рак молочной железы с рецепторами эпидермального фактора роста после неoadъювантной химиотерапии. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017660827 от 27.09.2017. [Tkachev MV, Moryakin IN, Savel'ev VN. *Raschet dostizheniya polnogo morfologicheskogo regressa u bol'nykh s diagnozom pervichno-operabel'nyy rak molochnoy zhelezy s retseptorami epidermal'nogo faktora rosta posle neoad'yuvantnoy khimioterapii*. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registracii programmy dlya EVM No. 2017660827 from 27.09.2017. (Calculation of achieving complete morphological regression in patients diagnosed with primary operable breast cancer with epidermal growth factor receptors after neoadjuvant chemotherapy. Certificate of state registration of the computer program No. 2017660827 dated September 27, 2017.) (In Russ.)]

Сведения об авторах

Каганов Олег Игоревич, докт. мед. наук, доц., зам. глав. врача по научной работе, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; зав. каф., каф. онкологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; okaganov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1765-6965>

Орлова Анастасия Константиновна, студ., ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; tkachevmv@samaraonko.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6863-9968>

Ткачев Максим Валерьевич, канд. мед. наук, врач-онколог, онкологическое отделение (общая онкология), ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; асс., каф. онкологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия; m9277477577@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4183-0647>

Author details

Oleg I. Kaganov, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Chief Physician for Research, Samara Clinical Oncological Dispensary; Head of Depart., Depart. of Oncology, Samara State Medical University, Samara, Russia; okaganov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1765-6965>

Anastasiya K. Orlova, Stud., Samara State Medical University, Samara, Russia; tkachevmv@samaraonko.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6863-9968>

Maksim V. Tkachev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Oncology Department (General Oncology), Samara Clinical Oncological Dispensary; Assistant, Depart. of Oncology, Samara State Medical University, Samara, Russia; m9277477577@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4183-0647>

Анализ ассоциации полиморфизмов генов *FTO*, *PPARG* и *PPARGC1A* с нарушениями углеводного обмена

Ф.В. Валеева¹, К.Б. Хасанова^{1*}, Е.А. Созинова², Т.А. Киселева¹,
Е.В. Валеева^{1,3}, Э.С. Егорова¹, И.И. Ахметов¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань, Россия;

³Казанский Федеральный (Приволжский) университет, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Проведение молекулярно-генетических исследований для изучения предрасположенности к мультифакторным и полигенным заболеваниям, таким как сахарный диабет 2-го типа и предиабетические состояния, имеет очень большое значение для разработки программ персонализированной профилактики и выбора оптимального лечения. Большую практическую ценность представляет исследование полиморфных маркеров генов-кандидатов жирового и углеводного обмена, учитывая региональные и этнические особенности.

Цель. Изучение ассоциации полиморфизмов генов *FTO*, *PPARG* и *PPARGC1A* с риском развития сахарного диабета 2-го типа и предиабетических состояний у жителей Республики Татарстан.

Материал и методы исследования. Проведено наблюдательное одномоментное одноцентровое контролируемое исследование с участием пациентов с различными нарушениями углеводного обмена: предиабетом (n=138) и подтвержденным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» (n=134). Проведен молекулярно-генетический анализ полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs8192678 гена *PPARGC1A* и rs1801282 гена *PPARG* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Распределение генотипов и аллелей пациентов в исследуемых группах сравнивали с российской популяцией. Статистическая обработка данных включала непараметрический корреляционный анализ по Спирмену, вычисление критериев Стьюдента и χ^2 , показателей «отношение шансов», средних арифметических значений и их стандартных отклонений с использованием программы GraphPad InStat.

Результаты. Аллель А полиморфизма rs9939609 гена *FTO* увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа и ранних нарушений углеводного обмена (отношение шансов 2,73, $p=0,00007$ и отношение шансов 4,17, $p=0,00002$ соответственно). Генотип GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* ассоциирован с риском развития сахарного диабета 2-го типа (отношение шансов 2,77, $p=0,02$).

Вывод. Получена ожидаемая ассоциация полиморфного маркера rs9939609 *FTO*, определяющего развитие инсулинорезистентности, с развитием сахарного диабета 2-го типа и наличием ранних нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, ДНК, полиморфизм, генотип, *FTO*, *PPARG*, *PPARGC1A*.

Для цитирования: Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Созинова Е.А., Киселева Т.А., Валеева Е.В., Егорова Э.С., Ахметов И.И. Анализ ассоциации полиморфизмов генов *FTO*, *PPARG* и *PPARGC1A* с нарушениями углеводного обмена. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):592–601. DOI: 10.17816/KMJ2022-592.

*Для переписки: kamilya_khasanova@mail.ru
Поступила 12.08.2021; принята в печать 28.09.2021;
опубликована: 10.08.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: kamilya_khasanova@mail.ru
Submitted 12.08.2021; accepted 28.09.2021;
published: 10.08.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-592

Analysis of the association of *FTO*, *PPARG* and *PPARGC1A* gene polymorphisms with carbohydrate metabolism disordersF.V. Valeeva¹, K.B. Khasanova^{1*}, E.A. Sozinova², T.A. Kiseleva¹, E.V. Valeeva^{1,3}, E.S. Egorova¹, I.I. Ahmetov¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;³Kazan Federal University, Kazan, Russia**Abstract**

Background. Conducting molecular and genetic studies to investigate susceptibility to multifactorial and polygenic diseases, such as type 2 diabetes mellitus and pre-diabetic conditions, is of great importance for the development of personalized prevention programs and the choice of optimal treatment. Taking into account regional and ethnic features, the study of polymorphic markers of candidate genes for fat and carbohydrate metabolism has a great practical value.

Aim. To investigate associations of polymorphisms of the *FTO* rs9939609, *PPARG* rs180128, *PPARGC1A* rs8192678 genes with the risk of developing type 2 diabetes mellitus and pre-diabetic conditions in residents of the Republic of Tatarstan.

Material and methods. An observational single-stage single-center controlled study was conducted in patients with various disorders of carbohydrate metabolism: prediabetes (n=138) and a confirmed diagnosis of type 2 diabetes mellitus (n=134). Molecular genetic analysis of rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene, rs8192678 polymorphism of the *PPARGC1A* gene and rs1801282 polymorphism of the *PPARG* gene was performed using real-time polymerase chain reaction. The distribution of patient genotypes and alleles was compared with the Russian population. Statistical data processing included nonparametric correlation analysis using Pearson's coefficient, calculation of Student's and χ^2 tests, odds ratios, arithmetic mean values and their standard deviations using "GraphPad InStat" software.

Results. The A allele of the rs9939609 polymorphism of *FTO* gene increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus and early carbohydrate metabolism disorders (OR=2.73, p=0.00007 and OR=4.17; p=0.00002, respectively). The GG genotype of the rs180128 polymorphism of the *PPARG* gene is associated with the risk of type 2 diabetes mellitus (OR=2.77, p=0.02).

Conclusion. The expected association of the rs9939609 *FTO* polymorphic marker, which determines the development of insulin resistance, with the development of type 2 diabetes mellitus and the presence of early carbohydrate metabolism disorders was obtained.

Keywords: diabetes mellitus, prediabetes, DNA, polymorphism, *FTO*, *PPARG*, *PPARGC1A*.

For citation: Valeeva FV, Khasanova KB, Sozinova EA, Kiseleva TA, Valeeva EV, Egorova ES, Ahmetov II. Analysis of the association of *FTO*, *PPARG* and *PPARGC1A* gene polymorphisms with carbohydrate metabolism disorders. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):592–601. DOI: 10.17816/KMJ2022-592.

Актуальность

В последние десятилетия нарушения углеводного обмена и сахарный диабет 2-го типа (СД2) приобрели характер стремительно распространяющейся пандемии XXI века как в развитых, так и в развивающихся странах, что стало глобальной медицинской и социально-экономической проблемой. Всемирная организация здравоохранения в своём первом глобальном докладе о ситуации в области неинфекционных заболеваний от 2010 г. охарактеризовала данную проблему как одну из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI века наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, онкологическими заболеваниями и хронической обструктивной болезнью лёгких [1].

Распространённость сахарного диабета ежегодно увеличивается во всех странах мира,

включая и Российскую Федерацию, преимущественно за счёт СД2 [2, 3]. Согласно данным Международной диабетической ассоциации на 2019 г., численность больных сахарным диабетом в возрасте от 20 до 79 лет в мире достигла 463 млн человек. На долю СД2 приходится до 90% всех случаев заболевания. Общемировая распространённость нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) у людей того же возраста составляет 7,5%, что на 0,8% больше, чем в 2015 г. В соответствии с прогнозами экспертов, к 2045 г. это количество вырастет до 8,6%, что составит 548,4 млн человек [2, 4].

По результатам исследования NATION, распространённость предиабета среди взрослого населения Российской Федерации составляет 19,3%, что соответствует более чем 20 млн случаев. Были показаны ассоциации как предиа-

бетических состояний, так и СД2 с возрастом и повышением массы тела [5]. Исследование DECODE назвало НТГ значительным фактором риска макро- и микрососудистых осложнений и смерти от них [6].

В настоящее время существует масса доказательств того, что генетические факторы играют важную роль в развитии СД2 [7]. Представляется актуальным исследование ассоциаций полиморфных маркёров генов, участвующих в обмене углеводов и определяющих развитие предиабетических состояний и СД2. Не вызывает сомнений, что генетическая составляющая развития инсулинорезистентности складывается из взаимодействия аллелей целого ряда генетических маркёров [8]. Проведение молекулярно-генетических исследований для обнаружения предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям имеет существенное значение в вопросах разработки программ персонализированной профилактики и лечения.

До 2011 г. было идентифицировано около 40 связанных с сахарным диабетом генов [9–11]. На сегодняшний день описано уже более 700 генетических вариантов [12]. Однако неизвестно генетическое влияние на риск возникновения разных вариантов предиабета. К примеру, обнаружено, что 9 однонуклеотидных полиморфизмов, ранее ассоциированных с СД2, вызывают повышенный риск НТГ у женщин и людей с ожирением, в то время как у мужчин без ожирения такой взаимосвязи выявлено не было [13].

Другое исследование DELIGHT продемонстрировало, что всего 6 из 41 изученного полиморфизма генов, ассоциированных с СД2, также могут быть связаны с предиабетом [14]. Так, полиморфизмы генов *TCF7L2*, *FTO* и *PPARG* подобных взаимосвязей с НТГ не показали, а некоторые полиморфизмы генов (*NOTCH2* и др.) даже были связаны со сниженным риском заболевания [14]. X. Pei и соавт. в своём исследовании [15] предположили, что полиморфизмы гена *PPARGC1A* не связаны с нарушенной гликемией натощак или СД2. В исследовании, проведённом рядом авторов (Birgit-Christiane Zyriax et al.), взаимосвязи гена *FTO* и предиабета выявлено также не было [14]. В другом крупном популяционном исследовании показано, что в общей сложности 20 однонуклеотидных полиморфизмов были значимо ассоциированы с предиабетом [16].

Очевидно, что необходимы проспективные исследования, чтобы подтвердить эти выводы и продемонстрировать прогностическую ценность этих генетических вариантов для риска развития предиабета.

Полногеномные исследования ассоциации (GWAS) выявили генетическую гетерогенность сахарного диабета и обнаружили, что представители определённых этнических групп имеют более высокие шансы развития СД2 [17]. По этой причине не представляется корректным осуществлять прямую экстраполяцию накопленных результатов на другую выборку. Это обосновывает актуальность изучения ассоциаций этих полиморфных маркёров с нарушениями углеводного обмена у людей, проживающих в Республике Татарстан, несмотря на разнородность данного региона по этническому составу.

Цель

Изучить молекулярно-генетические ассоциации полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs180128 гена *PPARG*, rs8192678 гена *PPARGC1A* с развитием СД2 и предиабетических состояний у жителей Республики Татарстан.

Материал и методы исследования

Проведено одномоментное одноцентровое контролируемое исследование с участием пациентов с различными нарушениями углеводного обмена. Исследование выполняли с сентября 2016 г. по май 2018 г. на базе ГАУЗ «Городская поликлиника №18» г. Казани. Проведение молекулярно-генетических методов исследования происходило на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета. В работе приняли участие 272 пациента — жителя Республики Татарстан (79% женщин и 21% мужчин) в возрасте от 22 до 79 лет.

Из общего числа исследуемых было выделено две группы — пациенты с предиабетом ($n=138$) и пациенты с подтверждённым диагнозом СД2 ($n=134$) [18]. Группу пациентов с предиабетом составили пациенты с НТГ и нарушенной гликемией натощак.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с однократной гипергликемией в анамнезе и наличием, по крайней мере, одного из факторов риска СД2 (избыточная масса тела или ожирение по висцеральному типу, отягощённая наследственность по СД2, гестационный сахарный диабет и/или рождение крупного плода в анамнезе, предиабет в анамнезе) либо с подтверждённым диагнозом нарушенной гликемии натощак, НТГ или СД2 [18].

Критериями невключения в исследование были клиническая картина острой декомпенсации углеводного обмена, острые сердечно-сосудистые катастрофы в течение последнего месяца, алкогольная и/или наркотическая зави-

симось, наличие психических расстройств, беременность и лактационный период.

Всем пациентам с факторами риска и без подтверждённого ранее диагноза СД2 был проведён пероральный тест толерантности к глюкозе. Оценивали антропометрические показатели: рост, массу тела, индекс массы тела (индекс массы тела, индекс Кетле II), окружность бёдер и талии, на основании которых вычисляли соотношение окружность талии/окружность бёдер.

Биохимический анализ включал исследование уровня глюкозы в плазме крови, а также анализ уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Дальнейшие анализы проводили с помощью биохимического анализатора Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA), используя стандартные наборы реактивов производителя. Определение уровня инсулина, С-пептида, лептина осуществляли на анализаторе MagPix (Luminex Corporation, США) в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению к комплекту реагентов Human Diabetes (Cat. No. HDIAB-34K-PMX5).

Для генетического исследования использовали дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) из ранее выделенных лейкоцитов крови сорбентным методом с применением набора реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ИнтерЛабСервис, Россия). Молекулярно-генетический анализ по исследуемым локусам rs9939609 и rs8192678 генов *FTO* и *PPARGC1A* соответственно проводили с использованием аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, США) с помощью коммерческих наборов реагентов (Тестген, Россия). Генотипирование полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* осуществляли на амплификаторе Rotor-Gene Q5 Plex (Qiagen, Германия) с использованием наборов реагентов (Синтол, Россия). Распределение генотипов и аллелей пациентов в исследуемых группах сравнивали с условно здоровыми людьми российской популяции (контроль): n=1664 для полиморфизма rs9939609 гена *FTO*, n=1321 для полиморфизма rs1801282 гена *PPARG*, n=264 для полиморфизма rs8192678 гена *PPARGC1A*.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ GraphPad InStat, Microsoft Excel 2007, она включала методы описательной и сравнительной статистики. Анализ значимости различий в распределении

частот аллелей и генотипов исследуемых выборок и проверка соответствия равновесию Харди–Вайнберга осуществлены с использованием критерия χ^2 . При описании подчиняющихся нормальному распределению количественных данных рассчитывали средние арифметические значения (M) и их стандартные отклонения (SD). Для оценки достоверности различий между ними применяли критерий Стьюдента, для определения взаимосвязи количественных величин — непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Статистическую значимость результатов признавали при $p < 0,05$. Показатель «отношение шансов» (ОШ) служил для оценки относительного риска развития заболевания.

Организация и проведение данной работы осуществлены в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания №10 от 22 декабря 2015 г.).

Результаты

Для детальной характеристики пациентов и оценки значимости различий анализируемых выборок по антропометрическим данным и уровню показателей липидного и углеводного обмена было проведено сравнение средних значений по непарному t-тесту (табл. 1). Группа пациентов с СД2 была старше группы участников исследования с предиабетом, а также отличалась повышением уровня триглицеридов, С-пептида и инсулина, что указывает на развитие выраженной инсулинорезистентности. Кроме этого, у больных сахарным диабетом отмечают тенденцию к увеличению антропометрических показателей, повышению уровня атерогенных липопротеидов (ЛПНП). Чаше отягощённая по нарушениям углеводного обмена наследственность встречалась у больных с манифестным СД2 ($p=0,086$).

Изучение частот генотипов показало, что для всех исследуемых генетических маркёров распределение генотипов в контрольных группах и выборках больных соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Анализ ассоциации полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs1801282 гена *PPARG*, rs8192678 гена *PPARGC1A* с риском развития СД2 и предиабета продемонстрирован

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Параметры	Предиабет (n=138)	СД2 (n=134)	p
Возраст, годы	54,44±14,9	58,62±9,7	0,008
Отягощённый семейный анамнез по СД2	0,33±0,5	0,47±0,5	0,086
Индекс массы тела, кг/м ²	31,42±5,6	32,38±4,9	0,145
Окружность талии, см	103,83±12,8	106,73±12,1	0,093
Окружность бёдер, см	112,71±11,6	113,76±10,5	0,496
Окружность талии/окружность бёдер	0,92±0,07	0,94±0,06	0,054
Триглицериды, ммоль/л	1,49±0,8	2,08±1,0	0,000025
Общий холестерин, ммоль/л	6,19±1,9	6,07±1,4	0,607
ЛПВП, ммоль/л	1,77±0,6	1,92±0,8	0,129
ЛПНП, ммоль/л	2,91±1,0	3,20±1,0	0,063
С-пептид, пг/мл	850,96±536,1	1146,49±503,2	0,005
Инсулин, пг/мл	367,51±220,4	504,38±250,1	0,003
Лептин, пг/мл	11260,46±9569,4	12217±9444,8	0,609

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

в табл. 2. Частота генотипа АА полиморфизма rs9939609 гена *FTO* в группе СД2 отличалась от контрольной выборки: 30,1% против 14,5%; $p=0,00008$. Риск развития СД2 при оценке доминантной модели наследования увеличивается у носителей аллеля А (ОШ=2,73, $p=0,00007$).

При изучении распределения частоты генотипа GG полиморфизма rs180128 гена *PPARG* была отмечена статистически значимая разница: 6,8% в группе СД2 против 2,6% контрольной группы ($p=0,02$). Анализ рецессивной модели наследования показал, что носительство генотипа GG полиморфизма rs180128 гена *PPARG* в 2,7 раза повышает риск развития СД2 по сравнению с носительством аллеля С ($p=0,006$). Аллель С в свою очередь оказывает протективное действие в отношении развития СД2.

Распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs8192678 гена *PPARGC1A* в исследуемых и контрольной группах не различались, что свидетельствует об отсутствии ассоциации данного генетического варианта с развитием СД2 в изученной нами выборке.

Генотип АА полиморфизма rs9939609 гена *FTO* чаще встречался в группе предиабета относительно контрольной группы — 42,1% против 14,5% (ОШ=4,31; $p=0,000003$). При рассмотрении доминантной модели наследования носительство аллеля А увеличивает риск развития предиабета (ОШ=4,17; $p=0,00002$). Таким образом, наличие аллеля Т, особенно у гомозигот ТТ, полиморфизма rs9939609 гена *FTO* снижает вероятность развития предиабета.

При оценке распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов rs180128 гена *PPARG*

и rs8192678 гена *PPARGC1A* статистически значимых ассоциаций с развитием предиабетических состояний не оказалось ($p>0,05$).

Сравнение биохимических и гормональных параметров в зависимости от результатов генотипирования представлено в табл. 3. Пациенты с генотипом GG полиморфизма rs180128 гена *PPARG* в группе предиабета имели более высокие уровни ЛПНП ($p=0,0374$). Сравнительный анализ других изучаемых полиморфизмов с лабораторными показателями статистически значимых ассоциаций не показал ($p>0,05$).

Обсуждение

Появление GWAS, в которых возможно одномоментное генотипирование сотен тысяч однонуклеотидных полиморфизмов, позволило выявить гены, связанные с развитием различных нарушений углеводного обмена и СД2 в частности [19]. Один из генов, ассоциированных с избыточной массой тела, — ген *FTO*, связанный с жировой массой и ожирением. Он расположен на длинном плече 16-й хромосомы (16q12.2) и кодирует фермент FTO, вовлечённый в энергетический обмен и метаболизм клеток организма. Несмотря на то обстоятельство, что в последнее время количество исследований, посвящённых ассоциации гена *FTO* с нарушениями жирового и углеводного обменов, значительно увеличилось, каким образом реализуется эта взаимосвязь в российской популяции — до конца не изучено.

Распространённость аллеля А достаточно высокая, он встречается приблизительно у 41% представителей европейской популяции [20]. Данная цифра практически совпадает с резуль-

Таблица 2. Ассоциация полиморфизмов rs9939609 гена *FTO*, rs180128 гена *PPARG*, rs8192678 гена *PPARGC1A* с развитием сахарного диабета 2-го типа (СД2) и предиабетическими состояниями

Полиморфизмы генов		СД2*, n/% (n=134)	Предиабет**, n/% (n=138)	Группа контроля, n/%	ОШ (95% ДИ)*	χ^2 *	p*	ОШ (95% ДИ)**	χ^2 **	p**
<i>FTO</i> rs9939609	T	120/45,1	96/36,1	1979/63,3	0,48 (0,37–0,61)	34,24	0,00001	0,33 (0,25–0,43)	76,21	0,00004
	A	146/54,9	170/63,9	1149/36,7	2,10 (1,63–2,70)			3,05 (2,35–3,96)		
	TT	27/20,3	19/14,3	641/41,0	0,37 (0,24–0,57)	33,11	0,00008	0,24 (0,15–0,39)	78,91	0,000003
	TA	66/49,6	58/43,6	697/44,6	1,23 (0,86–1,75)			0,96 (0,67–1,37)		
	AA	40/30,1	56/42,1	226/14,5	2,55 (1,71–3,79)			4,31 (2,97–6,25)		
<i>PPARG</i> rs180128	C	216/81,8	235/85,8	2225/84,2	0,84 (0,61–1,17)	1,03	0,33	1,13 (0,79–1,61)	0,45	0,54
	G	48/18,2	39/14,2	417/15,8	1,19 (0,85–1,65)			0,89 (0,62–1,26)		
	CC	93/70,5	102/74,5	938/71,0	0,97 (0,66–1,44)	7,94	0,02	1,19 (0,80–1,78)	0,95	0,62
	CG	30/22,7	31/22,6	349/26,4	0,82 (0,54–1,25)			0,81 (0,54–1,24)		
	GG	9/6,8	4/2,9	34/2,6	2,77 (1,30–5,91)			1,14 (0,40–3,26)		
<i>PPARGC1A</i> rs8192678	C	193/73,7	202/74,3	377/71,4	1,12 (0,80–1,56)	0,45	0,56	1,16 (0,83–1,61)	0,74	0,41
	T	69/26,3	70/25,7	151/28,6	0,89 (0,64–1,25)			0,87 (0,62–1,20)		
	CC	74/56,5	77/56,6	139/52,7	1,17 (0,77–1,78)	0,52	0,77	1,17 (0,77–1,78)	0,68	0,71
	CT	45/34,3	48/35,3	99/37,5	0,87 (0,56–1,35)			0,91 (0,59–1,40)		
	TT	12/9,2	11/8,1	26/9,8	0,92 (0,45–1,89)			0,81 (0,39–1,68)		

Примечание: ОШ (95% ДИ) — отношение шансов с границами 95% доверительного интервала; *сравнительный анализ частот аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с СД2 и группы контроля; **сравнительный анализ частот аллелей и генотипов изучаемых генов у пациентов с предиабетом и группы контроля.

татами, полученными другими российскими исследователями, изучавшими частоту аллеля А в Свердловской и Московской областях и других городах России [21, 22].

В нашей работе методом случай-контроль проведён анализ ассоциации полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с нарушениями углеводного обмена. В результате распространённость мутантного аллеля А у больных СД2 составляет 54,9%, что сопоставимо с ранее опубликованными данными на различных выборках изученных стран.

В нашем исследовании была показана ассоциация полиморфизма гена *FTO* с развитием СД2 и ранних нарушений углеводного обмена, что согласуется с большим количеством работ зарубежных и отечественных авторов. Рабо-

та учёных из Объединённых Арабских Эмиратов обнаружила подобную связь полиморфизма rs9939609 гена *FTO* с НТГ и нарушением гликемии натощак среди их популяции [23].

В целом восприимчивость к СД2 может быть опосредована влиянием на индекс массы тела [24, 25], что с некоторой вероятностью актуально и для нашей работы. Однако нельзя делать точных заключений, учитывая, что нашу выборку составляли люди с избыточной массой тела и ожирением.

Ген *PPARG*, кодирующий γ -рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), расположен на коротком плече 3-й хромосомы (3p25). Продукт гена играет ключевую роль в дифференцировке адипоцитов

Таблица 3. Лабораторные показатели при различных генотипах полиморфных маркёров rs9939609 гена *FTO*, rs180128 гена *PPARG*, rs192678 гена *PPARGC1A*

Параметры	Группа	<i>PPARG</i> (n=269)			<i>PPARGC1A</i> (n=267)			<i>FTO</i> (n=266)		
		CC (n=195)	CG (n=61)	GG (n=13)	CC (n=151)	CT (n=93)	TT (n=23)	TT (n=46)	TA (n=124)	AA (n=96)
Триглицериды, ммоль/л	СД2	2,3±0,1	1,7±0,1	1,8±0,3	2,1±0,2	2,1±0,2	2,0±0,1	2,2±0,3	2,2±0,2	1,9±0,1
	Предиабет	1,6±0,1	1,3±0,1	1,3±0,5	1,4±0,1	1,45±0,1	2,0±0,2	1,4±0,2	1,6±0,1	1,4±0,1
Общий холестерин, ммоль/л	СД2	6,2±0,2	5,8±0,3	6,3±0,4	6,1±0,2	5,9±0,2	6,4±0,7	6,9±0,4	6,0±0,2	5,7±0,2
	Предиабет	6,3±0,2	5,9±0,4	5,7±0,1	6,3±0,3	5,9±0,3	6,4±0,5	5,7±0,4	6,6±0,4	5,9±0,3
ЛПВП, ммоль/л	СД2	1,9±0,1	1,9±0,2	1,89±0,2	1,9±0,1	2,0±0,2	1,9±0,2	2,1±0,3	1,9±0,1	1,8±0,1
	Предиабет	1,8±0,1	1,6±0,1	1,7±0,4	1,8±0,1	1,7±0,1	1,8±0,1	1,7±0,1	1,9±0,1	1,7±0,1
ЛПНП, ммоль/л	СД2	3,3±0,2	3,1±0,2	3,1±0,3	3,3±0,2	3,0±0,2	3,3±0,5	3,7±0,4	3,1±0,2	3,2±0,2
	Предиабет	3,0±0,1	2,5±0,2	3,7±0,3	3,0±0,1	2,6±0,1	3,4±0,3	3,0±0,2	3,0±0,1	2,8±0,2
С-пептид, пг/мл	СД2	1150±105	1121±207	1206±163	1200±125	1222±135	694±173	1042±181	1130±109	1227±194
	Предиабет	832±51	931±125	626±261	832±62	830±87	1068±167	928±119	910±76	774±78
Инсулин, пг/мл	СД2	537±56	447±76	348±36	510±70	534±60	393±48	500±106	467±64	562±76
	Предиабет	354±23	419±46	280±111	371±27	364±38	360±58	377±51	354±28	381±38
Лептин, пг/мл	СД2	14501±2106	7100±1706	6407±4965	11643±2682	13697±2277	10731±1898	10500±1607	11875±2679	13652±3035
	Предиабет	10468±954	13322±1995	14386±5853	10768±1110	11221±1452	14787±3711	8561±1498	11728±1352	12049±1475

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

и экспрессии генов, вовлечённых в адипогенез, углеводный и жировой обмен, сигнальный путь инсулина [26].

Литературные данные в отношении полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* и его связи с нарушениями углеводного обмена довольно противоречивы и неоднозначны. Опубликованные к настоящему времени результаты исследований ассоциации rs1801282 гена *PPARG* демонстрируют либо связь с риском развития СД2, либо протективный эффект, либо отсутствие связи [11].

Распространённость аллеля С в разных популяциях довольно высока и варьирует в пределах 79–99% [27]. Бондарь и соавт. [28] провели сравнительный анализ, оценивающий распределение частот аллелей и генотипов гена *PPARG* в различных популяциях без нарушений углеводного обмена. Авторы показали, что практически для всех исследованных популяций также характерно преобладание генотипа СС. Для жителей Новосибирской области без нарушений углеводного обмена распределения частот аллелей и генотипов гена *PPARG* соответствовало европейской популяции.

Как известно, диабетогенное воздействие варианта *PPARG* rs1801282 опосредовано повышенной транскрипционной активностью *PPAR-γ2*, что приводит к повышенной экспрессии специфических для адипоцитов генов, участвующих в накоплении липидов и дифференцировке адипоцитов. В конечном итоге увеличение массы жировой ткани приводит к снижению чувствительности к инсулину [26].

В настоящем исследовании, проведённом на российской популяции жителей Татарстана, мы получили противоречивые результаты: генотип GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* чаще всего встречался в группе пациентов с СД2, что подтверждается небольшим рядом исследований на популяциях Испании и Индии [29, 30]. Возможно, что данная ассоциация редкой частоты генотипа GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* в группе СД2 получена в связи с малым количеством исследуемых пациентов Республики Татарстан [31].

В отношении влияния на развитие предиабетических состояний значимой ассоциации rs1801282 гена *PPARG* с ними не оказалось, что согласуется с результатами, полученными в немецком исследовании DELIGHT [14].

Ген *PPARGC1A*, кодирующий белок-коактиватор 1_{α} -рецептора активатора пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), локализуется на 4-й хромосоме (4p15.1) и высту-

пает в качестве регулятора метаболизма адипоцитов, скелетных мышц и печени. Не совсем ясно, каков точный механизм влияния полиморфизма rs8192678 гена *PPARGC1A*, но есть предположение, что он может влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину [32]. Ряд крупных метаанализов показал связь данного полиморфизма с развитием СД2 в общей популяции. Однако при детальном анализе подгрупп в некоторых этнических группах этой ассоциации уже не выявлено [33], что согласуется с нашими результатами для жителей Республики Татарстан.

В настоящем исследовании мы обнаружили, что люди с генотипом GG полиморфизма rs180128 гена *PPARG* в группе предиабета имели более высокие значения ЛПНП. Хотя некоторые европейские популяционные исследования показали, что люди с генотипом GG гена *PPARG*, наоборот, имели более высокие уровни ЛПВП и более низкие уровни триглицеридов [26], результаты французского исследования согласуются с нашими [34]. Отсутствие ассоциации генотипа GG с ЛПВП и триглицеридами в нашем исследовании можно объяснить низкой частотой генотипа GG (2,9%), наблюдаемой в нашей выборке пациентов, а также влиянием других факторов, таких как этническая принадлежность и особенности питания. В настоящее время исследуемая популяция относительно небольшая, поэтому результат может иметь низкую статистическую мощность. Необходимы дальнейшие исследования полиморфизма rs180128 гена *PPARG* на большем количестве испытуемых.

В целом развитие СД2 во многом зависит от воздействия факторов окружающей среды, возможно, и в большей степени, чем от генетической детерминированности [35]. Наличие генетического риска не всегда гарантирует развитие СД2, так же как и его отсутствие не защищает от заболевания.

Выводы

1. Аллель А и генотип АА полиморфизма rs9939609 гена *FTO* показали значимую ассоциацию с сахарным диабетом 2-го типа и предиабетическими состояниями у жителей Республики Татарстан.

2. Генотип GG полиморфизма rs1801282 гена *PPARG* ассоциирован с риском развития сахарного диабета 2-го типа у жителей Республики Татарстан.

3. Ассоциаций полиморфизма rs8192678 гена *PPARGC1A* с развитием нарушений углеводного обмена выявлено не было.

Участие авторов. К.Б.Х. и Е.А.С. — обзор литературы и проведение исследования; Е.А.С., Е.В.В., К.Б.Х., Т.А.К. и Э.С.Е. — сбор, анализ результатов, написание текста; Ф.В.В. и И.И.А. — руководство работой, формулировка концепции и дизайна исследования, редактирование окончательного варианта рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу ЦНИЛ Казанского ГМУ за содействие в выполнении работы, помощь в организации лабораторной части исследования, ценные советы в вопросах проведения экспериментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization (WHO). *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. https://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf (access date: 01.08.2021).
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 9th ed*. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf (access date: 01.08.2021).
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM8664.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. *Сахарный диабет*. 2019;22(2S):4–61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV. Atlas of diabetes register in Russian Federation. Status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2S):4–61. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM12208.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространённость сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM2004116-17.
6. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. The DECODE study group. *Lancet*. 1999; 354(9179):617–621. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)12131-1.
7. Park KS. The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35(1):12–22. DOI: 10.4093/dmj.2011.35.1.12.
8. Ingelsson E, McCarthy MI. Human genetics of obesity and type 2 diabetes mellitus: Past, present, and future. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(6):e002090. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002090.
9. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(6):679–692. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02454.x.

10. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339–2350. DOI: 10.1056/NEJMr0906948.
11. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114–123. DOI: 10.4239/wjd.v4.i4.114.
12. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, Miller DR, Zhou J, Tcheandjieu C, Huffman JE, Assimes TL, Lorenz K, Zhu X, Hilliard AT, Judy RL, Huang J, Lee KM, Klarin D, Pyarajan S, Danesh J, Melander O, Rasheed A, Mallick NH, Hameed S, Qureshi IH, Afzal MN, Malik U, Jalal A, Abbas S, Sheng X, Gao L, Kaestner KH, Susztak K, Sun YV, DuVall SL, Cho K, Lee JS, Gaziano JM, Phillips LS, Meigs JB, Reaven PD, Wilson PW, Edwards TL, Rader DJ, Damrauer SM, O'Donnell CJ, Tsao PS; HPAP Consortium; Regeneron Genetics Center; VA Million Veteran Program; Chang KM, Voight BF, Saleheen D. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet*. 2020;52(7):680–691. DOI: 10.1038/s41588-020-0637-y.
13. Linder K, Wagner R, Hatzigelaki E, Ketterer C, Heni M, Machicao F, Stefan N, Staiger H, Häring HU, Fritsche A. Allele summation of diabetes risk genes predicts impaired glucose tolerance in female and obese individuals. *PLoS One*. 2012;7(6):e38224. DOI: 10.1371/journal.pone.0038224.
14. Zyriax BC, Salazar R, Hoepfner W, Vettorazzi E, Herder C, Windler E. The association of genetic markers for type 2 diabetes with prediabetic status — cross-sectional data of a diabetes prevention trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e75807. DOI: 10.1371/journal.pone.0075807.
15. Pei X, Liu L, Cai J, Wei W, Shen Y, Wang Y, Chen Y, Sun P, Imam MU, Ping Z, Fu X. Haplotype-based interaction of the PPARGC1A and UCP1 genes is associated with impaired fasting glucose or type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(23):e6941. DOI: 10.1097/D.00000000000006941.
16. Choi JW, Moon S, Jang EJ, Lee CH, Park JS. Association of prediabetes-associated single nucleotide polymorphisms with microalbuminuria. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171367. DOI: 10.1371/journal.pone.0171367.
17. Fazli GS, Moineddin R, Bierman AS, Booth GL. Ethnic variation in the conversion of prediabetes to diabetes among immigrant populations relative to Canadian-born residents: a population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e000907. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000907.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(S1):1–221. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, editors. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(S1): 1–221. (In Russ.)] DOI: 10.14341/DM12802.
19. Wheeler E, Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes. *Brief Funct Genomics*. 2011;10(2):52–60. DOI: 10.1093/bfgp/eln008.
20. Hunt SE, McLaren W, Gil L, Thormann A, Schuilenburg H, Sheppard D, Parton A, Armean IM, Trevanion SJ, Flicek P, Cunningham F. Ensembl variation resources. *Databse*. 2018;2018:bay119. DOI: 10.1093/database/bay119.
21. Батулин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Анохина О.В., Тутельян В.А. Изучение полиморфизма rs 9939609 гена FTO у населения Свердловской области. *Вопросы питания*. 2012;81(5):28–32. [Baturin AK, Sorokina EYu, Pogozheva AV, Anokhina OV, Tutelyan VA. The study of FTO rs9939609-gene polymorphism in the Sverdlovsk region. *Problems of nutrition*. 2012;81(5):28–32. (In Russ.)] EDN: PJQZHN.
22. Хромова Н.В., Ротарь О.П., Ерина А.М., Шавшин Д.А., Алексеева Н.П., Костарева А.А., Конради А.О., Шляхто Е.В. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(4):311–319. [Khromova NV, Rotar OP, Erina AM, Shavshin DA, Alexeeva NP, Kostareva AA, Konradi AO, Shlyakhto EV. Association of rs9939609 FTO gene polymorphism with metabolic syndrome and its components in Russian population. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2013;19(4):312–319. (In Russ.)] DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319.
23. Saber-Ayad M, Manzoor S, El-Serafi A, Mahmoud I, Hammoudeh S, Rani A, Abusnana S, Sulaiman N. The FTO rs9939609 “A” allele is associated with impaired fasting glucose and insulin resistance in Emirati population. *Gene*. 2018;681:93–98. DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.053.
24. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. Heterogeneity in meta-analyses of genome-wide association investigations. *PLoS One*. 2007;2(9):e841. DOI: 10.1371/journal.pone.0000841.
25. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889–894. DOI: 10.1126/science.1141634.
26. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J. A Pro12Ala substitution in PPARγ2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20(3):284–287. DOI: 10.1038/3099.
27. Кайдашев И.П., Расин А.М., Шлыкова О.А., Горбась И.М., Смирнова И.П., Петрушов А.В., Расин М.С. Частота Про 12Ала полиморфизма гена PPARγ2 в украинской популяции и его возможная связь с развитием метаболического синдрома. *Цитология и генетика*. 2007;41(5):43–47. [Kaydashev IP, Rasin AM, Shlykova OA, Gorbash IM, Smirnova IP, Petrushov AV, Rasin MS. Frequency of the Pro12Ala gene polymorphism PPARγ2 in ukrainian population and its possible role in metabolic syndrome development. *Cytology and Genetics*. 2007;41(5):298–302.] DOI: 10.3103/0095452707050076.
28. Бондарь И.А., Филипенко М.Л., Шабельникова О.Ю., Соколова Е.А. Ассоциация полиморфного маркера RS1801282 гена PPARG PRO12ALA с сахарным диабетом 2-го типа в Новосибирской области и других популяциях. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2014;29(2):75–78. [Bondar IA, Filipenko ML, Shabelnikova OY, Sokolova EA. Association between gene PPARG RS1801282 PRO12ALA and type 2 diabetes in Novosibirsk region and other populations. *The Siberian Medical Journal*. 2014;29(2):75–78. (In Russ.)] DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-2-75-78.
29. González-Sánchez JL, Serrano Ríos M, Fernández Pérez C, Laakso M, Martínez Larrad MT. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(4):495–501. DOI: 10.1530/eje.0.1470495.
30. Bhatt SP, Misra A, Sharma M, Luthra K, Guleria R, Pandey RM, Vikram NK. Ala/Ala genotype of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-γ₂ gene is associated with obesity and insulin resistance in Asian Indians. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(9):828–834. DOI: 10.1089/dia.2011.0277.
31. Низамутдинов И.И., Коростин Д.О., Ильинский В.В., Ракитко А.С. Критерии отбора генетических маркеров для анализа предрасположенности к многофак-

торным фенотипическим особенностям. *Вестник РГМУ*. 2016;(6):25–32. [Nizamutdinov II, Korostin DO, Ilinsky VV, Rakitko AS. Criteria for the selection of genetic markers in the assessment of predisposition to multifactorial traits. *Vestnik RGMU*. 2016;(6):25–32. (In Russ.)] DOI: 10.24075/brsmu.2016-06-05.

32. Soyal S, Krempler F, Oberkofler H, Patsch W. PGC-1alpha: a potent transcriptional cofactor involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(7):1477–1488. DOI: 10.1007/s00125-006-0268-6.

33. Yang Y, Mo X, Chen S, Lu X, Gu D. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PPARGC1A) gene polymorphisms and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:177–184. DOI: 10.1002/dmrr.1158.

34. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Auwerx J, Deeb SS, Amouyel P. Impact of the peroxisome proliferator activated receptor gamma2 Prol2Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(2):195–199. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801112.

35. *Глобальный доклад по диабету*. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf> (дата обращения: 14.06.2021). [*Global'nyy doklad po diabētu*. Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdavoohraneniya; 2018. (Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2018.) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275388/9789244565254-rus.pdf> (access date: 14.06.2021). (In Russ.)]

Сведения об авторах

Валеева Фарида Вадутовна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; главный эндокринолог Приволжского ФО; val_farida@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Хасанова Камиля Булатовна, ассистент, каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-487X>

Созинова Елизавета Алексеевна, врач клинической лабораторной диагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, Россия; sozinova.liza@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7010-8688>

Киселева Татьяна Александровна, канд. мед. наук, доц., каф. эндокринологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; tattiana@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Валеева Елена Валерьевна, м.н.с., отдел молекулярной генетики, центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; ассистент, каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, Казанский Федеральный (Приволжский) университет, г. Казань, Россия; vevaleeva@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Егорова Эмилия Сергеевна, м.н.с., отдел молекулярной генетики, центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; jastspring@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6210-4660>

Ахметов Ильдус Ильясович, докт. мед. наук, с.н.с., отдел молекулярной генетики, центральная научно-исследовательская лаборатория, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; genoterra@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6335-4020>

Author details

Farida V. Valeeva, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; chief endocrinologist of the Volga Federal District; val_farida@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

Kamilya B. Khasanova, M.D., Assistant, Depart. of Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; kamilya_khasanova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-487X>

Elizaveta A. Sozinova, M.D., doctor of clinical laboratory diagnostics, Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; sozinova.liza@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7010-8688>

Tatyana A. Kiseleva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; tattiana@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

Elena V. Valeeva, PhD-fellow, junior research assistant, Depart. of molecular genetics, central research laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; assistant, Depart. of biochemistry, biotechnology and pharmacology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; vevaleeva@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>

Emiliya S. Egorova, PhD-fellow, junior research assistant, Depart. of molecular genetics, central research laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; jastspring@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6210-4660>

Ildus I. Ahmetov, M.D., D. Sci. (Med.), senior researcher, Depart. of molecular genetics, central research laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; genoterra@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6335-4020>

Варианты аномалий строения виллизиева круга у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в различных сосудистых бассейнах

С.К. Перминова^{1*}, А.А. Якупова²

¹Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Актуальность. Частота и тяжесть острого нарушения мозгового кровообращения имеют зависимость от вариантов аномалии строения виллизиева круга.

Цель. Выявить частоту и варианты аномалии виллизиева круга у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения с оценкой тяжести неврологических нарушений по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS).

Материал и методы исследования. В исследование по анализу существующей практики вошли 47 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в условиях аномалии виллизиева круга: 21 мужчина и 26 женщин, средний возраст 67,08±16,03 года. Всем пациентам выполнены магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография головного мозга, неврологический осмотр с применением NIHSS.

Результаты. Пациенты с отсутствием одной задней соединительной артерии имели значимую тяжесть инсульта по NIHSS: 9,429±5,840 балла (неврологические нарушения средней степени), $p=0,016$. Результаты у пациентов с отсутствием обеих задних соединительных артерий составили 5,667±4,410 балла ($p=0,939$), у пациентов с задней трифуркацией — 5,200±6,058 балла ($p=0,864$), группа с аномалией в виде отсутствия всех соединительных артерий имела по NIHSS 4,000±2,828 балла (неврологические нарушения лёгкой степени), $p=0,602$. Группа пациентов с передней трифуркацией показала наименьшие результаты: 3,500±2,121 балла ($p=0,492$). Нарушения кровообращения в вертебробазилярном бассейне значимо чаще встречаются при патологии виллизиева круга, состоящей в трифуркации, по сравнению с группой пациентов с отсутствием не менее одной соединительной артерии ($p=0,037$).

Вывод. Пациенты с инсультом и отсутствием одной задней соединительной артерии имели неврологические нарушения средней степени тяжести по NIHSS с локализацией катастрофы преимущественно в бассейне левой средней мозговой артерии; у пациентов с отсутствием обеих задних соединительных артерий неврологические нарушения были лёгкой степени тяжести; пациенты с инсультом в вертебробазилярном бассейне имели чаще аномалию виллизиева круга в виде трифуркации.

Ключевые слова: виллизиев круг, аномалия строения, нарушение кровоснабжения.

Для цитирования: Перминова С.К., Якупова А.А. Варианты аномалий строения виллизиева круга у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в различных сосудистых бассейнах. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):602–607. DOI: 10.17816/KMJ2022-602.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-602

Variants of anomalies in the structure of the Willis circle in patients with acute cerebrovascular accident in various vascular beds

S.K. Perminova^{1*}, A.A. Yakupova²

¹City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

*Для переписки: svetaperminova@yandex.ru
Поступила 16.12.2021; принята в печать 11.03.2022;
опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: svetaperminova@yandex.ru
Submitted 16.12.2021; accepted 11.03.2022;
published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Background. The frequency and severity of acute cerebrovascular accident depend on the variants of the anomaly in the structure of the Willis circle.

Aim. To identify the frequency and variants of the Willis circle anomaly in patients with acute cerebrovascular accident with an assessment of the severity of neurological disorders according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Material and methods. The study included 47 patients with acute cerebrovascular accident in conditions of the Willis circle anomaly: 21 male and 26 female, mean age was 67.08 ± 16.03 years. All patients underwent magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography of the brain, neurological examination using NIHSS.

Results. Patients with the absence of one posterior communicating artery had a significant stroke severity according to the NIHSS: 9.429 ± 5.840 points (moderate neurological disorders), $p=0.016$. The results in patients with the absence of both posterior communicating arteries were 5.667 ± 4.410 ($p=0.939$), in patients with posterior trifurcation 5.200 ± 6.058 ($p=0.864$), the group with an anomaly in the form of the absence of all communicating arteries had 4.000 ± 2.828 points (mild neurological disorders), $p=0.602$. The group of patients with anterior trifurcation showed the lowest results: 3.500 ± 2.121 points ($p=0.492$). Circulatory disorders in the posterior circulation system were significantly more common in the pathologies of the Willis circle consisting of trifurcation, and less common in other pathologies of the Willis circle, consisting in trifurcation, compared with the group of patients with the absence of at least one communicating artery ($p=0.037$).

Conclusion. Patients with stroke and the absence of one posterior communicating artery had neurological disorders of moderate severity according to the NIHSS, with the localization of the catastrophe mainly in the left middle cerebral artery circulation; in patients with the absence of both posterior communicating arteries, neurological disorders were of mild severity; patients with stroke in the posterior circulation system more often had an anomaly of the Willis circle in the form of a trifurcation.

Keywords: Willis circle, structural anomaly, circulatory disorders.

For citation: Perminova SK, Yakupova AA. Variants of anomalies in the structure of the Willis circle in patients with acute cerebrovascular accident in various vascular beds. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):602–607. DOI: 10.17816/KMJ2022-602.

Актуальность

В настоящее время сосудистые заболевания головного мозга бывают одной из частых причин поражения центральной нервной системы, оставаясь одной из ведущих проблем нейрохирургии и невропатологии [1].

Артериальный круг большого мозга, иначе называемый виллизиевым кругом, представляет собой непрерывное многостороннее артериальное образование, соединяющее все источники кровоснабжения головного мозга (внутренние сонные и базилярную артерию) в сосудистое кольцо [2–5]. Впервые на анатомию крупных артерий базальной области головного мозга обратил внимание Томас Уиллис (Thomas Willis) в 1662 г., и вскоре, через 2 года, опубликовал свой научный труд «Анатомия головного мозга с добавлением к ней описания и функции нервов», где был описан артериальный круг [6, 7].

Форму самого артериального круга как геометрической фигуры авторы описывают по-разному: шестиугольник, семиугольник, восьмиугольник, девятиугольник, десятиугольник, в большинстве случаев склоняясь к определению формы как многоугольника. По мнению большинства авторов, составными частями артериального круга мозга являются передняя

и две задние соединительные артерии, предкоммуникационные части обеих передних и задних мозговых артерий, участок внутренней сонной артерии от места отхождения задней соединительной артерии до деления на переднюю и среднюю мозговые артерии [8, 9].

Как правило, от особенностей строения сосудов артериального круга мозга зависит распределение крови по самим сосудам. Ещё Angelo Mosso в 1881 г. говорил о том, что ведущий признак функциональной состоятельности артериального круга большого мозга как сосудистого анастомоза — степень его замкнутости; это находит подтверждение и в других исследованиях [10]. В научной литературе артериальный круг большого мозга рассматривают как основной внутричерепной анастомоз, своего рода «предуготованный» путь коллатерального кровообращения, через который при необходимости осуществляется перераспределение крови по сосудам, и в конечном итоге восстанавливается кровоснабжение.

Атипичное строение виллизиева круга часто встречается при хронических нарушениях мозгового кровообращения и острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) [11]. Статистические данные свидетельствуют о более

высокой частоте инфарктов мозга у людей с различными вариантами анатомии виллизиева круга по сравнению с вариантами, при которых артериальный круг замкнут, имеет симметричное строение без гипоплазии отдельных сосудов [12, 13]. Разобщение виллизиева круга, наряду с окклюзиями приносящих сосудов, считают важным патогенетическим фактором ишемического инсульта. Аномалии строения виллизиева круга могут быть не только врождёнными, но и приобретёнными в результате его перестройки при патологии магистральных артерий головы.

Цель

Выявить частоту и варианты аномалии виллизиева круга у пациентов с ОНМК с оценкой тяжести неврологических нарушений по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS — от англ. National Institutes of Health Stroke Scale).

Материал и методы исследования

В исследование по анализу существующей практики вошли 47 пациентов с ОНМК в условиях аномалии виллизиева круга: 21 мужчина и 26 женщин, средний возраст $67,08 \pm 16,03$ года. Всем пациентам были проведены магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография головного мозга, неврологический осмотр с применением шкалы NIHSS.

В анализируемой группе пациентов с ОНМК 42 пациента имели ишемический инсульт, 5 пациентов — транзиторную ишемическую атаку.

У всех пациентов была аномалия строения виллизиева круга, подтверждённая данными магнитно-резонансной ангиографии головного мозга: отсутствие одной или обеих задних соединительных артерий (ЗСА), отсутствие всех соединительных артерий, передняя или задняя трифуркация.

Чтобы оценить степень тяжести неврологических симптомов в остром периоде ишемического инсульта по данным NIHSS, каждую исследуемую группу сравнивали с контрастной группой (группой, объединяющей все группы, кроме исследуемой).

Принимая во внимание данные исследования, все пациенты с патологией виллизиева круга были разделены на группы в зависимости от локализации нарушения кровообращения в головном мозге:

- в вертебробазилярном бассейне (ВББ);
- в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА);

– в бассейне правой средней мозговой артерии (ПСМА);

- в бассейне правой задней мозговой артерии;
- в бассейне внутренней сонной артерии.

С целью сравнения сосудистых бассейнов было проведено разделение всех типов патологии на две контрастные группы: группу отсутствия не менее одной соединительной артерии и группу наличия трифуркации для оценки нарушения кровообращения.

Статистическая обработка проведена с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями для оценки динамики каждого из измеренных параметров по выборке в целом и однородности динамики каждого из параметров в исследуемых подгруппах. Для оценки динамики показателей внутри каждой из исследуемых подгрупп применяли апостериорный критерий Фишера. Для контрастных сравнений по каждому из измеренных показателей использовали критерий линейных контрастов Шеффе.

Результаты

Мы выявили наиболее часто встречающиеся аномалии виллизиева круга у пациентов с ОНМК (табл. 1).

Пациенты с отсутствием одной ЗСА по данным NIHSS имели неврологические нарушения средней степени тяжести ($p=0,016$). Пациенты с отсутствием обеих ЗСА ($p=0,939$), группа пациентов с задней трифуркацией ($p=0,864$), с передней трифуркацией ($p=0,492$) и пациенты с отсутствием всех соединительных артерий ($p=0,602$) имели неврологические нарушения лёгкой степени тяжести и соответственно благоприятный прогноз на восстановление.

В исследовании проведено сопоставление подгрупп с аномалией строения виллизиева круга по локализации нарушения мозгового кровообращения, данные представлены в табл. 2.

При анализе распределения бассейнов с нарушением кровообращения в исследуемых подгруппах с учётом всех малочастотных случаев выявлено, что наибольшее количество пациентов — с нарушением кровоснабжения в бассейне ЛСМА (42,55% пациентов) и ВББ (29,79% пациентов).

Сравнительное исследование нарушения кровоснабжения в ВББ по отношению к остальным бассейнам представлено в табл. 3.

Разделение всех типов патологии на две контрастные группы (отсутствие не менее одной соединительной артерии и трифуркация), а всех бассейнов — на два типа (ВББ и остальные

Таблица 1. Сравнение исследуемой группы по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) с контрастной группой

Тип патологии виллизиева круга			NIHSS				p
			Исследуемая группа		Контрастная группа		
ID	n	Название	Ср.	Ст. откл.	Ср.	Ст. откл.	
{1}	14	Отсутствие одной ЗСА	9,429	5,840	5,364	4,400	0,016
{2}	24	Отсутствие обеих ЗСА	5,667	4,410	7,522	5,791	0,939
{3}	2	Отсутствие всех СА	4,000	2,828	6,545	5,200	0,602
{4}	2	Передняя трифуркация	3,500	2,121	6,667	4,866	0,492
{5}	5	Задняя трифуркация	5,200	6,058	6,385	4,632	0,864

Примечание: исследуемая группа (ID: {1}{2}{3}{4}{5}) сравнивалась с контрастной группой — группой, которая при каждом сравнении исключает одну из исследуемых; ЗСА — задняя соединительная артерия; СА — соединительная артерия; Ср. — среднее значение; Ст. откл. — стандартное отклонение.

Таблица 2. Сопоставление групп с патологией виллизиева круга в зависимости от локализации нарушения кровообращения в головном мозге

Тип патологии виллизиева круга		Бассейн									
		ВББ		ЛСМА		ПСМА		ПЗМА		ВСА	
ID	Название	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
{1}	Отсутствие одной ЗСА	6	42,86	5	35,71	3	21,43	0	0,00	0	0,00
{2}	Отсутствие обеих ЗСА	7	29,17	9	37,50	6	25,00	1	4,17	1	4,17
{3}	Отсутствие всех СА	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0	0,00	0	0,00
{4}	Передняя трифуркация	0	0,00	2	100,0	0	0,00	0	0,00	0	0,00
{5}	Задняя трифуркация	0	0,00	4	80	1	20	0	0,00	0	0,00
Выборка в целом		14	29,79	20	42,55	11	23,40	1	2,13	1	2,13

Примечание: ВББ — вертебробазилярный бассейн; ЛСМА — левая средняя мозговая артерия; ПСМА — правая средняя мозговая артерия; ПЗМА — правая задняя мозговая артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; ЗСА — задняя соединительная артерия; СА — соединительная артерия.

Таблица 3. Распределение контрастных групп бассейнов в контрастных исследуемых группах

Контрастные группы патологии виллизиева круга	Бассейн				p
	ВББ		Остальные бассейны		
	n	%	n	%	
Отсутствие СА	14	35,00	26	65,00	0,037
Трифуркация	6	85,71	1	14,29	

Примечание: ВББ — вертебробазилярный бассейн; СА — соединительная артерия.

бассейны) позволило установить, что нарушения кровообращения в ВББ чаще встречается при патологии виллизиева круга, состоящей в трифуркации, и реже — при остальных видах патологии виллизиева круга. Различия между контрастными группами статистически значимы ($p=0,037$).

Данные магнитно-резонансной томографии пациентов с этими видами патологии представлены на рис. 1 и 2.

Выявленные изменения у пациентов с ОНМК с отсутствием одной и обеих ЗСА позволили нам оценить выраженность неврологической симптоматики (по NIHSS) в этих двух группах

в зависимости от локализации нарушения кровоснабжения, данные представлены в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что наибольшие изменения — у пациентов с отсутствием одной ЗСА в бассейне ЛСМА (по NIHSS $13,000 \pm 6,325$ балла).

Обсуждение

В ходе проведенного исследования выявлено, что пациенты с отсутствием одной ЗСА имели значимую тяжесть инсульта по показателям NIHSS — $9,429 \pm 5,840$ балла (неврологические нарушения средней степени), $p=0,016$ (сравнивали исследуемую группу и группу, объединяющую все группы, кроме исследуе-

Таблица 4. Оценка различий по шкале тяжести инсульта национального института здоровья (NIHSS) между пациентами, имеющими разный тип патологии виллизиева круга при одинаковой локализации нарушения кровообращения

Бассейн		Тип патологии виллизиева круга				p
		{1}		{2}		
		Отсутствие одной ЗСА		Отсутствие обеих ЗСА		
ID	Название	Ср.	Ст. откл.	Ср.	Ст. откл.	
{A}	ВББ	6,800	3,493	3,667	4,000	0,199
{Б}	ПСМА	6,667	5,508	6,000	2,280	0,828
{B}	ЛСМА	13,000	6,325	7,429	4,894	0,026
Все бассейны		9,429	5,840	5,500	4,114	0,011

Примечание: ЗСА — задняя соединительная артерия; ВББ — вертебробазилярный бассейн; ПСМА — правая средняя мозговая артерия; ЛСМА — левая средняя мозговая артерия; Ср. — среднее значение; Ст. откл. — стандартное отклонение.

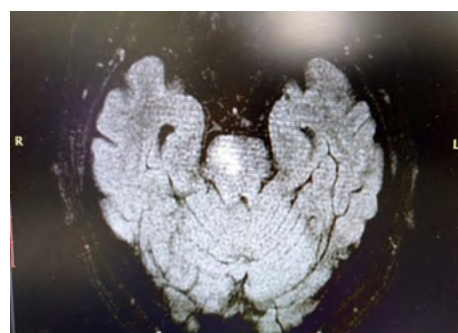
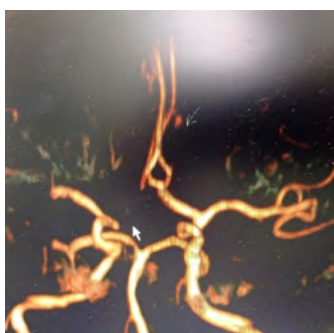


Рис. 1. Пациент В., передняя трифуркация левой внутренней сонной артерии, магнитно-резонансный сигнал от правой задней соединительной артерии отсутствует, низкоинтенсивный сигнал от правой передней мозговой артерии

Рис. 2. Пациент В., очаг ишемии в области моста (вертебробазилярный бассейн)

мой). Показатели результатов по NIHSS у пациентов с отсутствием обеих ЗСА составили $5,667 \pm 4,410$ балла, что соответствует неврологическим нарушениям лёгкой степени тяжести.

При разделении всех выявленных аномалий строений виллизиева круга на две группы (отсутствие не менее одной соединительной артерии и трифуркация) и всех сосудистых бассейнов, в которых произошла катастрофа, на два типа (ВББ и остальные бассейны) было установлено, что нарушения кровообращения в ВББ статистически значимо чаще встречаются при патологии виллизиева круга, состоящей в трифуркации, по сравнению с группой пациентов с отсутствием не менее одной соединительной артерии виллизиева круга ($p=0,037$).

Выраженность неврологической симптоматики (по NIHSS) в группах пациентов с ОНМК, имеющих аномалию виллизиева круга в виде отсутствия одной и обеих ЗСА, показала, что наибольшие изменения — у пациентов с отсутствием одной ЗСА в бассейне ЛСМА.

Выводы

1. Пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения с отсутствием одной задней

соединительной артерии имели неврологические нарушения средней степени тяжести по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS) с локализацией катастрофы преимущественно в бассейне левой средней мозговой артерии.

2. Аномалия строения виллизиева круга у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и отсутствием обеих задних соединительных артерий была представлена неврологическими нарушениями лёгкой степени тяжести по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS).

3. Нарушение кровообращения в вертебробазилярном бассейне чаще встречалось у пациентов при аномалии виллизиева круга в виде трифуркации (передней и задней).

Участие авторов. С.К.П. и А.А.Я. — участие в разработке концепции и дизайна исследования, написании рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. *Инсульт: профилактика, диагностика и лечение*. Изд. 2-е, доп. СПб.: Фолиант; 2002. 397 с. [Vilenskiy BS. *Insult: profilaktika, diagnostika i lechenie. (Stroke: prevention, diagnosis and treatment.)* 2nd ed., add. St. Petersburg: Foliant; 2002. 397 p. (In Russ.)]
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. *Неврология и нейрохирургия*. Т. 1. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 608 с. [Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. (Neurology and neurosurgery.)* Vol. 1. 2nd ed., ispr. and add. M.: GEOTAR-Media; 2007. 608 p. (In Russ.)]
3. Standring S, editor. *Gray's Anatomy: The Anatomical basis of clinical practice*. 39th ed. New York, NY: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005. p. 403–410.
4. McKinney AM. *Intracranial anterior circulation variants. Atlas of normal imaging variations of the brain, skull, and craniocervical vasculature*. Springer International Publishing Switzerland; 2017. p. 1065–1103. DOI: 10.1007/978-3-319-39790-0_37.
5. Rhoton A. *Cranial anatomy and surgical approaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 746 p.
6. Жмуркин В.П., Чалова В.В. История необыкновенной книги. К 350-летию первого издания книги Т. Уиллиса (1621–1675) «Cerebri anatome». *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014;(5):56–61. [Jmurkin VP, Chalova VV. The history of extraordinary book by T. Willis (1621–1675): to 350th anniversary of first edition of book “cerebri anatome”. *Problemy sotsialnoy gigieny, zdravookhraneniya i istoriya meditsiny*. 2014;(5):56–61. (In Russ.)]
7. Frank RG. *Thomas Willis and his circle: brain and mind in seventeenth century medicine*. The Languages of Psyche. Rousseau G, editor. Berkeley: University of California Press; 1990. p. 107–146. DOI: 10.1525/9780520910430-008.
8. Пуцилло М.В., Винокуров А.Г., Белов А.И. *Атлас нейрохирургической анатомии*. Т. 1. Под ред. А.Н. Коновалова. М.: Антидор; 2002. 206 с. [Putsillo MV, Vinokurov AG, Belov AI. *Atlas neyrokhirurgicheskoy anatomii*. Т. 1. (Atlas of neurosurgical anatomy. Vol. 1.) Kononov AN, editor. M.: Antidor; 2002. 206 p. (In Russ.)]
9. Трушель Н.А. Варианты анатомии виллизиева круга. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015; 4(3):120–121. [Trushel NA. The variants of anatomy of circle of Willis. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2015; 4(3):120–121. (In Russ.)]
10. Трушель Н.А. Варианты неклассического строения артериального круга большого мозга. *Медицинский журнал*. 2011;(1):104–106. [Trushel NA. Variants of the non-classical structure of the arterial circle of the large brain. *Meditsinskiy zhurnal*. 2011;(1):104–106. (In Russ.)]
11. Harold EV, Murlimanju B, Shrivastava A, Yeider AD, Andrei F, Ezequiel G, Luis R, Agrawal A. Intracranial collateral circulation and its role in neurovascular pathology. *Egyptian Journal of Neurosurgery*. 2021;36:2–4. DOI: 10.1186/s41984-020-00095-6.
12. Трушель Н.А. Гемодинамические и морфологические предпосылки развития цереброваскулярной патологии. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2016;5(4):69–73. [Trushel NA. Hemodynamic and morphological preconditions of cerebrovascular pathology development. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2016;5(4):69–73. (In Russ.)]
13. Brust JCM, Chamorro A. Anterior cerebral artery disease. *Stroke*. 2016;e8:347–361. DOI: 10.1016/B978-0-323-29544-4.00023-2.

Сведения об авторах

Перминова Светлана Константиновна, канд. мед. наук, врач-невролог, ГАУЗ ГKB №7, Казань, Россия; sveta1perminova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6641-8432>

Якупова Аида Альбертовна, докт. мед. наук, доц., каф. неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; руководитель научного направления «Неврология», ГАУЗ ГKB №7, Казань, Россия; aidayakupova@yandex.ru; ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5283-8820>

Author details

Svetlana K. Perminova, M.D., Cand. Sci. (Med.), neurologist, Depart. for the treatment of patients with Stroke, GAUZ GKB No. 7, Kazan, Russia; sveta1perminova@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6641-8432>
Aida A. Yakupova, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of neurology and neurosurgery, Kazan State Medical University Ministry, Kazan, Russia; Head, Scientific Direction “Neurology”, GAUZ GKB No. 7, Kazan, Russia; aidayakupova@yandex.ru; ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5283-8820>

Распознавание мутантных форм натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b моноклональными антителами в клетках рака яичника

Л.Ф. Булатова¹, В.С. Скрипова¹, А.В. Коротаева¹,
М.В. Богданов^{1,2}, Р.Г. Киямова^{1*}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Научный центр здоровья при Техасском университете, г. Хьюстон, США

Реферат

Актуальность. Натрий-зависимый фосфатный транспортер NaPi2b экспрессируется в ряде опухолей и служит мишенью для терапии моноклональными антителами. В составе транспортера NaPi2b имеется большой внеклеточный домен, где располагаются 4 цистеина и эпитоп MX35, распознаваемый соответствующими моноклональными антителами.

Цель. Изучение распознавания эпитопа MX35 в мутантных по цистеинам формах С303 и С350 натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b моноклональными антителами в клетках рака яичника.

Материал и методы исследования. Клетки рака яичника линии OVCAR-8 были трансфицированы плазмидами, кодирующими мутантные формы транспортера NaPi2b. Распознавание этих форм моноклональными антителами изучали методами вестерн-блота и проточной цитофлуориметрии. Статистическую обработку данных проточной цитометрии проводили с применением χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Результаты. Вестерн-блот анализ лизатов клеток OVCAR-8, экспрессирующих транспортер NaPi2b дикого типа, продемонстрировал наличие специфического сигнала только в образцах без добавления дитиотреитола, тогда как во всех образцах с цистеиновыми мутантами NaPi2b, даже без добавления дитиотреитола, специфического сигнала от моноклональных антител выявлено не было. Результаты проточной цитометрии показали, что доля клеток OVCAR-8 с позитивным окрашиванием эпитопа MX35 антителами меньше при экспрессии мутантных форм NaPi2b по сравнению с диким типом.

Вывод. Цистеины С303 и С350 участвуют в образовании дисульфидной связи, имеющей ключевое значение для формирования конформации большого внеклеточного домена натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b, которая обеспечивает распознавание эпитопа MX35 моноклональными антителами.

Ключевые слова: NaPi2b, рак яичника, эпитоп MX35, вестерн-блот анализ, сайт-направленный мутагенез.

Для цитирования: Булатова Л.Ф., Скрипова В.С., Коротаева А.В., Богданов М.В., Киямова Р.Г. Распознавание мутантных форм натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b моноклональными антителами в клетках рака яичника. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):608–616. DOI: 10.17816/KMJ2022-608.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-608

Recognition of mutant forms of the sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b by monoclonal antibodies in ovarian cancer cells

L.F. Bulatova¹, V.S. Skripova¹, A.V. Korotaeva¹, M.V. Bogdanov^{1,2}, R.G. Kiyamova^{1*}

¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

²The University of Texas Health Science Center, Houston, USA

Abstract

Background. The sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b is expressed in a number of tumors and serves as a target for monoclonal antibody therapy. The NaPi2b transporter has a large extracellular domain containing

*Для переписки: kiyamova@mail.ru

Поступила 23.03.2022; принята в печать 19.04.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: kiyamova@mail.ru

Submitted 23.03.2022; accepted 19.04.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

4 cysteines and an MX35 epitope recognized by the corresponding monoclonal antibodies.

Aim. To study the recognition of the MX35 epitope in cysteine mutants C303 and C350 of the sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b by monoclonal antibodies in ovarian cancer cells.

Material and methods. Ovarian cancer cells of the OVCAR-8 line were transfected with plasmids encoding mutant forms of the NaPi2b transporter. The recognition of these forms by monoclonal antibodies was studied by Western blot and flow cytometry. Statistical analysis of flow cytometry data was performed using Pearson's Chi-squared test with Yates' correction.

Results. Western blot analysis of lysates of OVCAR-8 cells expressing the wild-type NaPi2b transporter demonstrated the presence of a specific signal only in samples without the addition of dithiothreitol, while in all samples with NaPi2b cysteine mutants, even without the addition of dithiothreitol, no specific signal from monoclonal antibodies was detected. The flow cytometry results showed that proportion of OVCAR-8 cells with positive staining of the MX35 epitope with antibodies is less when expressing the NaPi2b mutants compared to the wild type.

Conclusion. Cysteines C303 and C350 are involved in disulfide bonds formation, which is of key importance for the formation of the conformation of the extracellular domain of the sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b, which ensures the MX35 epitope recognition by monoclonal antibodies.

Keywords: NaPi2b, ovarian cancer, MX35 epitope, western-blot analysis, flow cytometry, site-directed mutagenesis.

For citation: Bulatova LF, Skripova VS, Korotaeva AV, Bogdanov MV, Kiyamova RG. Recognition of mutant forms of the sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b by monoclonal antibodies in ovarian cancer cells. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):608–616. DOI: 10.17816/KMJ2022-608.

Актуальность

Натрий-зависимый фосфатный транспортёр NaPi2b (*SLC34A2*, NaPi-IIb, Npt2) принадлежит к семейству транспортёров SLC34¹ и принимает участие в поддержании фосфатного гомеостаза в организме человека путём переноса неорганического фосфата внутрь клетки [1]. В организме человека фосфатный транспортёр NaPi2b экспрессируется в тонкой кишке, лёгких, щитовидной, слюнной и молочной железах, семенниках, печени, костях и зубах. Повышенная экспрессия фосфатного транспортёра NaPi2b обнаружена в клетках карциномы яичника [2–4], лёгкого [5, 6], колоректального рака [7], рака щитовидной железы [8] и других видов злокачественных новообразований, что делает его привлекательной мишенью для противоопухолевой терапии.

Транспортёр NaPi2b — интегральный мембранный белок с несколькими трансмембранными доменами, большим внеклеточным доменом (ВКД) с предполагаемыми границами 188–361 а.о., а также С- и N-концевыми доменами, предположительно расположенными в цитоплазме [9]. В состав ВКД транспортёра NaPi2b входят четыре аминокислотных остатка цистеина — C303, C322, C328 и C350, а также несколько потенциальных сайтов N- и O-гликозилирования, роль которых до конца не изучена [9].

Натрий-зависимый фосфатный транспортёр NaPi2b был идентифицирован в качестве ми-

шени для моноклональных антител MX35 [9, 10], на основе которых были созданы и в настоящее время проходят клинические испытания гуманизированные антитела ХМТ-1536 (NCT03319629) и ХМТ-1592 (NCT04396340) для лечения рака яичника и лёгкого. Эпитоп, который распознают моноклональные антитела MX35 (эпитоп MX35), был идентифицирован в районе ВКД транспортёра NaPi2b в пределах 324–338 а.о. [9].

Интересная особенность распознавания эпитопа MX35 антителами MX35 [11] и антителами L2(20/3) [10], которые распознают один и тот же участок ВКД (324–338 а.о.), — чувствительность к восстанавливающим агентам типа дитиотреитола (ДТТ) исключительно в клетках эукариот [10, 12]. Одним из объяснений наблюдаемого феномена может служить вероятное образование дисульфидных связей между четырьмя остатками цистеина, находящимися в составе ВКД транспортёра NaPi2b в положениях 303, 322, 328 и 350, что обеспечивает поддержание конформации ВКД и эпитопа MX35, необходимых для распознавания антителами MX35 и L2(20/3). В работе Yin и соавт. показано, что наиболее вероятно образование дисульфидной связи между остатками цистеинов в положениях 303 и 350 [9].

Цель

Учитывая тот факт, что NaPi2b — привлекательный объект для противоопухолевой терапии и мишень для ряда терапевтических антител, целью нашего исследования стало

¹SLC34 — семейство переносчиков растворённых веществ 34.

изучение особенностей распознавания эпитопа MX35 моноклональными антителами L2(20/3) в мутантных формах транспортёра NaPi2b и получение поликлональных антител, направленных против экстрамембранных доменов NaPi2b.

Материал и методы исследования

Получение поликлональных антител. Для получения поликлональных антител мышей линии BALB/c 8-недельного возраста иммунизировали 4 раза инъекциями антигена в брюшную полость. Работа с животными одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» в соответствии с протоколом №34 от 27.01.2022. В качестве антигена использовали очищенный рекомбинантный N-концевой фрагмент NaPi2b (1–100 а.о.) и очищенный рекомбинантный фрагмент ВКД NaPi2b (291–361 а.о.).

Гены, кодирующие фрагменты NaPi2b, были клонированы в вектор pET28b. Экспрессию рекомбинантных фрагментов NaPi2b проводили в клетках *E. coli* штамма BL21(DE3) и очищали методом металл-хелатной аффинной хроматографии с использованием Ni-NTA агарозы.

Первую иммунизацию делали с использованием 20 мкг высокоочищенного рекомбинантного антигена в 300 мкл 50% раствора полного адьюванта Фрейнда в фосфатно-солевом буфере. Для второй и третьей иммунизации брали по 20 мкг антигена в 300 мкл 50% раствора неполного адьюванта Фрейнда в фосфатно-солевом буфере и проводили иммунизацию с интервалом 2 нед. Последнюю усиливающую иммунизацию мышей «booster» проводили 20 мкг антигена в 300 мкл фосфатно-солевого буфера без адьюванта.

Титр специфических антител в сыворотке крови иммунизированных мышей определяли с помощью иммуноферментного анализа. Спленоциты, выделенные из иммунизированных мышей, были заморожены для получения в дальнейшем гибридомы для производства моноклональных антител.

Клеточные линии и антитела. Для работы использовали клеточные линии рака яичника человека: OVCAR-8² (ATCC, США), в которой отсутствует эндогенная экспрессия транспортёра NaPi2b [12], и OVCAR-4³ (ATCC, США), эндогенно экспрессирующую транспортёр NaPi2b дикого типа [12] в качестве положительного контро-

ля. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 (Панэко, Россия), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 4 мМ L-глутамин, 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, при 37 °С в атмосфере 5% CO₂.

Для распознавания мутантных форм фосфатного транспортёра NaPi2b в вестерн-блот анализе и проточной цитометрии использовали первичные мышинные моноклональные антитела L2(20/3) [13], распознающие эпитоп MX35 в составе ВКД транспортёра NaPi2b, и антитела N-NaPi2b (15/1), направленные против N-концевого домена NaPi2b [14]. Для контроля загрузки белка при проведении вестерн-блот анализа использовали первичные моноклональные мышинные антитела против глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH; HyTest, Россия). В качестве вторичных антител использовали моноклональные антитела козы против Fc-фрагментов мышинных антител, конъюгированные с пероксидазой хрена или с флюоресцентной меткой Alexa Fluor 488 (Thermo Fisher Scientific, США).

Сайт-направленный мутагенез. Для получения рекомбинантных плазмид, кодирующих гены мутантных форм транспортёра NaPi2b с заменой остатков цистеина на остатки аланина в положениях 303 и 350, проводили сайт-направленный мутагенез с использованием набора реактивов Quick Change II XL Site-Directed Mutagenesis Kit (Agilent, США) в соответствии с методическими рекомендациями производителя. В качестве матрицы для создания мутантных конструкторов использовали рекомбинантную плазмиду pcDNA3.1(+)/NaPi2b, кодирующую ген дикого типа фосфатного транспортёра NaPi2b (*SLC34A2*, NM_006424.2). Целевые мутации в полученных плазидах были подтверждены с помощью секвенирования по методу Сэнгера.

Трансфекция. Транзientную трансфекцию клеток OVCAR-8 проводили плазмидой pcDNA 3.1+/NaPi2b_C303A и pcDNA 3.1+/NaPi2b_C350A с помощью трансфицирующего агента JetPRIME (Polyplus, США) в соответствии с рекомендациями производителя. В качестве положительного контроля клетки OVCAR-8 трансфицировали плазмидой pcDNA 3.1+/NaPi2b_Дикий тип.

Вестерн-блот анализ. Для проведения вестерн-блот анализа из клеток OVCAR-8, эктопически экспрессирующих рекомбинантные мутантные формы транспортёра NaPi2b в результате транзientной трансфекции, получали лизаты и выделяли белковые фракции для приготовления образцов. Для оценки вклада

² OVCAR-8 — клеточная линия рака яичника 8.

³ OVCAR-4 — клеточная линия рака яичника 4.

дисульфидных связей в распознавание эпитопа MX35 моноклональными антителами L2(20/3) при приготовлении образцов использовали два варианта загрузочного буфера: с ДТТ и без него. Для оценки общего уровня экспрессии NaPi2b в образцах использовали антитела N-NaPi2b (15/1) против N-концевого домена NaPi2b, распознавание которого не зависит от добавления ДТТ. В качестве положительного контроля использовали образцы, полученные из клеточной линии OVCAR-4, эндогенно экспрессирующей дикий тип транспортера NaPi2b.

Вертикальный электрофорез белков проводили в 10% полиакриламидном геле с использованием камеры MINI-Protean TETRA (BIO-RAD, США). Блоттинг белков с геля на PVDF мембрану осуществляли с помощью мокрого переноса с использованием трансфер-буфера (трис основной 0,25 М, глицин 1,92 М, метанол 20%, pH 8,3).

Блокировку мембраны проводили в 5% растворе бычьего сывороточного альбумина в буфере ТБС (трис основной 0,05 М, NaCl 0,149 М, Твин-20 0,05%). После блокировки мембрану инкубировали последовательно с первичными и вторичными антителами с промежуточными отмытками. Детекцию сигнала на мембране проводили с помощью хемилюминесцентного детектора ChemiDoc (BIO-RAD, США).

Проточная цитометрия. Клетки OVCAR-8, прикрепленные к культуральной посуде и эктопически экспрессирующие рекомбинантные мутантные формы или дикий тип транспортера NaPi2b в результате транзientной трансфекции, преинкубировали с мышиными моноклональными антителами L2(20/3) в течение 1 ч. Дальнейшую подготовку образцов проводили по стандартному протоколу для проточной цитометрии живых клеток (BestProtocols: Cell Preparation for Flow Cytometry Protocols, Thermo Fisher).

Для контроля эффективности трансфекции и уровня экспрессии транспортера NaPi2b в клетках OVCAR-8 проводили детекцию его N-концевого домена антителами N-NaPi2b (15/1) в образцах, фиксированных 2% раствором формальдегида и пермеабелизованных 0,1% раствором тритона X-100.

В качестве вторичных антител использовали антитела козы против мышиных иммуноглобулинов, меченные Alexa Fluor 488. Для контроля целостности плазматической мембраны применяли краситель йодистый пропидий, который не способен проникать в живые клетки с неповрежденной мембраной.

Регистрацию флуоресцентного сигнала проводили на проточном цитофлуориметре

BD FACS Aria III (BD Biosciences, США). Для каждого образца анализировали не менее 10 000 единичных событий. Количество клеток, которые распознаются моноклональными антителами с учетом эффективности трансфекции (X), рассчитывали по формуле:

$$X = \text{ВКД}_{\text{пол}} \times 100\% / \text{ВКД}_{\text{общ}},$$

где X — количество клеток, которые распознаются моноклональными антителами с учетом эффективности трансфекции; $\text{ВКД}_{\text{пол}}$ — количество живых трансфицированных клеток OVCAR-8, положительных по окраске антителами L2(20/3); $\text{ВКД}_{\text{общ}}$ — общее количество проанализированных живых трансфицированных клеток OVCAR-8 в образце, окрашенном антителами L2(20/3), с учетом эффективности трансфекции.

Эффективность трансфекции оценивали по доле клеток OVCAR-8, положительных по окраске антителами N-NaPi2b (15/1), в фиксированных и пермеабелизованных образцах после транзientной трансфекции.

Статистическую обработку данных проточной цитометрии проводили с применением χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса с учетом эффективности трансфекции.

Результаты

Создание и вестерн-блот анализ мутантных форм натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b с заменой остатков цистеина в положениях 303 и 350 на остатки аланина. Нами были получены генетические конструкторы, кодирующие мутантные варианты транспортера NaPi2b с заменами остатков цистеина на остатки аланина в положениях 303 (NaPi2b_C303A) и 350 (NaPi2b_C350A). Замены кодонов цистеина на кодоны аланина в полученных генетических конструкторах были подтверждены с помощью секвенирования по Сэнгеру. Последовательности праймеров, которые были использованы для сайт-направленного мутагенеза, представлены в табл. 1.

Для изучения влияния остатков цистеина C303 и C350 ВКД транспортера NaPi2b на распознавание эпитопа MX35 антителами L2(20/3) в вестерн-блот анализе рекомбинантные мутантные формы транспортера NaPi2b эктопически экспрессировали в клеточной линии рака яичника человека OVCAR-8 с помощью транзientной трансфекции. В качестве контролей использовали образцы, полученные из клеточной линии рака яичника OVCAR-4, эндогенно экспрессирующей транспортер NaPi2b дикого типа, а также нетрансфицированных клеток линии OVCAR-8.

Таблица 1. Нуклеотидные последовательности праймеров для получения конструкторов, кодирующих мутантные формы натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b

Название мутантной формы NaPi2b	Название плазмиды	Нуклеотидная последовательность праймеров (5'→3')
NaPi2b_C303A	pcDNA3.1(+)/NaPi2b-C303A	Праймер прямой: <i>caagagtcttgcagatttgggccaacacacacagacc</i>
		Праймер обратный: <i>ggctctgttggtaaaagtttggcccaaatcttgacaagactcttg</i>
NaPi2b_C350A	pcDNA3.1(+)/NaPi2b-C350A	Праймер прямой: <i>cctacaaggagaaacatcgccaaagccagcatactcttgt</i>
		Праймер обратный: <i>acaaagatatgctgggcttggcgatgttctcctttagg</i>

Примечание. В последовательностях праймеров триплеты с целевыми мутациями выделены полужирным шрифтом.

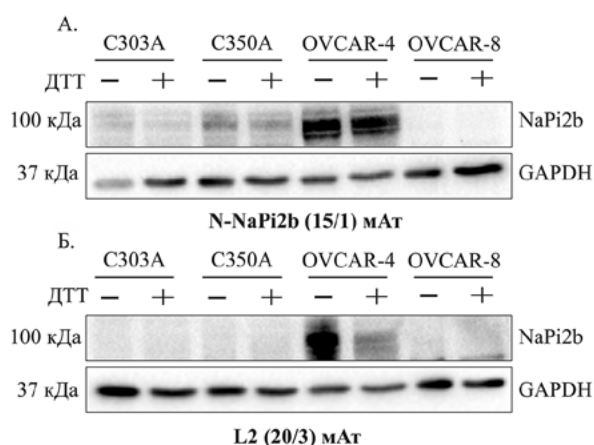


Рис. 1. Вестерн-блот анализ мутантных форм натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b с заменами цистеинов на аланин в положениях 303 и 350 в клетках рака яичника OVCAR-8. А. Анализ с моноклональными антителами N-NaPi2b (15/1); Б. Анализ с моноклональными антителами L2(20/3); ДТТ — дитиотреитол; GAPDH — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа

Результаты вестерн-блот анализа антителами N-NaPi2b (15/1) подтвердили наличие эктопической экспрессии всех рекомбинантных форм NaPi2b в клетках OVCAR-8 после транзientной трансфекции (рис. 1, А). Молекулярная масса всех рекомбинантных мутантных форм NaPi2b соответствовала гликозилированной форме дикого типа транспортера NaPi2b (около 100 кДа). Следует отметить, что эктопическая экспрессия мутантных форм NaPi2b, детектируемая антителами N-NaPi2b (15/1), была невысокой, что свидетельствует о низкой эффективности трансфекции либо возможной нестабильности/деградации мутантных по цистеинам С303 и С350 форм транспортера NaPi2b в клетках.

При проведении вестерн-блот анализа антителами L2(20/3), распознающими эпитоп МХ35 транспортера NaPi2b, специфический сигнал наблюдали только для образцов, полученных из клеток OVCAR-4, экспрессирующих дикий тип транспортера NaPi2b, не обработанных ДТТ (рис. 1, Б). На рис. 1, Б ясно видно, что за-

мена каждого из исследуемых остатков цистеина в мутантных формах NaPi2b приводила к отсутствию специфичного сигнала от антител L2(20/3) как при обработке образцов ДТТ, так и, что самое важное, без обработки ДТТ. То есть замены остатков цистеина С303 и С350 имитируют восстановление дисульфидных связей, образуемых между ними, результатом чего становится исчезновение сигнала в вестерн-блот анализе антителами L2(20/3) даже без добавления ДТТ.

Полученные данные позволяют сделать заключение об участии остатков цистеина С303 и С350 в образовании дисульфидной связи, имеющей ключевое значение для формирования конформации ВКД фосфатного транспортера NaPi2b, которая влияет на распознавание эпитопа МХ35 транспортера NaPi2b моноклональными антителами L2(20/3).

Получение и проверка поликлональных антител против ВКД и N-концевого домена натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b. Поскольку транспортер NaPi2b представляет собой привлекательную мишень для противоопухолевой терапии, важной задачей является получение антител против других эпитопов экстрамембранных доменов транспортера NaPi2b. В связи с этим было решено получить и проверить поликлональные антитела против ВКД и N-концевого домена транспортера NaPi2b.

Для получения поликлональных антител использовали рекомбинантные очищенные фрагменты N-концевого домена NaPi2b (1–100 а.о.) и ВКД NaPi2b (311–340 а.о.). В результате нами были получены поликлональные антитела pL-NaPi2b, направленные против ВКД NaPi2b, и поликлональные антитела pN-NaPi2b, направленные против N-концевого домена NaPi2b. Согласно результатам иммуноферментного анализа титр выделенных поликлональных антител составил не менее 1:10 000–1:100 000.

Полученные поликлональные антитела были проверены в вестерн-блот анализе

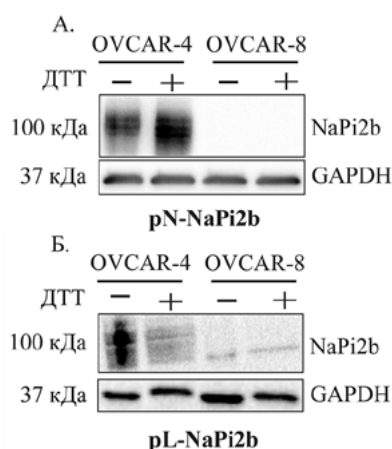


Рис. 2. Вестерн-блот анализ лизатов клеток рака яичника OVCAR-4 и OVCAR-8. А. Анализ с поликлональными антителами pN-NaPi2b. Б. Анализ с поликлональными антителами pL-NaPi2b; ДТТ — дитиотреитол; GAPDH — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа

на клетках рака яичника, экспрессирующих транспортёр NaPi2b (OVCAR-4) и не экспрессирующих транспортёр NaPi2b (OVCAR-8), с добавлением восстанавливающего агента ДТТ и без него (рис. 2). Сигнал от поликлональных антител pN-NaPi2b и pL-NaPi2b, соответствующий транспортёру NaPi2b дикого типа, был зарегистрирован только в образцах клеток OVCAR-4 и отсутствовал в образцах клеток OVCAR-8 (см. рис. 2, А, Б). При этом при обработке образцов ДТТ специфический сигнал от антител pL-NaPi2b исчезает, но сохраняется при анализе с антителами pN-NaPi2b.

Анализ распознавания эпитопа MX35 в цистеиновых мутантных формах натрий-зависимого фосфатного транспортёра NaPi2b моноклональными антителами L2(20/3) с помощью проточной цитометрии. Изучение влияния остатков цистеина в положениях 303 и 350 в области ВКД фосфатного транспортёра NaPi2b на распознавание эпитопа MX35 антителами L2(20/3) методом проточной цитометрии осуществляли на живых клетках OVCAR-8, эктопически экспрессирующих рекомбинантные мутантные формы или дикий тип транспортёра NaPi2b в результате транзientной трансфекции. Эффективность трансфекции оценивали по количеству клеток OVCAR-8, имеющих позитивное окрашивание N-концевого домена NaPi2b в фиксированных и пермеабелизованных образцах после транзientной трансфекции.

Доступность эпитопа MX35 транспортёра NaPi2b для антител L2(20/3) при замене остатков цистеина С303 и С350 на остатки аланина оценивали по изменению доли позитивно окрашенных антителами L2(20/3) живых клеток OVCAR-8, экспрессирующих мутант-

ные формы NaPi2b, по сравнению с клетками OVCAR-8, экспрессирующими дикий тип NaPi2b, с учётом эффективности трансфекции.

Согласно результатам проточной цитометрии (рис. 3, А–Г) доля живых клеток OVCAR-8, экспрессирующих транспортёр NaPi2b дикого типа и позитивно окрашенных антителами L2(20/3), составляла 56% (рис. 3, Д). В то время как доля живых клеток OVCAR-8, экспрессирующих мутантную форму NaPi2b_C303A и позитивно окрашенных антителами L2(20/3), составила 23% (см. рис. 3, Д). При этом эффективность трансфекции клеток OVCAR-8 конструктором, кодирующим дикий тип NaPi2b, составила 53,8% (см. рис. 3, В), а эффективность трансфекции клеток OVCAR-8, то есть доля клеток, экспрессирующих мутантную форму NaPi2b_C303A, составила 47,9% (см. рис. 3, Г).

В эксперименте с мутантной формой NaPi2b_C350A доля клеток OVCAR-8, экспрессирующих транспортёр дикого типа, составила 85,1% (рис. 4, В), а мутантную форму NaPi2b_C350A — 89,0% (рис. 4, Г). При этом с учётом эффективности трансфекции доля живых клеток OVCAR-8, экспрессирующих транспортёр NaPi2b дикого типа и позитивно окрашенных антителами L2(20/3), составляла 39 и 25% для мутантной формы транспортёра NaPi2b_C350A (рис. 4, Д).

Таким образом, показано, что замена каждого из остатков цистеина в положениях 303 и 350 на остатки аланина приводит к уменьшению распознавания эпитопа MX35 моноклональными антителами L2(20/3) в цистеиновых мутантных формах NaPi2b_C303A и NaPi2b_C350A по сравнению с диким типом транспортёра NaPi2b (см. рис. 3 и 4).

Обсуждение

Изучение особенностей распознавания мембранных белков моноклональными антителами в опухолевых клетках — актуальная задача как для современной трансляционной медицины, так и для фундаментальной науки. Натрий-зависимый фосфатный транспортёр NaPi2b является одной из перспективных мишеней для противоопухолевой терапии, поскольку в составе его ВКД содержится эпитоп MX35 [9], который служит мишенью для ряда терапевтических антител, проходящих клинические испытания для лечения опухолевых заболеваний. Среди них гуманизированные антитела ХМТ-1536 (NCT03319629) и ХМТ-1592 (NCT04396340), разработанные на основе антител MX35, для лечения рака яичника и рака лёгкого.

Поскольку распознавание эпитопа MX35 антителами MX35 и L2(20/3) зависит от обработки

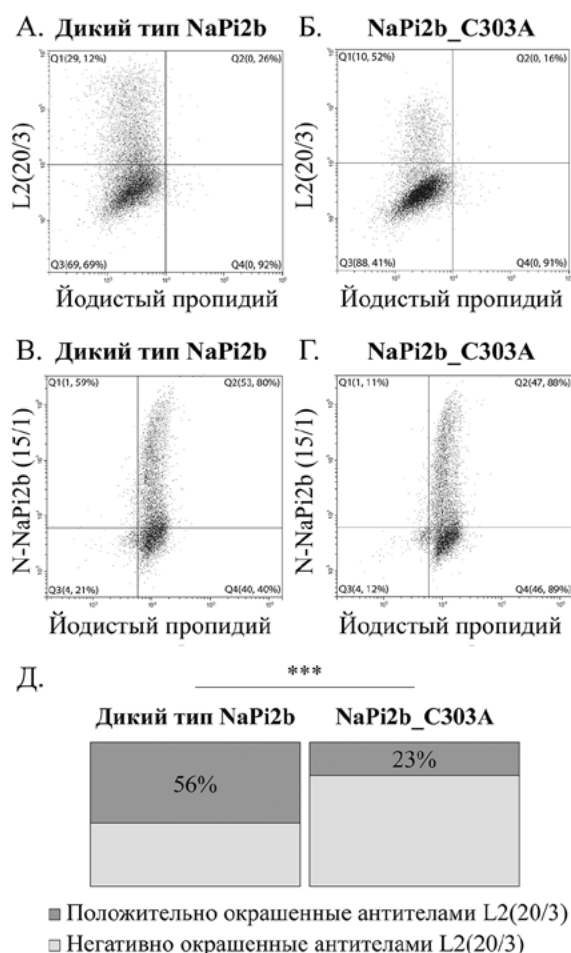


Рис. 3. Анализ мутантных форм натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b с помощью проточной цитометрии. А–Г. Точечные диаграммы результатов проточной цитометрии клеток рака яичника OVCAR-8, эктопически экспрессирующих NaPi2b дикого типа (А, В) и его мутантную форму (Б, Г) с заменой остатка цистеина С303 на остаток аланина (NaPi2b_C303A). А и Б. Анализ с моноклональными антителами L2(20/3). В и Г. Анализ с моноклональными антителами N-NaPi2b (15/1). Д. Мозаичный плот сравнения распознавания эпитопа MX35 NaPi2b дикого типа и его мутантной формы NaPi2b_C303A антителами L2(20/3). Статистический анализ выполнен с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; *** $p < 0,001$

восстанавливающими агентами, мы предположили, что доступность эпитопа MX35 для антител обеспечивается конформацией ВКД транспортера NaPi2b, поддерживаемой дисульфидными связями между остатками цистеина С303 и С350, входящими в состав ВКД NaPi2b. Мы показали, что замена остатков цистеина на остатки аланина как в положении 303, так и в положении 350 приводит к исчезновению распознавания эпитопа MX35 моноклональными антителами L2(20/3) в условиях вестерн-блот анализа даже без добавления ДТТ, напоминая эффект обработки ДТТ образцов, получен-

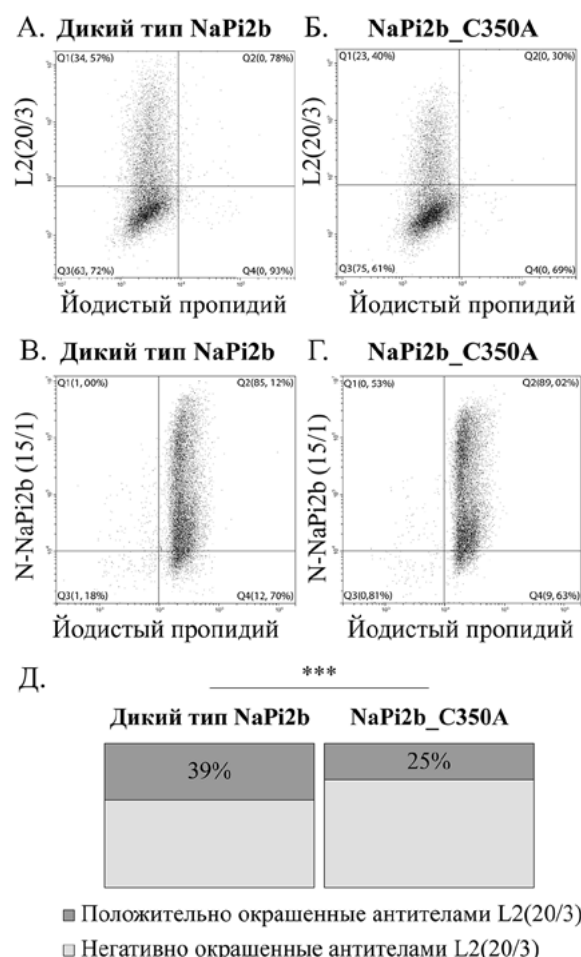


Рис. 4. Анализ мутантных форм натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b с помощью проточной цитометрии. А–Г. Точечные диаграммы результатов проточной цитометрии клеток рака яичника OVCAR-8, эктопически экспрессирующих NaPi2b дикого типа (А, В) и его мутантную форму (Б, Г) с заменой остатка цистеина С350 на остаток аланина (NaPi2b_C350A). А и Б. Анализ с моноклональными антителами L2(20/3). В и Г. Анализ с моноклональными антителами N-NaPi2b (15/1). Д. Мозаичный плот сравнения распознавания эпитопа MX35 NaPi2b дикого типа и его мутантной формы NaPi2b_C350A антителами L2(20/3). Статистический анализ выполнен с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; *** $p < 0,001$

ных из клеток, экспрессирующих эндогенный транспортер дикого типа (см. рис. 1).

При проведении проточной цитометрии интактных клеток рака яичника OVCAR-8, эктопически экспрессирующих транспортер NaPi2b дикого типа и его мутантные формы, антитела L2(20/3) распознают эпитоп MX35 в мутантных формах NaPi2b в меньшем количестве клеток по сравнению с диким типом транспортера NaPi2b (см. рис. 3 и 4).

Полученные данные позволяют предположить, что между остатками цистеина в положениях 303 и 350 формируется дисульфидная

связь, отвечающая за конформацию ВКД транспортёра NaPi2b, обеспечивающую доступность эпитопа MX35 для моноклональных антител. Полученные данные дают возможность сделать предположение, что когда дисульфидная связь 303–350 нарушается, конформация ВКД транспортёра NaPi2b в клетках рака яичника меняется таким образом, что эпитоп MX35 становится полностью недоступен для антител L2(20/3) в условиях вестерн-блот анализа и частично недоступен в условиях цитометрии.

Нами были получены поликлональные антитела pL-NaPi2b и pN-NaPi2b, направленные против ВКД транспортёра NaPi2b и его N-концевого домена соответственно. Было показано, что при проведении вестерн-блот анализа образцов, полученных из клеток OVCAR-4, поликлональные антитела pL-NaPi2b оказались чувствительны к добавлению ДТТ, в то время как поликлональные антитела pN-NaPi2b не показали такой явной зависимости от добавления ДТТ к исследуемым образцам. Полученные данные свидетельствуют о том, что поликлональные антитела pL-NaPi2b, вероятно, распознают тот же эпитоп MX35, чувствительный к ДТТ, что и антитела L2(20/3), что свидетельствует о его сильной иммуногенности.

Таким образом, несмотря на то обстоятельство, что остатки цистеина С303 и С350 не входят в состав предполагаемого эпитопа MX35 (324–338 а.о.), они критичны для обеспечения конформации ВКД натрий-зависимого фосфатного транспортёра NaPi2b, которая влияет на распознавание эпитопа MX35 моноклональными антителами.

Полученные нами результаты как представляют интерес для фундаментальной науки, так и имеют большую практическую значимость для понимания процесса узнавания терапевтическими антителами мембранного транспортёра NaPi2b в опухолевых клетках.

Выводы

1. Замена остатков цистеина в положениях 303 и 350 во внеклеточном домене натрий-зависимого фосфатного транспортёра NaPi2b приводит к исчезновению распознавания эпитопа MX35 в цистеиновых мутантных формах NaPi2b в вестерн-блот анализе и уменьшению распознавания этих мутантных форм в проточной цитометрии моноклональными антителами L2(20/3).

2. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что остатки цистеина в положениях 303 и 350 участвуют в образовании дисульфидной связи, которая обеспечивает конформацию внеклеточного домена, влияющую

на распознавание эпитопа MX35 натрий-зависимого фосфатного транспортёра NaPi2b моноклональными антителами L2(20/3).

Участие авторов. Л.Ф.Б., В.С.С., М.В.Б. и Р.Г.К. — концепция и дизайн исследования; Л.Ф.Б. и А.В.К. — экспериментальное исследование; Л.Ф.Б., В.С.С. и Р.Г.К. — анализ и интерпретация данных, написание статьи; Р.Г.К. — руководство работой. **Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030). Анализ распознавания эпитопа MX35 с помощью проточной цитометрии и вестерн-блота выполнен за счёт средств гранта Российского научного фонда (РНФ) №20-14-00166.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levi M, Gratton E, Forster IC, Hernando N, Wagner CA, Biber J, Sorribas V, Murer H. Mechanisms of phosphate transport. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(8):482–500. DOI: 10.1038/s41581-019-0159-y.
2. Rangel LBA, Sherman-Baust CA, Wernyj RP, Schwartz DR, Cho KR, Morin PJ. Characterization of novel human ovarian cancer-specific transcripts (HOSTs) identified by serial analysis of gene expression. *Oncogene.* 2003; 22(46):7225–7232. DOI: 10.1038/sj.onc.1207008.
3. Gryshkova V, Goncharuk I, Gurtovyy V, Khozhayenko Y, Nespryadko S, Vorobjova L, Usenko V, Gout I, Filonenko V, Kiyamova R. The study of phosphate transporter NAPI2B expression in different histological types of epithelial ovarian cancer. *Exp Oncol.* 2009;31(1):37–42.
4. Shyian M, Gryshkova V, Kostianets O, Gorshkov V, Gogolev Y, Goncharuk I, Nespryadko S, Vorobjova L, Filonenko V, Kiyamova R. Quantitative analysis of SLC34A2 expression in different types of ovarian tumors. *Exp Oncol.* 2011;33(2):94–98.
5. Kopantzev EP, Monastyrskaia GS, Vinogradova TV, Zinov'yeva MV, Kostina MB, Filyukova OB, Tonevitsky AG, Sukhikh GT, Sverdlov ED. Differences in gene expression levels between early and later stages of human lung development are opposite to those between normal lung tissue and non-small lung cell carcinoma. *Lung Cancer.* 2008;62(1):23–34. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.02.011.
6. Zhang Z, Ye S, Zhang M, Wu J, Yan H, Li X, He J. High expression of SLC34A2 is a favorable prognostic marker in lung adenocarcinoma patients. *Tumor Biol.* 2017;39(7):1010428317720212. DOI: 10.1177/1010428317720212.
7. Liu L, Yang Y, Zhou X, Yan X, Wu Z. Solute carrier family 34 member 2 overexpression contributes to tumor growth and poor patient survival in colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 2018;99:645–654. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.124.
8. Kim HS, Kim DH, Kim JY, Jeoung NH, Lee IK, Bong JG, Jung ED. Microarray analysis of papillary thyroid cancers in Korean. *Korean J Intern Medicine.* 2010;25(4):399–407. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.4.399.
9. Yin BWT, Kiyamova R, Chua R, Caballero OL,

Gout I, Gryshkova V, Bhaskaran N, Souchelnytskyi S, Hellman U, Filonenko V, Jungbluth AA, Odunsi K, Lloyd KO, Old LJ, Ritter G. Monoclonal antibody MX35 detects the membrane transporter NaPi2b (SLC34A2) in human carcinomas. *Cancer Immun.* 2008;8:3.

10. Kiyamova RG, Gryshkova VS, Usenko VS, Khozaenko YS, Gurtovyy VA, Yin B, Ritter G, Old L, Gout IT, Filonenko VV. Identification of phosphate transporter NaPi2b as MX35 cancer antigen by modified SEREX approach. *Biopolymers Cell.* 2008;24(3):218–224.

11. Mattes MJ, Look K, Furukawa K, Pierce VK, Old LJ, Lewis JL, Lloyd KO. Mouse monoclonal antibodies to human epithelial differentiation antigens expressed on the surface of ovarian carcinoma ascites cells. *Cancer Res.* 1987;47(24, Pt 1):6741–6750.

12. Минигулова Л.Ф., Скрипова В.С., Нургалиева А.К., Савенкова Д.В., Козлова А.С., Акберова Н.И., Решетникова Д.Д., Савинская Л.А., Гарифулин О.М., Богданов М.В., Киямова Р.Г. Распознавание натрий-зависимого фосфатного транспортера NaPi2b моноклональными антителами N-NaPi2b в клетках карциномы

яичника. *Учёные записки Казанского университета. Серия «Естественные науки».* 2020;162(4):529–540. [Minigulova LF, Skripova VS, Nurgalieva AK, Savenkova DV, Kozlova AS, Akberova NI, Reshetnikova DD, Savinska LA, Garifulin OM, Bogdanov MV, Kiyamova RG. Recognition of the sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b by monoclonal antibodies N-NaPi2b in ovarian cancer cells. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki.* 2020;162(4):529–540. (In Russ.)] DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.529-540.

13. Kiyamova R, Gryshkova V, Ovcharenko G, Lituyev D, Malyuchik S, Usenko V, Khozhayenko Y, Gurtovyy V, Yin B, Ritter G, Old L, Filonenko V, Gout I. Development of monoclonal antibodies specific for the human sodium-dependent phosphate co-transporter NaPi2b. *Hybridoma.* 2008;27(4):277–284. DOI: 10.1089/hyb.2008.0015.

14. Gryshkova V, Lituyev D, Savinska L, Ovcharenko G, Gout I, Filonenko V, Kiyamova R. Generation of monoclonal antibodies against tumor-associated antigen MX35/sodium-dependent phosphate transporter NaPi2b. *Hybridoma.* 2011;30(1):37–42. DOI: 10.1089/hyb.2010.0064.

Сведения об авторах

Булатова Лейсан Фаридовна, мл. науч. сотрудник, НИЛ «Биомаркёр», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия; bulatovalef@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6696-8477>

Скрипова Вера Сергеевна, мл. науч. сотрудник, НИЛ «Биомаркёр», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия; vsskripova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6342-0390>

Коротаяева Арина Валерьевна, студ., Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия; ArVKorotaeva@stud.kpfu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2253-7488>

Богданов Михаил Васильевич, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, НИЛ «Биомаркёр», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия; проф., каф. биохимии и молекулярной биологии, Медицинская школа МакГоверн, Центр наук о здоровье Университета Техас, Хьюстон, США; mikhael.v.bogdanov@uth.tmc.edu; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6093-0926>

Киямова Рамзия Галлямовна, докт. биол. наук, проф., каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, глав. науч. сотрудник, НИЛ «Биомаркёр», Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия; kiyamova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2547-2843>

Author details

Leisan F. Bulatova, Junior Researcher, research laboratory “Biomarker”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; bulatovalef@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6696-8477>

Vera S. Skripova, Junior Researcher, research laboratory “Biomarker”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; vsskripova@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6342-0390>

Arina V. Korotaeva, Stud., Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; ArVKorotaeva@stud.kpfu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2253-7488>

Mikhail V. Bogdanov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Fellow, research laboratory “Biomarker”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; Prof., Depart. of Biochemistry and Molecular Biology, The University of Texas Health Science Center, McGovern Medical School, Houston, USA; mikhael.v.bogdanov@uth.tmc.edu; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6093-0926>

Ramziya G. Kiyamova, D. Sci. (Biol.), Prof., Depart. of biochemistry, biotechnology and pharmacology, chief researcher, research laboratory “Biomarker”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; kiyamova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2547-2843>

Селектины и их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний

Р.Е. Калинин, Н.В. Короткова*, И.А. Сучков,
Н.Д. Мжаванадзе, А.Н. Рябков

Рязанский государственный медицинский университет
им. И.П. Павлова, г. Рязань, Россия

Реферат

В обзоре представлены современные данные о структуре и функциональной роли молекул клеточной адгезии, принадлежащих к семейству селектинов — селектинов P, L и E, — и их участии в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Молекулы межклеточной адгезии эндотелия сосудистой стенки, тромбоцитов и лейкоцитов служат важным звеном в процессах васкулогенеза, развития и регенерации сосудистой системы, с одной стороны, и участниками наиболее ранних этапов нарушения функции эндотелия с последующим развитием патологии — с другой. По этой причине для понимания молекулярных основ патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний очень важны представления о механизмах деятельности данной группы молекул. Адгезия молекул, как между клетками, так и между клетками и компонентом внеклеточного матрикса, — важнейший этап физиологических и биохимических процессов. На сегодняшний день известно пять классов молекул межклеточной адгезии: интегрины, кадгерины, иммуноглобулины (в том числе нектин), селектины и адрессины. Все они связаны с цитоплазматической мембраной и обеспечивают взаимодействие клеток друг с другом. Некоторые из них являются трансмембранными и связаны с цитоскелетом клетки. На поверхности клеток молекулы межклеточной адгезии могут располагаться кластерами, образуя участки многоточечного связывания и тем самым определяя степень avidности. Одна из наиболее значимых функций селектинов — участие в начальной стадии каскада адгезии лейкоцитов, в результате которой происходят их связывание с эндотелием, роллинг и дальнейшая экстравазация в ткани. Первый этап этого процесса опосредован специфическими нековалентными взаимодействиями между селектинами и их гликановыми лигандами, при этом гликаны функционируют в качестве интерфейса между лейкоцитами или раковыми клетками и эндотелием. Нацеленность на эти взаимодействия остаётся одной из основных стратегий, направленных на разработку новых методов лечения иммунных, воспалительных и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: селектины P, L и E, молекулы межклеточной адгезии, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Калинин Р.Е., Короткова Н.В., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Рябков А.Н. Селектины и их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):617–627. DOI: 10.17816/KMJ2022-617.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-617

Selectins and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases

R.E. Kalinin, N.V. Korotkova*, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze, A.N. Ryabkov
Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Abstract

The review presents current data on the structure and functional role of cell adhesion molecules belonging to the selectin family (selectins P, L and E), and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases. On the one hand, intercellular adhesion molecules of the vascular wall endothelium, platelets and leukocytes are an important link in the processes of vasculogenesis, development and regeneration of the vascular system. On

*Для переписки: fnv8@yandex.ru

Поступила 01.11.2021; принята в печать 11.01.2022;
опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: fnv8@yandex.ru

Submitted 01.11.2021; accepted 11.01.2022;
published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

the other hand, these molecules participate in the earliest stages of endothelial dysfunction with the subsequent development of pathology. For this reason, figuring out the mechanisms of activity of this group of molecules is very important for understanding the molecular basis of the cardiovascular diseases pathogenesis. The adhesion of molecules, both between cells and between cells and a component of the extracellular matrix, is the most important stage of physiological and biochemical processes. According to present knowledge, five classes of intercellular adhesion molecules are known: integrins, cadherins, immunoglobulins (including nectins), selectins and addressins. All of them are bonded to a cytoplasmic membrane and provide the interaction of cells with each other. Some of them are transmembrane and associated with the cytoskeleton of the cell. On the cell surface, intercellular adhesion molecules can be located in clusters, forming multipoint binding sites and thereby determining the degree of avidity. One of the most significant functions of selectins is participation in the initial stage of the leukocyte adhesion cascade, which results in their binding to the endothelium, rolling and further extravasation into tissues. The first stage of this process is mediated by specific non-covalent interactions between selectins and their glycan ligands, with the glycans functioning as an interface between leukocytes or cancer cells and the endothelium. Targeting these interactions remains one of the main strategies aimed at developing new methods of treating immune, inflammatory and oncological diseases.

Keywords: P, L, E selectins, intercellular adhesion molecules, cardiovascular diseases.

For citation: Kalinin RE, Korotkova NV, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Ryabkov AN. Selectins and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):617–627. DOI: 10.17816/KMJ2022-617.

Введение

Селектины (кластер дифференцировки 62, или CD62) принадлежат к семейству белков межклеточной адгезии (CAM — от англ. cell adhesion molecules). Это гликопротеины клеточной мембраны, которые обеспечивают адгезивные взаимодействия между гемопоэтическими, раковыми клетками, лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелием. Клеточная адгезия играет решающую роль в воспалительных, инфекционных, метастатических и иммунных процессах, а также в способности стволовых клеток определять свою «нишу» [1].

Селектины также определяют поведение aberrantных лейкоцитов при хронических и острых воспалительных заболеваниях [2]. Обнаружено, что адгезивные взаимодействия между клетками, а также между клетками и внеклеточным матриксом играют важную роль в таких процессах, как эмбриональное развитие, морфогенез органов, воспалительные реакции, заживление ран, иммунный надзор, гемостаз и метастазирование опухоли [3].

Известные сегодня селектины имеют общую структурную организацию, их молекула состоит из пяти различных доменов:

- 1) N-концевого кальций-зависимого лектинового домена, состоящего из 120 аминокислот, ответственного за распознавание углеводов;
- 2) домена, подобного эпидермальному фактору роста (EGF — от англ. epidermal growth factor);
- 3) домена коротких консенсусных повторов (SCR — от англ. short consensus repeat), содержащего от 2 до 9 повторов приблизительно 60 аминокислот, относящегося к компонент-регуляторных белкам;

4) трансмембранного домена приблизительно из 25 аминокислот;

5) короткого цитоплазматического C-концевого домена (рис. 1).

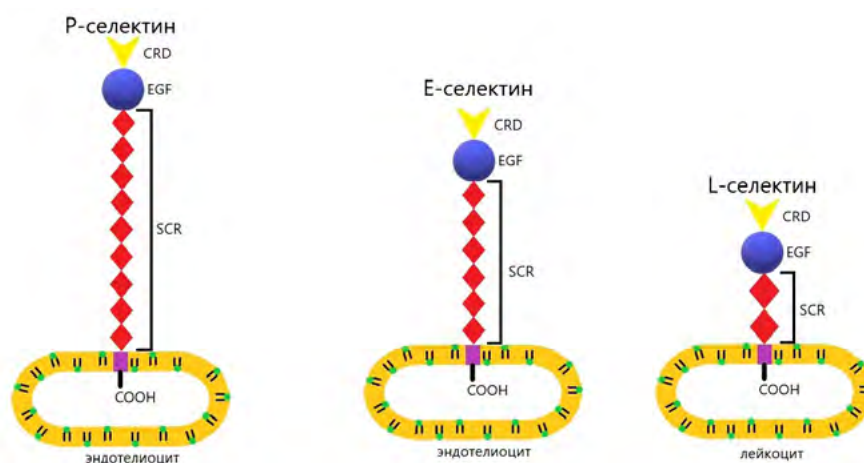
N-концевые домены всех трёх селектинов имеют на 60% идентичный лектинам C-типа лектиновый домен [4].

Селектины способны связываться с лигандами, представленными олигосахаридами, с участием ионов кальция. Во многом существующие в настоящее время представления о строении селектинов обязаны исследованиям G. Ashwall и соавт., которые более 40 лет назад продемонстрировали, что гепатоциты содержат Ca^{2+} -зависимый углевод-связывающий белок, или лектин, который взаимодействует с сывороточными гликопротеинами [5]. Тогда было показано, что все три селектина распознают общий мотив: сиалированный и фукозилированный тетрасахарид Sialyl Lewis X (sLeX) с его изомерной формой Sialyl Lewis A (sLeA), являющийся терминальным компонентом некоторых N- и O-гликанов.

Сродство к связыванию гликановых детерминант sLeX и sLeA находится в миллимолярном диапазоне, они служат важными компонентами многих гликопротеинов и гликолипидных лигандов, которые часто присутствуют на белках и участвуют в мультисвязных взаимодействиях. В дальнейшем открытие было подтверждено благодаря применению современных методов молекулярной и клеточной биологии. В настоящее время к указанной группе молекул применяют термин «селектин» вместо нашедшего применение ранее термина «LEC-CAM» (от

Таблица 1. Описание L-, E- и P-селектинов и их общебиологических и биохимических свойств [цит. по 7, модиф.]

Селектин	L (MEL-14, CD62L)	E (ELAM-1, CD62E)	P (GMP-140, PADGEM, CD62P)
Экспрессия	Все лейкоциты (Т-клетки, моноциты, полиморфноядерные нейтрофилы)	Активированные эндотелиоциты	Активированные эндотелиоциты/ активированные тромбоциты
Привязанные клеточные типы	Активированные эндотелиоциты	Нейтрофилы/моноциты	Нейтрофилы/моноциты
Контроль экспрессии	Конститутивный	Провоспалительные цитокины	Тромбин, гистамин, провоспалительные цитокины, активные формы кислорода
Молекулярная масса молекулы, кДа	75–110	116	140
Молекулярная масса белковой части молекулы, кДа	~45	~64	~90
Доля углеводов в составе, %	50	50	28,8
N-гликозилированные сайты	10	11	12
Лиганд	PSGL-1 GlyCAM-1 MAdCAM-1 CD-34 Podocalyxin	PSGL-1 ESL-1 L-Selectin Podocalyxin	PSGL-1 CD24

**Рис. 1.** Схематическое представление структур P-, E- и L-селектинов; расшифровка обозначений в тексте

англ. lectin-EGF complementbinding-cell adhesion molecule) [6].

Общая характеристика селектинов представлена в табл. 1.

Селектины практически не экспрессируются на мембране неактивированных клеток. При активации эндотелиоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, которая происходит при определенных условиях (изменении скорости тока крови, водородного показателя и температу-

ры, нарушении структуры клеток, воздействии биологически активных молекул) экспрессия селектинов повышается.

Р-селектин

Аминокислотная последовательность человеческого Р-селектина представлена 120 аминокислотами. Он имеет молекулярную массу около 140 кДа и простирается приблизительно на 40 нм от поверхности эндотелия. При экс-

прессии на мембране тромбоцитов молекулярная масса Р-селектина в восстановленном виде составляет около 149 кДа и содержит 28,8% углеводов по массе. Для Р-селектина типичны 9 консенсусных повторов в домене SCR. Он способен ассоциироваться в гомодимер путём взаимодействия трансмембранных доменов. Димеризация Р-селектина и его основного лиганда — гликопротеинового лиганда Р-селектина (PSGL-1 — от англ. P-selectin glycoprotein ligand 1) — способствует связыванию лейкоцитов с эндотелиоцитами. PSGL-1 — трансмембранный белок лейкоцитов [8].

Существует также растворимая форма Р-селектина (sР-селектин), образуется она путём альтернативного сплайсинга предшественника матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК). Данная фракция sР-селектина попадает в кровоток из активированных тромбоцитов. Как растворимая, так и мембранная формы селектинов экспрессируются стимулированными эндотелиальными клетками и тромбоцитами

Р-селектин находится в α -гранулах тромбоцитов и секреторных гранулах-тельцах Вейбеля–Паладе эндотелиальных клеток, участвует в первичном взаимодействии полиморфноядерных нейтрофилов и эндотелиоцитов, в частности в фокусе воспаления. Доказано, что, действуя совместно с цитокинами, он способен регулировать синтез интегринов. Максимальное его содержание возникает через 5–10 мин после активации клеток, и в течение получаса/часа Р-селектин отделяется от поверхности клеток [9].

На поверхность клеток селектин Р доставляется двумя способами. Основной — быстрая, за 2 мин, мобилизация из телец Вейбеля–Паладе, максимум приходится на 10-ю минуту, продолжительность — до 3 ч. При его осуществлении синтез новых молекул не происходит. Вызывается данный путь воздействием гистамина, тромбина, активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов [10].

Второй путь связан с усилением транскрипции мРНК Р-селектина и повышением его синтеза в эндотелиальных клетках *in vitro* и *in vivo* под действием провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1 β , липополисахаридов внешней мембраны бактерий. В этом процессе участвуют транскрипционный фактор NF- κ B и активирующий фактор транскрипции 2-ATF-2. Однако, в отличие от других млекопитающих, у человека и приматов данный путь отсутствует. В условиях *in vitro* было показано, что в человеческих эндотелиальных клетках фактор некроза опухоли α ,

напротив, замедляет транскрипцию мРНК Р-селектина, а в условиях *in vivo* уменьшает Р-селектин-опосредованную клеточную адгезию [11].

По результатам исследований G.V. Chaitanya и соавт., регуляция экспрессии селектина Р может осуществляться под влиянием оксида азота [12]. Так, введение неселективного ингибитора синтазы оксида азота L-NAME (от англ. NG-nitro-L-arginine methylester) сопровождается увеличением экспрессии селектина Р [13]. Кроме того, экспрессия селектина Р на поверхности эндотелиоцитов увеличивается под влиянием гипоксии и снижается на фоне гипогликемии.

Существуют данные, что эндотелию присуща гетерогенность синтеза молекул клеточной адгезии. Так, некоторое количество аортальных эндотелиоцитов не содержит селектин Р в отличие от эндотелиальных клеток пупочной вены.

Е-селектин

Е-селектин — гликопротеин с молекулярной массой около 116 кДа, экспрессирующийся на поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток сосудов. Ген Sel E человека расположен на хромосоме 1q22–q25, он состоит из 12 экзонов. В составе молекулы Е-селектина есть лектиновый домен, домен EGF и шесть богатых цистеином консенсусных повторов домена SCR, за которыми следует N-концевой лектиновый домен из 119 остатков, отвечающий за связывание с олигосахаридным компонентом. Продукция селектина Е в отличие от продукции селектина Р является индуцибельной, после клеточной активации требует транскрипции *de novo*. Интактный эндотелий его практически не экспрессирует. Напряжение сдвига и провоспалительные цитокины выступают в качестве факторов, влияющих на экспрессию Е-селектина на мембране эндотелиоцитов [14].

Е-селектин синтезируется на плазматической мембране эндотелиальных клеток через 4–6 ч после воздействия фактора некроза опухоли α , интерферона γ и интерлейкина-1. Этот селектин принимает участие в инициации адгезии активированных лейкоцитов к эндотелиоцитам в зоне воспаления [15]. Максимальная концентрация селектина Е может сохраняться в течение 1–2 сут. Величина напряжения сдвига и его продолжительность влияют на индуцированную цитокинами экспрессию Е-селектина. При совместном воздействии напряжения сдвига и цитокинов происходит максимальная экспрессия селектина Е через 8–12 ч. Сигнальные пути JNK (c-Jun N-terminal kinases — c-Jun N-концевые киназы) и MAPK p38 (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируе-

мая протеинкиназа) увеличивают экспрессию селектина Е. Вместе с тем его экспрессия NF-κВ-зависима [16].

Лигандами для связывания Е-селектина служат сиалированные олигосахариды (сиалил-Льюис А/Х), в том числе в составе таких гликопротеинов, как Е-селектиновый лиганд-1 (ESL-1) и PSGL-1. Известно, что они присутствуют в большем количестве на гранулоцитах, в меньшем — на моноцитах и Т-лимфоцитах [17]. Кроме того, лигандами Е-селектина могут быть гликофинголипиды, содержащие сиаловые кислоты.

Биологическое значение Е-селектина заключается в обеспечении привлечения лейкоцитов в очаг воспаления и осуществлении медленного роллинга нейтрофилов по поверхности активированных эндотелиальных клеток [18]. При дефиците селектина Е снижаются медленный роллинг лейкоцитов и выраженность воспалительной реакции. Селектин Е также участвует в адгезии предшественников эндотелиальных клеток, что способствует миграции последних и формированию капилляров. Введение аденовирусного вектора Е-селектина ускоряет образование капилляров и снижает выраженность некроза, вызванного ишемией. Таким образом, гиперэкспрессия Е-селектина подтверждает его участие в адгезии предшественников эндотелиоцитов и неоангиогенезе [19].

Л-селектин

Л-селектин имеет сходную организацию внеклеточных доменов с Р- и Е-селектинами и содержит в своей структуре два коротких SCR-домена комплемент-регуляторного белка с молекулярной массой около 75 и 110 кДа в зависимости от типа клетки. N-концевые 9 аминокислот играют решающую роль в механизме связывания молекулы лиганда с Л-селектином [20]. Эта часть молекулы также необходима для связывания лимфоцитов с высоким эндотелием посткапиллярных венул периферических лимфатических узлов и инвазии нейтрофилов в очаг воспаления. Есть данные, что Р- и Л-селектины связываются с О-гликанами, сульфатированным тирозином (ещё одна возможная посттрансляционная модификация) и другими аминокислотами вблизи N-конца PSGL-1. Л-селектин связывается с сиалированными, фукозилированными и сульфатированными N- и О-гликанами на гликопротеинах, экспрессирующихся на эндотелиальных клетках высоких эндотелиальных венул в лимфатических узлах [21].

Л-селектин участвует в процессах миграции лейкоцитов к воспалённым тканям, повышен-

ный уровень лигандов Л-селектина инициируют его экспрессию. Ещё одна важная роль Л-селектина заключается в адгезии циркулирующих лейкоцитов к лейкоцитам, прикреплённым к стенке кровеносного сосуда, известной как вторичное связывание.

Л-селектин непрерывно продуцируется на лейкоцитах и очень быстро освобождает поверхность клетки после её активации. Благодаря ему осуществляется адгезия лейкоцитов к клеткам лимфатических узлов и активированному эндотелию.

Участие селектинов в сердечно-сосудистых заболеваниях

К настоящему времени накоплено значительное количество данных о том, что молекулы адгезии участвуют не только в фиксации клеток в определённых зонах внутри тканей, но и в процессах передачи биохимической информации из внеклеточной среды посредством инициирования внутриклеточных сигнальных путей.

За последние 25 лет было показано, что селектины, в частности Р-селектин, способствуют развитию воспаления и тромбоза во многих доклинических моделях заболеваний, включая атеросклероз [22], ишемические повреждения [23], артериальный тромбоз [24, 25].

С одной стороны, нерегулируемая адгезия и активация лейкоцитов приводят к повреждению тканей, что связано с развитием ряда воспалительных, ишемических и реперфузионных повреждений [26]. С другой стороны, сердечно-сосудистые заболевания — основная причина заболеваемости и смертности, в связи с чем идёт активное изучение изменений отдельных биохимических сигнальных путей, для них характерных [27].

В связи с вышеизложенным изучение молекулярных механизмов функционирования адгезивных молекул позволит установить отдельные звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний с целью дальнейшего определения стратегических точек приложения терапевтического вмешательства [28].

Селектины и инфаркт миокарда

Гликаны, служащие основным лигандом селектинов, играют большую роль в механизмах адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток. В последнее время их всё чаще используют в качестве биомаркёров метаболических нарушений, в частности при инфаркте миокарда.

Нейтрофилы — первый тип клеток, которые проникают в очаг повреждения при инфаркте миокарда, и происходит это путём экспрессии

селективных лигандов, инициирующих адгезию к активированным эндотелиальным клеткам. Уже экстравазированные нейтрофилы фагоцитируют клеточный детрит, высвобождают протеолитические ферменты и генерируют активные формы кислорода, что приводит к деградации внеклеточного матрикса и инициации реакции заживления ран [29]. При этом оказывается цитотоксическое действие на жизнеспособные кардиомиоциты и кровеносные сосуды, что усугубляет повреждение миокарда, связанное с реперфузией [30]. Чрезмерное внутрисосудистое накопление нейтрофилов способствует повреждению капилляров и закупорке микрососудов, увеличивая продолжительность ишемического повреждения [31].

Проведённые исследования по подавлению Р-селектина рекомбинантным моноклональным антителом инклакумабом продемонстрировали положительные результаты в клинических исследованиях. По данным Jean-Claude Tardif и соавт., инклакумаб, по-видимому, уменьшает повреждение миокарда после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST [32].

В настоящее время проводят исследования поведения селективных и на эпигенетическом уровне. Так, В. Izzi и соавт. изучали тромбоцитарно-эндотелиальный рецептор PEAR 1 (от англ. platelet endothelial aggregation receptor), участвующий в активации тромбоцитов и мегакариоцитопозе, экспрессия которого обусловлена метилированием дезоксирибонуклеиновой кислоты. В своём исследовании они получили данные, свидетельствующие об отрицательной корреляции PEAR 1 с тромбоцитарно-моноцитарными конъюгатами, Р-селектином и количеством лейкоцитов и положительной корреляции с шириной распределения тромбоцитов и L-селектином. Это подтверждает эпигенетическую регуляцию PEAR 1, процессов воспаления и функционирования селективных [33].

М. Lampka и соавт., изучая уровни растворимых селективных при инфаркте миокарда, показали, что содержание sE-селектина повышается параллельно с выраженностью атерогенных изменений липидного профиля сыворотки крови, а уровень sP-селектина увеличивается в большей степени за счёт воспалительных и протромботических процессов. Однако sE- и sP-селектины адекватно не отражают степень активации эндотелия. На уровень sL-селектина влияют воспалительные процессы в сосудистой стенке. Снижение концентрации sL-селектина свидетельствует о функциональном истощении лейкоцитов у пациентов с инфарктом миокарда

и затрудняет оценку степени стимуляции лейкоцитов [34].

Х. Zhang и соавт., изучая делецию гена фермента ремоделирования хроматина BRG1 (brahma-related gene 1) в эндотелии, выяснили, что при такой мутации снижается инфильтрация очага инфаркта миокарда нейтрофилами и уменьшается уровень провоспалительных медиаторов в тканях сердца после повреждения, вызванного ишемией-реперфузией. Дальнейшие исследования показали, что BRG1 активирует транскрипцию подокаликсина (PODXL) — сиаломуцинового белка, экспрессируемого подоцитами, мезотелием, сосудистыми эндотелиальными клетками, гемопоэтическими стволовыми клетками и тромбоцитами и являющегося лигандом L-селектина. Известно, что PODXL имеет решающее значение для адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам сосудов в ответ на гипоксию-реоксигенацию. Нокдаун PНК, кодирующей BRG1, подавляет индуцированную гипоксией-реоксигенацией экспрессию PODXL и блокирует адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [35].

McEver, изучая молекулярные механизмы действия селективных при воспалительных и тромботических заболеваниях *in vitro* с целью разработки специальных препаратов, ингибирующих взаимодействия селективных с их лигандами, показал, что селектины запускают сигналы в лейкоцитах, вовлекая лиганды к PSGL-1 и интегральному клеточному гликопротеину CD44. При этом происходят конформационные изменения в структуре β_2 -интегринов, опосредующих медленный роллинг.

Также было выяснено, что *in vitro* сигнального действия селективных, как правило, недостаточно для индуцирования выработки супероксида, синтеза тканевого фактора, секреции цитокинов или образования нейтрофильных внеклеточных ловушек. Однако селективная сигнализация позволяет сигналам от других агонистов, например хемокинов или липидных аутокоидов, генерировать подобного рода реакции. Возникает ли такая кооперативная сигнализация *in vivo* — вопрос, требующий дальнейшего исследования. Результаты представленных исследований могут привести к пониманию механизмов патогенеза тромботических и воспалительных заболеваний и созданию новых лекарственных мишеней для лечения последних [36].

Селектины и тромбозы

Участие селективных в возникновении и развитии тромбозов уже некоторым образом было

освещено в представленном обзоре. Активация нейтрофилов и их последовательные взаимодействия с тромбоцитами способствуют тромбообразованию и артериальному тромбозу и представляют собой потенциальную терапевтическую цель. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов опосредовано через молекулы адгезии, такие как Р-селектин, Е-селектин и их лиганды, которые осуществляют физические клеточные взаимодействия и внутриклеточную сигнализацию. Высвобождение растворимых медиаторов, а также прямая передача сигналов между тромбоцитами и нейтрофилами приводят к их реципрокной активации и высвобождению нейтрофилами внеклеточных ловушек-каркасов конденсированного хроматина, играющих протромботическую роль при атеротромбозе [37].

Селектины и атеросклероз

Анализ риска развития атеросклеротических осложнений, основанный лишь на присутствии классических факторов риска, зачастую оказывается неполноценным. По этой причине предпринимают попытки по поиску полимодальных панелей маркёров, указывающих на присутствие заболевания. К ним относятся, в первую очередь, периферические маркёры крови и маркёры, свидетельствующие об ухудшении состояния артериальной стенки.

У пациентов с атеросклерозом в крови отмечают повышенный уровень классических медиаторов воспаления, таких как цитокины, молекулы клеточной адгезии, в том числе селектины, и острофазовые маркёры, например высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген и сывороточный амилоид А. Кроме того, установлена положительная корреляция между уровнем селектинов Р и Е и жёсткостью артерий, толщиной меди и интимы сонной артерии, стабильностью атеросклеротических бляшек и наличием клинически выраженных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с разным уровнем риска [38].

Активно идёт изучение функционирования селектинов при атеросклерозе, как у пациентов, так и в экспериментах на животных и на клеточных моделях. Так, S. Colijn и соавт., изучая действие фермента RIPK 3 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3), повышение активности которого ассоциируется с некроптозом, выявили, что он способен играть противовоспалительную роль, подавляя экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 в макрофагах и экспрессию селектина Е в эндотелиальных клетках. Этот факт даёт новую ин-

формацию об участии последнего в воспалительных сосудистых заболеваниях и поднимает вопросы об эффективности и безопасности его таргетирования в клинических условиях [39].

Zhishuai Ye и соавт. изучали роль взаимодействия Р-селектина с его специфическим лигандом PSGL-1 при атеросклерозе. Было показано, что это взаимодействие ускоряет течение атеросклероза, что связано с активацией миелоидной дифференцировки в ходе первичного ответа MYD88-зависимого сигнального пути (цитозольный адаптерный белок, участвующий в сигналинге через Toll-подобные рецепторы) и MyD88-независимого сигнальных путей Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [40].

С целью изучения вклада молекул адгезии в патогенез атеросклероза применяют генетическое моделирование последнего у экспериментальных животных. Так, R.G. Collins и соавт. моделировали у мышей дефицит молекул межклеточной адгезии селектина Р и ICAM-1, при этом животные получали избыточное количество жиров. На фоне указанного сочетания условий уменьшалась площадь атеросклеротического поражения. У мышей же, нокаутированных по генам Apo E и ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule 1), по сравнению с мышами, нокаутированными лишь по гену Apo E, отмечено значительное уменьшение площади атеросклеротического поражения аорты. Последний факт может свидетельствовать об участии молекул адгезии в развитии атеросклероза на ранних стадиях. Кроме того, целенаправленное воздействие на определённые гены позволяет влиять на площадь, охватываемую атеросклеротическим процессом [41]. Также исследование таргетирования растворимого Р-селектина показало его отрицательную роль при атеросклерозе [42]. Можно предположить, что гетерогенность продукции молекул межклеточной адгезии эндотелиоцитами отражает неоднородность различных участков сосудистого русла для инфильтрации лейкоцитами и, возможно, развития атеросклеротических повреждений.

Селектины и варикозная болезнь вен нижних конечностей

В последние годы происходит стремительное развитие флебологии, сформулированы новейшие представления о патогенезе заболеваний вен и механизмах повреждения венозной стенки. При этом одной из теорий патологии вен остаётся флебостаз в сочетании с лейкоцитарной агрессией, что также может осуществляться с участием молекул адгезии [43].

Г. Моїух и соавт. среди прочих маркёров эндотелиальной дисфункции изучали уровень Р-селектина с целью оценки корреляционных связей между его концентрацией в плазме крови и состоянием сосудистой стенки. Так, было отмечено, что компрессионная терапия улучшает состояние стенки варикозно расширенной вены, влияя на уровень содержания биомаркёров, связанных с эндотелиальной функциональностью, воспалением, окислительным стрессом и коагуляцией [44].

Ж. Mikula-Pietrasik и соавт. при прямом сравнении сывороток крови от пациентов с варикозом и здоровых доноров показали, что патологическая сыворотка содержит повышенные концентрации молекул межклеточной адгезии, в том числе Р-селектина, при этом уровень последнего отрицательно коррелирует с календарным возрастом [45]. Далее исследователи подвергали стареющие эндотелиальные клетки вен пуповины действию сыворотки крови от пациентов с варикозом и отмечали повышение уровня вырабатываемых этими клетками ICAM-1, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), Р-селектина, uPA (plasminogen activator, urokinase), PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) и ET-1.

В. Goshchynsky и соавт. при проведении своих исследований констатировали наличие значимых патоморфологических и патофизиологических изменений в стенке глубоких вен с нарушением целостности эндотелиальной выстилки. На 10-е и 60-е сутки послеоперационного периода зарегистрировано повышение концентраций маркёров эндотелиальной дисфункции: Р-селектина, Е-селектина, активатора плазминогена тканевого типа, эндотелина-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), циркулирующих эндотелиальных клеток. Также установлено, что, несмотря на оперативное вмешательство, показатели эндотелиальной дисфункции снижаются, но в отдалённом послеоперационном периоде не приходят в норму [46].

Селектины и пролапс митрального клапана

А.В. Ягода и соавт. выявили у пациентов с пролапсом митрального клапана гиперпродукцию циркулирующих молекул клеточной адгезии — селектина Е, VCAM-1 и ICAM-1, что служит показателем процесса активации эндотелия, приводящего к возможным изменениям сосудистого гомеостаза. Параллельно у пациентов отмечено снижение содержания PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule), что, вероятно, доказывает защитную функцию данной молекулы в отношении развития тром-

бозов. Также снижение количества PECAM-1 может быть связано с определёнными ранее низкими показателями коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с пролапсом митрального клапана [47].

Необходимо отметить, что в течение последних 5 лет увеличивается количество публикаций, посвящённых инструментальной молекулярной визуализации воспаления. И с этой целью используют Р-селектин как маркёр воспаления, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний, для которых особенно важна ранняя диагностика. Так, доклиническая молекулярная визуализация Р-селектина была продемонстрирована с помощью позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и ультразвуковых методов с использованием различных агентов, в частности фукоидана или антител против Р-селектина [48].

В. Li и соавт. также изучали действие капсул с фукоиданом. Исследование показывает, что они способны связываться с Р-селектином и активированными агрегатами тромбоцитов, даже в условиях высокой скорости потока. Это свойство можно использовать с целью молекулярной диагностики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующихся повышенной экспрессией Р-селектина [49].

Кроме того, всё больше публикаций, в которых обсуждают таргетные терапевтические подходы, нацеленные на взаимодействие рецептора/лиганда селективных, которые могут быть использованы с целью подавления воспалительной реакции или для лучшей миграции лейкоцитов в ткани. К примеру, путём модификации экспрессии рецепторов селективных можно целенаправленно управлять миграцией фагоцитирующих лейкоцитов [50].

Заключение

Таким образом, к настоящему времени многочисленные исследования, включая модели *in vitro* и *in vivo*, продемонстрировали существенную роль селективных в инициации внутриклеточных сигнальных путей и регуляции межклеточных взаимодействий лейкоцитов с сосудистой стенкой. Участвуя в регуляции селектин-зависимой активации и адгезии лейкоцитов, указанные молекулы клеточной адгезии функционируют в различных физиологических и патологических процессах, в том числе при развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Прерывание каскада взаимодействия лейкоцитов и эндотелиальных клеток — одно из

основных направлений исследований, и его терапевтический потенциал находится в стадии интенсивного изучения. Разработка реальных ингибиторов взаимодействий селектинов с их лигандами *in vivo* является сложной задачей из-за двойственной роли селектинов. В связи с вышеизложенным дальнейшее изучение биохимических сигнальных путей, связанных с селектин-зависимыми клеточными взаимодействиями, позволит лучше понять механизмы, участвующие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также поможет в поиске новых подходов к разработке терапевтических вмешательств.

Участие авторов. Р.Е.К. и И.А.С. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование; Н.В.К., Н.Д.М. и А.Н.Р. — анализ данных, подготовка текста, редактирование.

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Wayne Smith C. Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):S375–S379; quiz S414. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.07.030.
- Silva M, Videira PA, Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: Implications for infection, inflammation, and immunotherapy. *Front Immunol*. 2018;8:1878. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01878.
- Ludwig RJ, Schon MP, Boehncke WH. P-selectin: A common therapeutic target for cardiovascular disorders, inflammation and tumour metastasis. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11(8):1103–1117. DOI: 10.1517/14728222.11.8.1103.
- Tvaroška I, Selvaraj C, Koča J. Selectins — The two Dr. Jekyll and Mr. Hyde faces of adhesion molecules — a review. *Molecules*. 2020;25(12):2835. DOI: 10.3390/molecules25122835.
- Ashwell G, Modell AG. The role of surface carbohydrates in liver recognition and the transport of circulating glycoproteins. In: Meister A, editor. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*. Vol. 41. New York: John Wiley & Sons; 1974. p. 99–128. DOI: 10.1002/9780470122860.ch3.
- Sperandio M, Gleissner CA, Ley K. Glycosylation in immune cell trafficking. *Immunol Rev*. 2009;230(1):97–113. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00795.x.
- Kappelmayer J, Nagy BJ. The interaction of selectins and PSGL-1 as a key component in thrombus formation and cancer progression. *Biomed Res Int*. 2017;6138145. DOI: 10.1155/2017/6138145.
- Ramachandran V, Yago T, Epperson TK, Kobzdej MM, Nollert MU, Cummings RD, Zhu C, McEver RP. Dimerization of a selectin and its ligand stabilizes cell rolling and enhances tether strength in shear flow. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(18):10166–10171. DOI: 10.1073/pnas.171248098.
- Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood*. 1996;88(9):3259–3287. DOI: 10.1182/blood.V88.9.3259.bloodjournal8893259.
- Kvietys PR, Granger DN. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(3):556–592. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.002.
- Liu Z, Miner JJ, Yago T, Yao L, Lupu F, Xia L, McEver RP. Differential regulation of human and murine P-selectin expression and function *in vivo*. *J Exp Med*. 2010;207(13):2975–2987. DOI: 10.1084/jem.20101545.
- Hossain M, Qadri SM, Liu L. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature. *J Inflamm (Lond)*. 2012;9:28. DOI: 10.1186/1476-9255-9-28.
- Chaitanya GV, Cromer W, Wells S, Jennings M, Mathis JM, Minagar A, Alexander JS. Metabolic modulation of cytokine-induced brain endothelial adhesion molecule expression. *Microcirculation*. 2012;19(2):155–165. DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00141.x.
- Huang RB, Gonzalez AL, Eniola-Adefeso O. Laminar shear stress elicit distinct endothelial cell E-selectin expression pattern via TNF α and IL-1 β activation. *Biotechnol Bioeng*. 2013;110(3):999–1003. DOI: 10.1002/bit.24746.
- Huang RB, Eniola-Adefeso O. Shear stress modulation of IL-1 β -induced E-selectin expression in human endothelial cells. *PLoS One*. 2012;7(2):e31874. DOI: 10.1371/journal.pone.0031874.
- Chen TC, Chien SJ, Kuo HC, Huang WS, Sheen JM, Lin TH, Yen CK, Sung ML, Chen CN. High glucose-treated macrophages augment E-selectin expression in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2011;286(29):25564–25573. DOI: 10.1074/jbc.M111.230540.
- Nimrichter L, Burdick MM, Aoki K, Laroy W, Fierro MA, Hudson SA, Von Seggern CE, Cotter RJ, Bochner BS, Tiemeyer M, Konstantopoulos K, Schnaar RL. E-selectin receptors on human leukocytes. *Blood*. 2008;112(9):3744–3752. DOI: 10.1182/blood-2008-04-149641.
- Sundt P, Pospieszalska MK, Cheung LS, Konstantopoulos K, Ley K. Biomechanics of leukocyte rolling. *Biorheology*. 2011;48(1):1–35. DOI: 10.3233/BIR-2011-0579.
- Nishiwaki Y, Yoshida M, Iwaguro H, Masuda H, Nitta N, Asahara T, Isobe M. Endothelial E-selectin potentiates neovascularization via endothelial progenitor cell-dependent and -independent mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(3):512–518. DOI: 10.1161/01.ATV.0000254812.23238.2b.
- Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М., Широков В.Ю., Жданова О.Ю. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки. *Успехи физиологических наук*. 2014;45(4):34–49. [Ivanov AN, Norkin IA, Puchinyan DM, Shirokov VY, Zhdanova OY. Endothelial cell adhesion molecules. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2014;45(4):34–49. (In Russ.)]
- Jutila MA, Watts G, Walcheck B, Kansas GS. Characterization of a functionally important and evolutionarily well-conserved epitope mapped to the short consensus repeats of E-selectin and L-selectin. *J Exp Med*. 1992;175(6):1565–1573. DOI: 10.1084/jem.175.6.1565.
- Khodabandehlou K, Masehi-Lano J, Poon C, Wang J, Chung EJ. Targeting cell adhesion molecules with nanoparticles using *in vivo* and flow-based *in vitro* models of atherosclerosis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017;242(8):799–812. DOI: 10.1177/1535370217693116.
- Henning RJ, Bourgeois M, Harbison RD. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) and PARP inhibitors: Mechanisms of action and role in cardiovascular disorders.

Cardiovasc Toxicol. 2018;18(6):493–506. DOI: 10.1007/s12012-018-9462-2.

24. Grilz E, Marosi C, Königsbrügge O, Riedl J, Posch F, Lamm W, Lang IM, Pabinger I, Ay C. Association of complete blood count parameters, D-dimer, and soluble P-selectin with risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2019;17(8):1335–1344. DOI: 10.1111/jth.14484.

25. Schutzman LM, Rigor RR, Khosravi N, Galante JM, Brown IE. P-selectin is critical for *de novo* pulmonary arterial thrombosis following blunt thoracic trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86(4):583–591. DOI: 10.1097/TA.0000000000002166.

26. Van der Laan AM, Hirsch A, Robbers LF, Nijveldt R, Lommerse I, Delewi RA, van der Vleuten P, Biemond BJ, Zwaginga JJ, van der Giessen WJ, Zijlstra F, van Rossum AC, Voermans C, van der Schoot CE, Piek JJ. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Monocytes and myocardial infarction. *Am Heart J.* 2012;163:57–65.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.002.

27. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Егоров А.А., Поваров В.О. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2020;28(1):79–87. [Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, Egorov AA, Povarov VO. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(1):79–87. (In Russ.)] DOI: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87.

28. Weil BR, Neelamegham S. Selectins and immune cells in acute myocardial infarction and post-infarction ventricular remodeling: Pathophysiology and novel treatments. *Front Immunol.* 2019;10:300. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00300.

29. Ma Y, Yabluchanskiy A, Lindsey ML. Neutrophil roles in left ventricular remodeling following myocardial infarction. *Fibrogen Tissue Repair.* 2013;6(1):11. DOI: 10.1186/1755-1536-6-11.

30. Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, Arslan F, Appelman Y, de Kleijn DPV. The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovasc Res.* 2012;94(2):276–283. DOI: 10.1093/cvr/cvs018.

31. Heusch G. The coronary circulation as a target of cardioprotection. *Circ Res.* 2016;118(10):1643–1658. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308640.

32. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Grégoire JC, Ibrahim R, Heinonen TM, Robb S, Bertrand OF, Cournoyer D, Johnson D, Mann J, Guertin MC, L'Allier PL. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. Randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):2048–2055. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.003.

33. Izzi B, Gianfagna F, Yang Wen-Yi, Cludts K, De Curtis A, Verhamme P, Di Castelnuovo A, Cerletti C, Donati MB, de Gaetano G, Staessen JA, Hoylaerts MF, Iacoviello L, Moli-family Investigators. Variation of PEAR1 DNA methylation influences platelet and leukocyte function. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):151. DOI: 10.1186/s13148-019-0744-8.

34. Lampka M, Grabczewska Z, Krajewska M, Piskorska E, Hołyńska-Iwan I, Kubica J. Soluble selectins in myocardial infarction. *Pol Merkur Lekarski.* 2013;34(202):188–191.

35. Zhang X, Liu S, Weng X. Brg1 deficiency in vascular endothelial cells blocks neutrophil recruitment and ameliorates cardiac ischemia-reperfusion injury in mice. *Int J Cardiol.* 2018;15(269):250–258. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.07.105.

36. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107(3):331–339. DOI: 10.1093/cvr/cvv154.

37. Pircher J, Engelmann B, Massberg S, Schulz C. Platelet-neutrophil crosstalk in atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2019;119(8):1274–1282. DOI: 10.1055/s-0039-1692983.

38. Poredoš P, Ježovnik MK. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance. *Vasa.* 2015;44(4):247–256. DOI: 10.1024/0301-1526/a000439.

39. Colijn S, Muthukumar V, Xie J, Gao S, Grif-fi CT. Cell-specific and athero-protective roles for RIPK3 in a murine model of atherosclerosis. *Dis Model Mech.* 2020;13(1):dmm041962. DOI: 10.1242/dmm.041962.

40. Ye Zi, Zhong L, Zhu S, Wang Y. The P-selectin and PSGL-1 axis accelerates atherosclerosis via activation of dendritic cells by the TLR4 signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2019;10(7):507. DOI: 10.1038/s41419-019-1736-5.

41. Collins RG, Velji R, Guevara NV, Hicks MJ, Chan L, Beaudet AL. P-selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Exp Med.* 2000;191(1):189–194. DOI: 10.1084/jem.191.1.189.

42. Woollard KJ, Chin-Dusting J. Therapeutic targeting of P-selectin in atherosclerosis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2007;6(1):69–74. DOI: 10.2174/187152807780077345.

43. Шанаев И.Н. Современные теории патогенеза трофических язв венозной этиологии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2019;7(4):600–611. [Shanaev IN. Modern theories of pathogenesis of trophic ulcer of venous etiology. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2019;7(4):600–611. (In Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ201974600-611.

44. Moñux G, Serna-Soto M, Plá-Sánchez F, Zamorano-León JJ, Segura A, Rial R, Freixas G, Zekri-Nechar K, Hugo-Martínez C, Serrano J, López-Farré A. Compression stockings attenuate the expression of proteins associated with vascular damage in human varicose veins. *Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(2):428–434. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.05.020.

45. Mikuła-Pietrasik J, Uruski P, Aniukiewicz K, Sosińska P, Krasinski Z, Tykarski A, Książek K. Serum from varicose patients induces senescence-related dysfunction of vascular endothelium generating local and systemic proinflammatory conditions. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2069290. DOI: 10.1155/2016/2069290.

46. Goshchynsky V, Migenko B, Riabokon S. Pathophysiological and pathomorphological aspects of relapse of varicose veins after endovascular laser vein coagulation. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2468–2475. DOI: 10.36740/WLek 202011124.

47. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Гладких Л.Н. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(1):45–50. [Yagoda AV, Gladkikh NN, Gladkikh LN. The specifics of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2016;15(1):45–50. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2016-1-45-50.

48. Perkins LA, Anderson CJ, Novelli EM. Targeting P-selectin adhesion molecule in molecular imaging: P-selectin

expression as valuable imaging biomarker of inflammation in cardiovascular disease. *J Nucl Med.* 2019;60(12):1691–1697. DOI: 10.2967/jnumed.118.225169.

49. Li B, Juenet M, Aid-Launais R, Maire M, Ollivier V, Letourneur D, Chauvierre C. Development of polymer microcapsules functionalized with fucoidan to target P-selec-

tin overexpressed in cardiovascular diseases. *Adv Healthc Mater.* 2017;6(4):1601200. DOI: 10.1002/adhm.201601200.

50. Silva M, Videira PA, Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: Implications for infection, inflammation, and immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;8:1878. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01878.

Сведения об авторах

Калинин Роман Евгеньевич, докт. мед. наук., проф., зав. каф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Короткова Наталья Васильевна, канд. мед. наук, доц., каф. биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, с.н.с. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; fnv8@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7974-2450>

Сучков Игорь Александрович, докт. мед. наук., проф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; i.suchkov@rzgmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Мжаванадзе Нина Джансуговна, канд. мед. наук, доц., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, с.н.с. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Рябков Александр Николаевич, докт. мед. наук., доц., каф. фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; ryabkov.an@tfoms-rzn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4705-747X>

Author details

Roman E. Kalinin, M.D., D. Sci., Prof., Head, Depart. of cardiovascular, endovascular, operative surgery and topographic anatomy, Ryazan State Medical University; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Natalya V. Korotkova, M.D., Cand. Sci., Assoc. Prof., Depart. of biological chemistry with course of clinical laboratory diagnostics, Continuing Professional Education Faculty, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan; fnv8@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7974-2450>

Igor A. Suchkov, M.D., D. Sci., Prof., Depart. of cardiovascular, endovascular, operative surgery and topographic anatomy, Ryazan State Medical University; i.suchkov@rzgmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Nina D. Mzhavanadze, M.D., Cand. Sci., Assoc. Prof., Depart. of cardiovascular, endovascular, operative surgery and topographic anatomy, senior researcher at the central research laboratory, Ryazan State Medical University; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Alexander N. Ryabkov, M.D., Cand. Sci., Assoc. Prof., Depart. of Pharmacology with Course of Pharmacy, Continuing Professional Education Faculty, Ryazan State Medical University; ryabkov.an@tfoms-rzn.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4705-747X>

Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза

Г.Р. Аюпова*, И.Р. Миннихметов, Р.И. Хусаинова

Республиканский медико-генетический центр, г. Уфа, Россия;
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Реферат

Муковисцидоз — частое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, отличающееся выраженной генетической гетерогенностью, связанным с ней клиническим полиморфизмом, тяжёлым течением и прогнозом. Заболевание встречается в мире у представителей различных популяций и этнических групп, с равной частотой среди мужского и женского населения. В основе молекулярного патогенеза заболевания лежат нарушения синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR — от англ. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), что приводит к различным функциональным нарушениям в работе хлорных каналов. Как следствие этого увеличивается вязкость секретов и развивается экзокринопатия, что приводит к нарушению в работе многих органов и систем. Главная причина развития муковисцидоза — мутация в гене CFTR. Выделяют семь генетических классов мутаций в гене CFTR, они главным образом определяют тяжесть заболевания. Основным критерием в постановке диагноза «муковисцидоз» считают увеличение концентрации ионов хлора в секрете потовых желёз более 60 ммоль/л при постановке потового теста классическим методом по Гибсону–Куку. Исключение составляет мутация в гене CFTR— 3849+10kbC>T, ассоциированная с нормальным или пограничным результатом потовых проб. Долгое время лечение пациентов, страдающих муковисцидозом, было симптоматическим, при этом течение заболевания оставалось тяжёлым и приводило к ранней летальности пациентов. Однако в последние десятилетия современные достижения в области изучения молекулярно-генетических аспектов муковисцидоза позволили совершить научный прорыв в создании патогенетической терапии данного заболевания. Появились новые эффективные препараты, которые способствуют улучшению состояния здоровья пациентов и качества их жизни. Возрастает актуальность изучения молекулярного механизма заболевания для развития персонализированного подхода в лечении муковисцидоза, что является перспективным направлением на пути к обретению здоровья для данной категории пациентов.

Ключевые слова: муковисцидоз, история, генетика, клиническая картина, неонатальный скрининг, ДНК-диагностика, ген трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза CFTR, таргетная терапия.

Для цитирования: Аюпова Г.Р., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Проблемы и достижения в изучении клинико-генетических аспектов муковисцидоза. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):628–640. DOI: 10.17816/KMJ2022-628.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-628

Problems and achievements in the study of clinical and genetic aspects of cystic fibrosis

G.R. Ayupova*, I.R. Minniakhmetov, R.I. Khusainova
Republican Medical Genetic Center, Ufa, Russia;
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Cystic fibrosis is a common hereditary autosomal recessive disease characterized by pronounced genetic heterogeneity, associated clinical polymorphism, severe course and prognosis. The disease occurs worldwide in representatives of various populations and ethnic groups, with equal frequency among the male and female population. The

*Для переписки: guzel8319@gmail.com

Поступила 01.11.2021; принята в печать 22.12.2021;
опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: guzel8319@gmail.com

Submitted 01.11.2021; accepted 22.12.2021;
published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

molecular pathogenesis of the disease is based on disturbances in the synthesis, structure and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR), which leads to various functional disorders in the work of chloride channels. As a result, the viscosity of secretions increases and exocrinopathy develops, which leads to disruption in the functioning of all organs and systems. The main cause of cystic fibrosis is a mutation in the CFTR gene. There are seven genetic classes of mutations in the CFTR gene, they mainly determine the severity of the disease. The main criterion in the diagnosis of cystic fibrosis is an increase in the concentration of chlorine ions in the secretion of sweat glands of more than 60 mmol/l when performing a sweat test using the classical Gibson–Cook method. An exception is a mutation in the CFTR–3849+10kbC>T gene, which is associated with a normal or borderline sweat test result. For a long time, the treatment of patients suffering from cystic fibrosis was symptomatic, while the course of the disease remained severe and led to early mortality of patients. However, in recent decades, modern achievements in the field of studying the molecular genetic aspects of cystic fibrosis have made it possible to make a scientific breakthrough in the creation of pathogenetic therapy for this disease. New effective drugs that improve the health of patients and their quality of life have appeared. The relevance of studying the molecular mechanism of the disease for the development of a personalized approach in the treatment of cystic fibrosis is increasing, which is a promising direction on the way to gaining health for this category of patients.

Keywords: cystic fibrosis, history, genetics, clinical picture, neonatal screening, DNA diagnostics, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR), targeted therapy.

For citation: Ayupova GR, Minniakhmetov IR, Khusainova RI. Problems and achievements in the study of clinical and genetic aspects of cystic fibrosis. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):628–640. DOI: 10.17816/KMJ2022-628.

Введение

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — самое частое наследственное клинически и генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, основная причина развития которого — мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR — от англ. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), в результате чего нарушается работа всех желез внутренней секреции и функции жизненно важных органов и систем. Заболевание встречается во всех странах мира, но существуют выраженные популяционные различия по его частоте с уменьшением градиента распространения с Севера на Юг и с Запада на Восток Евразии [1, 2]. Муковисцидоз встречается с равной частотой у людей обоих полов. Серьёзная проблема заключается в том, что больные дети рождаются в «здоровых семьях», поэтому определение гетерозиготного носительства — важная задача современного здравоохранения для оценки риска рождения больных детей [2].

По данным национальных регистров, в мире сегодня живут приблизительно 70 000 человек с установленным диагнозом «муковисцидоз» [2]. В России эту патологию выявляют с частотой 1:4900 новорождённых [2]. Ежегодно в России диагностируют около 150 новых случаев муковисцидоза. Общее количество больных муковисцидозом в России по данным Росстата на 1 января 2019 г. составляло 3645 человек. Частота муковисцидоза в Российской Федерации 2,5 на 100 тыс. населения согласно данным Регистра больных муковисцидозом от 2018 г. [3].

В Регистр больных муковисцидозом Российской Федерации вошли данные о 3142 пациентах из 81 региона Российской Федерации. ДНК-диагностика¹ проведена у 94,3%, среди них у 89,3% выявлена мутация в гене CFTR, две мутации обнаружены у 82,4%. У 14% выявлена одна мутация, у 3,7% больных генетических вариантов не выявлено [3].

В Республике Башкортостан по данным Республиканской медицинской информационно-аналитической системы на 1 января 2021 г. зарегистрированы 95 пациентов с различными формами муковисцидоза. На базе ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» проведена ДНК-диагностика у всех пациентов с установленным диагнозом «муковисцидоз». Наиболее частой мутацией у пациентов из Республики Башкортостан бывает F508del, которая встречается на 46,15% хромосом. У 16 пациентов с муковисцидозом мутация F508del встречается в гомозиготном состоянии (17,6%), у 52 — в гетерозиготном состоянии (57,4%), у 45 пациентов данная мутация сочетается с другими мутациями и представляет компаунд-гетерозиготный вариант.

Среди них 12 больных детского возраста, имеющих мутацию F508del в гомозиготном состоянии; им проведено генетическое обследование с целью исключения наличия в генотипе варианта L467F, при котором лекарственный препарат ивакафтор + лумакафтор неэффективен [4]. У 1 пациента обнаружена данная мутация.

¹ ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Второй по частоте оказалась известная мутация E92K [с.274G>A; p.(Glu92Lys)], которая выявлена на 10,44% хромосом. Данная мутация ни разу не встречалась в гомозиготном состоянии, все выявленные случаи — компаунд-гетерозиготные варианты, у 14 пациентов мутация E92K сочетается с вариантом F508del (15,38%).

Третья мажорная мутация — CFTRdele2-3, частота составила 6,04%, выявлена у 8 пациентов в компаунд-гетерозиготном состоянии (8,79%), а у 3 пробандов вторая мутация не идентифицирована.

Таким образом, обнаружены популяционные особенности молекулярного механизма развития муковисцидоза у пациентов из Республики Башкортостан, что позволяет повысить эффективность ДНК-диагностики. Выявлены 11 пациентов детского возраста, гомозиготных по мутации F508del, для которых эффективна существующая в настоящее время таргетная терапия — комбинация ивакафтор (потенциатор белка CFTR) + лумакафтор (корректор белка CFTR) [4]. Цель патогенетического лечения — повышение количества активного белка CFTR на поверхности клеток экзокринных желёз, повышение лёгочной функции, снижение частоты лёгочных обострений и замедление прогрессирования заболевания [5–7].

История изучения муковисцидоза

Муковисцидоз известен с древности. В средние века среди европейских народов считали, что ребёнок, при поцелуе которого ощущается солёный привкус на губах, обречён на скорую смерть, но объяснить патогенез заболевания не удавалось [8]. С развитием научных знаний развивались и представления о природе заболевания. В 1936 г. один из основоположников современной педиатрии Guido Fanconi впервые описал муковисцидоз. Он совместно с командой докторов выявил и описал первые случаи кистозного фиброза поджелудочной железы и бронхоэктазы у детей, указав на семейный характер заболевания. Затем в 1938 г. вышла монография американского патологоанатома D.H. Andersen «Кистозный фиброз поджелудочной железы и его взаимоотношение с целиакией». Таким образом, заболевание было выделено в самостоятельную нозологическую единицу, и в его терапии начали применять панкреатический фермент [9].

В 1946 г. термин «муковисцидоз» (лат. *mucus* — слизь, *viscus* — вязкий) ввёл американский педиатр S. Farber. Он указал на вторичный характер поражения внутренних органов при этом заболевании в связи с обструкцией вязкой слизью выводных протоков желёз [10].

Во второй половине XX века учёные J. West и Paudi Sant'Agnese впервые описали функциональное состояние и ателектазы в лёгких у детей с муковисцидозом. Изначально муковисцидоз называли «болезнью солёного поцелуя», это наблюдение позволило в 1953 г. педиатрам из США во главе с Paudi Sant'Agnese изучить симптом повышенного содержания хлоридов в поте у больных муковисцидозом, что дало возможность в 1959 г. L.E. Gibson и R.E. Cook применить пилокарпиновый тест для проведения потовой пробы, который и сегодня остаётся главным диагностическим критерием ранней диагностики муковисцидоза [2].

Доктора H. Shwachman и L. Kulczycki представили медицинской общественности разработанную ими систему клинической оценки тяжести заболевания, которая актуальна по настоящее время [11]. Лёгочная инфекция бывает ведущей причиной смертности при муковисцидозе. С приходом эры применения антибиотикотерапии удалось увеличить продолжительность жизни больных. Также учёные того времени понимали важность ранней постановки диагноза, особое значение придавали ежедневной кинезотерапии [2].

В 1949–1953 гг. H. Shwachman и N. Hoiby провели исследования эффективности антибиотикотерапии, и на основе их данных в схему лечения муковисцидоза с конца 1970-х годов были внедрены регулярные (1 раз в 3 мес) курсы внутривенной антибактериальной терапии препаратами с антисинегнойной активностью [12].

С 1999 г. для контроля инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, начато применение ингаляционного тобрамицина — аминогликозида с антисинегнойной активностью, имеющего минимум побочных эффектов и хорошую переносимость [13]. Исследования под руководством B. Ramsey показали достоверное улучшение объёма форсированного выдоха на 10% за 20 мес наблюдения и уменьшение количества обострений, тогда как в группе плацебо была отрицательная динамика [13].

В 1964 г. L. Matthews изложил универсальный комплексный подход к терапии заболевания: борьба с обструкцией дыхательных путей и вторичной инфекцией, коррекция панкреатической недостаточности и дефицита питания. Данная концепция легла в основу работы центров муковисцидоза [14].

В 1978 г. R. Kraemer доказал, что высококалорийное питание с использованием очень высоких доз панкреатических ферментов эффективно для больных муковисцидозом, тесно

коррелирует с выживаемостью, а дефицит веса существенно ухудшает прогноз [15].

В 1989 г. совместная работа группы учёных из Канады и США под началом доктора Lap-Chee Tsui выявила мажорный ген, который получил название «трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза» (CFTR) [16]. Началась эпоха ДНК-диагностики муковисцидоза с поиском мутаций, вовлечённых в патогенез заболевания.

В 1990 г. новым прорывом в лечении муковисцидоза стал генно-инженерный муколитик дорназа альфа. К концу года применения дорназы альфа у больных происходит увеличение объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду на 7,3%, снижается инфицирование синегнойной палочкой дыхательных путей. Установлено, что как краткосрочное (от 1 нед до 2 мес), так и долгосрочное (от 1 до 4 лет) лечение дорназой альфа снижало частоту обострений бронхолёгочного процесса, значительно замедляло регресс объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду, улучшало нутритивный статус, а также оказывало выраженное противовоспалительное действие [17].

В 1993 г. для терапии муковисцидоза начали применять инновационный препарат панкреатин (мини-микросферы в кишечнорастворимой оболочке), он улучшил нутритивный статус больных муковисцидозом [18].

Большой вклад в изучение муковисцидоза внесли отечественные учёные. У истоков исследования проблемы муковисцидоза в бывшем СССР стояли профессора С.В. Рачинский, В.К. Таточенко, Н.И. Капранов. Российские учёные К.К. Примбетов, М.Я. Ниязова, А.Б. Абилов, М.Г. Георгобияни, И.Е. Турина, Л.А. Петросян, Н.Ю. Каширская, О.И. Симонова, Т.Е. Гембицкая, Л.А. Желенина, А.Г. Черменский, Л. Ковалёва, В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.Г. Чучалина, Л. Кренина, Е.Л. Амелина, С.А. Красовский, В.А. Самойленко, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, А.В. Черняк, С.Н. Авдеев и другие проводили исследования патофизиологических и патоморфологических особенностей, микробиологического статуса у пациентов, иммунологических, микроциркуляторных, сердечно-сосудистых нарушений, поражения желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, клинико-функциональной эффективности кинезитерапии при муковисцидозе. Они уделяли внимание совершенствованию методов лечения муковисцидоза и медико-генетического консультирования семей. Генетику муковисцидоза в нашей стране изучают

учёные С.И. Куцев, Е.К. Гинтер, Е.И. Кондратьева, Н.В. Петрова, В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, С.А. Красовский, О.И. Голубцова, С.Л. Кожевникова, Г.В. Павлов и др. [19].

С 1990 г. в России открывается сеть центров по оказанию специализированной помощи пациентам с муковисцидозом. В настоящий момент в Российской Федерации функционирует сеть из 57 региональных центров диагностики и лечения детей и 10 центров для взрослых, больных муковисцидозом, возглавляемых научно-консультативным отделом муковисцидоза Медико-генетического научного центра Российской академии медицинских наук [19, 20].

Значительное улучшение ранней диагностики заболевания достигнуто в 2006 г. после внедрения программы обязательного неонатального скрининга на муковисцидоз [3]. Комплексный мультидисциплинарный подход к ранней диагностике и своевременной терапии заболевания способствовал увеличению продолжительности жизни больных [20].

Были проведены глубокие исследовательские поиски, и достигнут прогресс в понимании последствий мутаций в гене для структуры и функции белка CFTR. Созданы методы лечения, специфичные для мутаций, но в настоящее время они доступны только для определённых мутаций [21]. Продолжаются разработки ряда других соединений с иными механизмами действия. Можно предвидеть, что новые комбинации соединений улучшат коррекцию функции белка CFTR. Развитие новых стратегий, таких как создание препаратов для преждевременного считывания стоп-кодонов, антисмысловых олигонуклеотидов, которые будут исправлять основной дефект на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты, редактирование гена для восстановления дефектного гена, генной терапии, позволит влиять на патогенез заболевания, что повысит эффективность лечения для всех пациентов с муковисцидозом [22].

Клинические аспекты заболевания

Муковисцидоз характеризуется широким спектром клинических проявлений. Заболевание можно заподозрить по ряду признаков (табл. 1, 2). Обусловленные муковисцидозом нарушения в поражённых органах разнообразны как по степени тяжести, так и по скорости прогрессирования. Болезнь обнаруживают при рождении, чаще на 1-м году жизни, иногда в зрелом возрасте.

В настоящее время существует классификация, принятая Всемирной организацией здравоохранения, Международной ассоциацией

Таблица 1. Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики с муковисцидозом [21]

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка, рецидивирующая или хроническая пневмония, отставание в физическом развитии, неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул, хроническая диарея, выпадение прямой кишки, затяжная неонатальная желтуха, солёный вкус кожи, тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде, хроническая гипoeлектролитемия, данные семейного анамнеза о смерти детей на 1-м году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями, гипопроотеинемия/отёки, мекониевый илеус
Дошкольный	Стойкий кашель с гнойной мокротой или без неё, диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка, хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит, отставание в весе и росте, выпадение прямой кишки, инвагинация, хроническая диарея, симптом «барабанных палочек», кристаллы соли на коже, гипотоническая дегидратация, гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз, гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени
Школьный	Хронические респираторные симптомы неясной этиологии, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте, хронический синусит, назальный полипоз, бронхоэктазы, симптом «барабанных палочек», хроническая диарея, синдром дистальной интестинальной обструкции, панкреатит, выпадение прямой кишки, сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами, гепатомегалия, заболевание печени неясной этиологии
Подростки и взрослые	Гнойное заболевание лёгких неясной этиологии, симптом «барабанных палочек», панкреатит, синдром дистальной интестинальной обструкции, сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами, признаки цирроза печени и портальной гипертензии, отставание в росте, задержка полового развития, инфертильность с азооспермией у пациентов мужского пола, снижение фертильности у больных женского пола

Таблица 2. Клинические проявления, характерные для муковисцидоза [21]

Высокоспецифичные для муковисцидоза	Менее специфичные для муковисцидоза
<i>Со стороны системы пищеварения.</i> Мекониевый илеус. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей	<i>Со стороны системы пищеварения.</i> Отставание в физическом развитии, гипопроотеинемия, дефицит жирорастворимых витаминов, синдром дистальной интестинальной обструкции, ректальный пролапс, билиарный цирроз, портальная гипертензия, желчнокаменная болезнь у детей без гемолитического синдрома, первичный склерозирующий холангит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы у взрослых, рецидивирующий панкреатит
<i>Со стороны дыхательных путей.</i> Хроническая инфекция, вызванная муконидной формой <i>Ps. aeruginosa</i> . Бронхоэктазы в верхних долях обоих лёгких. Персистирующая инфекция, вызванная <i>B. ceracia</i> . Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит	<i>Со стороны дыхательных путей.</i> Хроническая или рецидивирующая инфекция, вызванная <i>S. aureus</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , <i>A. xiloxoxidans</i> , <i>H. influenzae</i> . Рентгенологические признаки бронхоэктазов, ателектазов, гиперинфляции или хроническая инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости, кровохарканье, связанное с диффузным поражением лёгких, отличным от туберкулёза или васкулита, хронический и/или продуктивный кашель, аллергический бронхолёгочный аспергиллёз. Хронический гнойный/полипозно-гнойный синусит, рентгенологические признаки хронического пансинусита
<i>Другое.</i> Синдром электролитных нарушений. Врождённое двустороннее отсутствие семявыносящих протоков	<i>Другое.</i> Утолщение концевых фаланг. Остеопения/остеопороз в возрасте <40 лет. Нетипичный сахарный диабет

муковисцидоза, Европейской ассоциацией муковисцидоза [21].

1. Классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (смешанная или лёгочно-кишечная форма заболевания) — E84.8.

2. Классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (преимущественно лёгочная форма заболевания) — E84.0.

3. Неопределённый диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз — E84.9.

4. Заболевания, ассоциированные с геном CFTR:

- изолированная обструктивная азооспермия;
- хронический панкреатит;
- диссеминированные бронхоэктазы.

При муковисцидозе может вторично развиваться остеопороз — развитие низкой костной массы связано с мутациями и/или их комбинациями (F508del и др.) [23].

В клинической практике в Российской Федерации используют другую классификацию (табл. 3) [13].

Таблица 3. Клиническая классификация муковисцидоза. Предложена на основе Рабочей классификации муковисцидоза (Рачинский С.В., Капранов Н.И., 2000), рекомендаций Всемирной организации здравоохранения и Европейской ассоциации муковисцидоза. Опубликовано: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf [20]

Форма	Характеристика бронхолёточных изменений			Проявления	Осложнения
	Клиническая	Фаза и активность процесса	Степень дыхательной недостаточности		
Классический муковисцидоз. Смешанная или лёгочно-кишечная форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью — E84.8). Лёгочная форма заболевания (муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы — E84.0)	Хронический обструктивный бронхит. Бронхоэктазы (локализованные и диссеминированные) с указанием локализации. Пневмофиброз	Вне обострения. Обострение. Тип обострения: – обострение хронического бронхита; – пневмония (с указанием локализации); – смешанный тип	I II III	Хронический (гнойный, полипно-гнойный) риносинусит. Синдром псевдо-Баргтера. Азооспермия. Рецидивирующий панкреатит	Абсцессы, ателектазы, пневмопноторакс, кровохарканье, кровотечение (лёгочное, желудочное), аллергический бронхолёточный аспергиллёз, лёгочная гипертензия, полипоз носа. Мекониевый илеус, эквиваленты мекониевого илеуса, выпадение прямой кишки. Цирроз печени (без и с портальной гипертензией). Желчнокаменная болезнь. Отставание в физическом развитии. Белковоэнергетическая недостаточность. Нарушение толерантности к углеводам. Муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет. Снижение минеральной плотности костной ткани. Вторичный остеопороз. Амилоидоз почек. Сиалоаденит. Витамин К-дефицитные состояния (геморрагическая болезнь)
Генотип (мутации гена CFTR)					
Микробиологический статус: указать дату первичного высева (выявления) микробного патогена (патогенов) и, если есть, последнего					
Другие формы. Неопределённый диагноз при положительном неонатальном скрининге на муковисцидоз — E84.9. Заболевания, ассоциированные с геном CFTR: – изолированная обструктивная азооспермия; – хронический панкреатит; – диссеминированные бронхоэктазы					
—					

Диагностика муковисцидоза

В последние десятилетия активно совершенствуются алгоритмы диагностики муковисцидоза. Понимание молекулярного механизма развития этого заболевания при различных вариантах мутаций в гене CFTR позволяет сегодня достичь высоких результатов в реализации мероприятий, способствующих восстановлению функции дефектного белка CFTR [23]. Для дальнейшего совершенствования оказания медико-генетической помощи пациентам необходимо провести комплексные исследования и выявить все закономерности его развития, чтобы эффективно развивать патогенетическую терапию, это шанс для больных на выздоровление.

Результаты клинических исследований показали, что наибольший эффект от лечения достигается только у детей, в лёгких которых ещё не успели развиваться необратимые патологические изменения. Таким образом, стало ясно, что ранняя диагностика и терапия предотвращают развитие тяжёлых проявлений заболевания [24]. С целью раннего выявления муковисцидоза реализуется программа неонатального скрининга.

В 1979 г. команда исследователей из Новой Зеландии под руководством J. Crossley продемонстрировала повышение в плазме крови новорождённых с муковисцидозом содержания иммунореактивного трипсина [24]. Данное открытие легло в основу современного протокола неонатального скрининга заболевания. Ранняя диагностика даёт возможность своевременно начать адекватную терапию, что ведёт к значительному улучшению качества и продолжительности жизни больных. Кроме того, проведение неонатального скрининга и идентификация CFTR-генотипа новорождённых с муковисцидозом предполагает более раннее генетическое консультирование пациентов, что может повлиять на репродуктивное поведение супругов и их родственников [25].

Протокол неонатального скрининга на муковисцидоз в России включает четыре этапа:

- определение иммунореактивного трипсина в сухом пятне крови;
- ретест — повторное определение иммунореактивного трипсина в сухом пятне крови;
- потовый тест;
- ДНК-диагностика.

Причём только первые три являются обязательными. ДНК-диагностика доступна не для всех пациентов по различным причинам; в первую очередь, это отсутствие государственного финансирования такого направления исследований [26].

По данным Европейского консенсуса, повышение показателя иммунореактивного трипсина в сухом пятне крови в неонатальном периоде встречается при перинатальном стрессе, гипербилирубинемии новорождённых, трисомиях 13-й и 18-й хромосом, у детей с врождёнными инфекциями, почечной недостаточностью и атрезией тонкой кишки, а также в случае нефрогенного несахарного диабета [27, 28].

Популяционное распределение концентраций иммунореактивного трипсина в крови в период новорождённости несколько выше у детей североафриканского происхождения и афроамериканцев [29], чем у детей из Северной Европы, поэтому всем пациентам необходимо дополнительное обследование. В связи с этим биохимический скрининг в неонатальном периоде не является окончательным методом диагностики. Тем не менее, неонатальный скрининг на муковисцидоз оправдан, так как продолжительность жизни больных, выявленных с помощью скрининга, выше, чем у пациентов, у которых заболевание было установлено в более старшем возрасте [25].

Благодаря развитию технологий ДНК-диагностики достигнут значительный прогресс в реализации программ скрининга новорождённых на муковисцидоз, поэтому ДНК-диагностика становится частью всё большего количества стратегий диагностики этого заболевания в регионах Российской Федерации [23]. Наиболее эффективный алгоритм ДНК-диагностики муковисцидоза на сегодняшний день следующий:

- первый этап — поиск вариантов наиболее частых мутаций в популяции, к которой принадлежит обследуемый;
- второй этап — расширенный поиск более редких вариантов с использованием секвенирования по Сенгеру или высокопроизводительного секвенирования генома нового поколения (MPS/NGS).

Анализ включает исследование всей кодирующей последовательности гена CFTR (27 экзонов), областей экзон-интронных соединений, 5- и 3-некодирующих областей (до 200–300 нуклеотидов), а также (желательно) глубоких интронных областей, где расположены варианты с доказанной патогенностью [23]. Применение данного метода необходимо при назначении CFTR-модуляторов с целью исключения комплексных аллелей, влияющих на эффективность терапии, например диагностика в генотипе варианта L467F, при котором лекарственный препарат ивакафтор + лумакафтор неэффективен [23].

Третий этап — обычными сканирующими методами, в том числе секвенированием, можно

выявить нарушения последовательности гена, незначительные по протяжённости, нуклеотидные замены, небольшие делеции/инсерции. Рестройки, охватывающие несколько экзонов/интронов, вышеназванными методами не выявляются, поэтому применяют технологии MLPA (мультиплексная лигазная зондовая амплификация) либо QFMP (количественная флюоресцентная мультиплексная полимеразная цепная реакция) [23].

С целью обеспечения персонализированного подхода при подборе *in vitro* таргетной терапии всем пациентам с муковисцидозом, включая носителей редких генетических вариантов, целесообразно применение метода определения разности кишечных потенциалов и форсколинового теста на кишечных органоидах, получаемых из ректальных биоптатов пациентов, с анализом функциональных, микробиологических, лабораторных методов исследования состояния здоровья больного [30, 31]. И далее вместе с назначением таргетной терапии необходимо учитывать индивидуальный подбор диеты и ферментов, энтерального питания, гастростомы при необходимости и антибиотиков. Такова модель персонализированного подхода к диагностике и терапии муковисцидоза [23].

Молекулярный патогенез муковисцидоза

Муковисцидоз характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений, обусловленной большим количеством мутаций в гене трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза — CFTR, который локализован на длинном плече 7-й хромосомы, содержит 27 экзонов и охватывает 250 000 пар нуклеотидов.

По состоянию на 31.07.2020 на веб-сайте международного проекта CFTR2 (<https://cftr2.org>) представлено 360 патогенных генетических вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR. Они препятствуют синтезу белка CFTR, его транспорту к апикальной мембране клетки или нарушают его функцию в качестве канала анионов хлора.

Продукт гена CFTR относится к суперсемейству аденозинтрифосфат-связывающих кассетных протеинов (ABC-ATP-binding cassette), является трансмембранным белком, который располагается на поверхности большинства эпителиальных клеток и функционирует как циклический аденозинмонофосфат-зависимый хлорный канал [32]. Функционально белок CFTR проницаем для ионов хлора, более крупных органических анионов и восстановленных и окисленных форм глутатиона. Внут-

рикеточный глутатион поверхностного эпителия дыхательных путей защищает клетки от апоптоза, вызванного окислительным стрессом [33]. Исследования показали, что экспрессия гена CFTR при муковисцидозе характеризуется усиленным оттоком глутатиона из эпителиальных клеток дыхательных путей, что указывает на роль CFTR в контроле окислительного стресса в дыхательных путях [33].

Глутатион считают одним из важнейших внутри- и внеклеточных антиоксидантов организма, обеспечивающим защиту лёгких от воздействия высоких уровней активных форм кислорода. Окислительно-восстановительный статус глутатиона также участвует в регуляции воспаления и иммунного ответа, при этом его дефицит усугубляет воспаление и повреждение дыхательных путей. Помимо того, что глутатион действует как антиоксидант, он также способствует поддержанию нормальной физиологии дыхательных путей, изменяя вязкость слизи за счёт уменьшения дисульфидных связей в секретируемых муцинах. Более того, недавние результаты показывают, что CFTR-зависимый поток глутатиона может вносить вклад в дифференциальную чувствительность эпителиальных клеток к индуцированному окислительным стрессом апоптозу [34].

В зависимости от влияния на функцию белка CFTR все варианты нуклеотидной последовательности гена CFTR подразделяют на 7 основных классов — мутации I и VII классов препятствуют синтезу белка CFTR, мутации II класса вызывают нарушение фолдинга белка и снижение его количества, при остальных классах мутаций происходит формирование нефункционального CFTR, нарушается его транспорт к апикальной мембране клетки или снижается проводимость для анионов хлора (табл. 4) [35]. Это упрощённая схема, так как один и тот же вариант может вызвать несколько видов нарушения работы белка, и не для всех вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR определён класс. В таких случаях отмечают, что класс «не определён» [20].

Фенотипические проявления муковисцидоза зависят не только от генетического дефекта и типа мутации CFTR, но от действия генов-модификаторов, находящихся вне локуса CFTR, например Z-аллель гена SERPINA1 (α_1 -antitrypsin или α_1 -antiprotease) и аллель A VNTR полиморфного гена eNOS4 [20], и от факторов окружающей среды, включая ятрогенные.

Генетические варианты I–III и VII классов приводят к полному или почти полному прекращению функционирования хлорного канала

Таблица 4. Характеристика классов мутаций в гене CFTR [32]

Класс	Патологический процесс	Мутации
I	Белок не синтезируется	G542X, W1282X, R553X, 621+1C>T, 2143delT, 1677delTA
II	Белок не сворачивается	F508del, N1303K, I507del, S549I, S549R
III	CFTR-канал не функционирует	G551D, G1244E, S1255P
IV	Функция CFTR-канала снижена	R334W, R347P, R117H
V	Снижено количество белка	3849+10kbC>T, A455E, IVS8(5T), 1811+1,6kbA>G
VI	Белок нестабильный	S1455X
VII	Нет матричной рибонуклеиновой кислоты	CFTRdele2,3(21kb). Протяжённые перестройки гена CFTR

и относятся к «тяжёлым». Генетические варианты IV–VI классов относятся к группе «мягких» в связи с сохранением остаточной активности хлорного канала и экзокринной панкреатической функции. «Мягкие» варианты доминируют над «тяжёлыми» в отношении панкреатического фенотипа. При использовании метода секвенирования выявляют новые генетические варианты гена CFTR при муковисцидозе [32].

В целом пациенты, гомозиготные по мутациям классов I–III, проявляют фенотип, связанный с панкреатической недостаточностью, более высокой частотой осложнений в виде мекониевого илеуса, преждевременной смертностью, более ранним и более серьёзным ухудшением функции лёгких и тяжёлым поражением печени. Мутации классов IV–V обычно связаны с более лёгким течением поражения лёгких, пожилым возрастом на момент смерти, недостаточностью поджелудочной железы. Мутации классов IV–V являются фенотипически доминирующими, если встречаются в сочетании с мутациями классов I–III [3].

Популяционная частота носительства мутаций гена CFTR среди фенотипически здоровых людей в Российской Федерации составляет 1 случай на 30 человек [3], что сопоставимо с мировыми данными [35, 36]. Спектр мутаций, ассоциированных с развитием муковисцидоза у российских больных, существенно отличается от европейского. Как и в нашей стране, в Европе наиболее распространена мутация F508del, однако в Европе её идентифицируют чаще — в 61,5% случаев [37]. На втором месте по распространённости в Европе находится мутация G542X с частотой 2,6%, далее следует мутация N1303K (2,1%). Доля невыявленных мутаций CFTR — 9,6% [37].

Вторая по частоте среди российских больных мутация — CFTRdele2,3 (21 kb). Она обнаружена в 5,7% исследованных хромосом. С частотой более 0,2% внутри российской

популяции больных встречаются мутации 3849+10kbC>T, 2184insA, W1282X, 2143delT, N1303K, G542X, 1677delTA, L138ins, R334W, 394delTT, 3821delT, 2789+5G>A, S466X(TGA), S1196X, 3272-16T>A, W1282R, 3944delGT, R1066C, c.1243-1247del [37]. В 31% случаев мутации CFTR остаются неидентифицированными [37], что требует совершенствования ДНК-диагностики [3, 37, 38].

Различия спектра и частоты мутаций вносят определённые сложности в разработку протоколов ДНК-диагностики муковисцидоза и генетического консультирования населения разных этнических групп в различных регионах. Хотя вариабельность клинического течения муковисцидоза, несомненно, обусловлена многочисленностью генотипов, но различия в течении заболевания у пациентов с одинаковыми мутациями (в частности, у сибсов) предполагают влияние на клиническую картину муковисцидоза многих факторов: CFTR-мутаций, различных генов-модификаторов как в гене CFTR, так и в других генах, также велико и влияние факторов окружающей среды, включая терапию [3].

Проблема муковисцидоза требует дальнейшего изучения и проведения эпидемиологических исследований, оценки клинико-генетических особенностей заболевания, совершенствования ранней диагностики, лечения и профилактики заболевания; получения точных данных о распространённости муковисцидоза в целом и его клинических форм. В настоящее время существующие панели не позволяют выявить все патогенные варианты гена, поэтому ещё не определены частота и спектр мутаций, участвующих в патогенезе заболевания, носительство патогенных вариантов у членов семей [3]. Важный момент — определение распространённости частых мутаций среди больных муковисцидозом в популяциях с разным этническим составом.

Научный интерес представляет определение взаимосвязи клинических форм, характера нарушения функций отдельных органов и систем, особенностей течения муковисцидоза с типом мутации патологического гена, а также применение современной таргетной терапии с целью совершенствования профилактических и лечебных мероприятий [32].

Понимание молекулярного механизма развития муковисцидоза при различных генетических вариантах мутаций гена CFTR позволит определить прогноз течения заболевания и использовать современные технологии для восстановления функции дефектного белка CFTR [32].

Таргетная терапия муковисцидоза

Базисная терапия муковисцидоза в настоящее время направлена на замедление патологических процессов, связанных со снижением активности белка CFTR в желудочно-кишечном тракте и респираторной системе [32]. Панкреатическая недостаточность хорошо компенсируется заместительной терапией микросферическими ферментами, потреблением высококалорийной, богатой белками и жирами диетой. Постоянное лечение болезни лёгких, обусловленной муковисцидозом, нацелено на улучшение клиренса бронхиального дерева, подавление хронической бактериальной инфекции и местного хронического воспаления [32].

Ведущие специалисты во всём мире ищут способ исправить генетический дефект, изыскания ведут в двух направлениях: генотерапия (замена гена) и фармакогенетика [35].

Муковисцидоз — из числа первых заболеваний, для которых начались разработки генной терапии. Проводятся революционные исследования по таргетному редактированию гена CFTR с помощью CRISPR/Cas9, которое открывает новые возможности для этиотропного лечения, так как позволяет исправить мутации в клетках [39]. Однако полная замена мутантного гена нормальной копией пока невозможна, но идентифицированы малые молекулы, способные модифицировать мутантный белок CFTR таким образом, что его функция приближается к нормальной. Возможности применения таргетной терапии в настоящее время остаются горячей темой для обсуждения.

На сегодняшний день перспективно развитие таргетной терапии муковисцидоза, которую применяют с учётом эффекта мутаций. Выделяют несколько классов препаратов.

1. *CFTR-модуляторы*. В настоящее время в клинической практике фармакологическое модулирование ионного транспорта возмож-

но только с использованием модуляторов CFTR — корректоров и потенциаторов. Корректоры — лекарственные вещества, позволяющие мутантному белку CFTR пройти через систему внутриклеточного качественного контроля и занять правильное расположение на апикальной мембране (при мутациях II класса) — 4-фенилбутират/генистеин, аналог силденафила-КМ11060, куркумин, VX-809, VX-661. Мишенью для потенциаторов становятся молекулы мутантного белка CFTR, располагающиеся в апикальной мембране. Действие потенциаторов направлено на восстановление — активацию функции ионного канала, образованного мутантным белком CFTR (мутации III–IV классов). К потенциаторам относится генистеин (VX-770) [32, 40, 41].

2. *Препараты для первого класса мутаций*. Вещества, способствующие «прочитыванию» стоп-кодонов в CFTR-mRNA и предотвращению преждевременной терминации синтеза молекулы белка. Исследуется молекула PTC124 (аталурен) [32].

3. *Препараты для II класса мутаций и наиболее часто встречающейся мутации F508del*. Ивакафтор, лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор.

4. *Препараты для «мягких» мутаций*. Потенциаторы хлорных каналов [32].

5. *Препараты, работающие при всех классах мутаций*. Активаторы альтернативных хлорных каналов: кальций-зависимый и P2Y-рецептор, аниофоры [32].

6. *Персонализированная терапия для больных муковисцидозом с очень редкими мутациями*. Благодаря современным методам молекулярной диагностики муковисцидоза выявляется большое число ранее неизвестных и редких мутаций. Пациенты с чрезвычайно редкими мутациями гена CFTR никогда не смогут получить доступ к таргетному лечению [30]. В связи с этим Европейским сообществом создана медицинская информационная технология лечения муковисцидоза. В основе её лечения лежит следующий подход. Стволовые клетки из кишечника пациентов будут выращены в «мини-кишке» (органоидах) с помощью технологий Hubrecht Organoid Technology. Органоиды будут использовать для подбора препаратов пациентам с муковисцидозом в лабораториях Нидерландов (Утрехт), Бельгии (Левен) и Португалии (Лиссабон) [32, 43].

7. В настоящее время разрабатывают *методы генной терапии*, например средство доставки гена 4DMT: 4D-710 — адаптированный вектор аденоассоциированного вируса (AAV), терапия с помощью РНК-технологий² [32].

² РНК — рибонуклеиновая кислота.

Применение современной ДНК-диагностики у пациентов с муковисцидозом обеспечивает возможность создания эффективной патогенетической терапии для каждой группы больных, в том числе с редкими мутациями [30]. По этой причине полное определение спектра мутаций в гене CFTR и расширение возможностей ДНК-диагностики необходимы для оптимизации медико-генетической помощи населению и внедрения новых лекарственных средств в терапию больных муковисцидозом [30].

Заключение

Таким образом, в настоящее время происходит прогресс в понимании клинических и генетических аспектов муковисцидоза, однако всё ещё остаётся множество нерешённых вопросов, например проблемы реализации ранней диагностики муковисцидоза, организации ДНК-диагностики и прогнозирования рождения детей, больных муковисцидозом. Разработка алгоритмов диагностики и лечения заболевания с учётом спектра и частоты мутаций в гене CFTR в регионах России позволит улучшить качество медико-генетической помощи отягощённым семьям.

Участие авторов. Г.Р.А. — сбор и обработка материалов, анализ данных, написание текста, обзор литературы; И.Р.М. — концепция и дизайн исследования, диагностические исследования, написание текста, участие в анализе публикаций; Р.И.Х. — составление плана статьи, анализ данных, диагностические исследования, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zvereff Val V, Faruki Hawazin, Edwards Marcia, Friedman Kenneth J. Cystic fibrosis carrier screening in a North American population. *Genet Med*. 2014;7:539–546. DOI: 10.1038/gim.2013.188.
2. Капранов Н.И. Муковисцидоз. Современное состояние проблемы. *Пульмонология*. 2006(приложение):5–11. [Kapranov NI. Cystic fibrosis. The current state of the problem. *Pul'monologiya*. 2006(suppl):5–11. (In Russ.)]
3. Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год*. М.: Медпрактика-М; 2021. 68 с. [Voronkova AYU, Amelina EL, Kashirskaia NYu, Kondrat'eva EI. *Registr bol'nykh mukovistsidom v Rossiyskoy Federatsii. 2019 god. (Russian Federation cystic fibrosis patients Register. 2019 year.)* Moscow: Medpraktika-M; 2021. 68 p. (In Russ.)]

4. Baatallah N, Bitam S, Martin N, Servel N, Costes B, Mekki C, Chevalier B, Pranke I, Simonin J, Girodon E, Hoffmann B, Mornon JP, Callebaut I, Sermet-Gaudelus I, Fanen P, Edelman A, Hinzpeter A. Cis variants identified in F508del complex alleles modulate CFTR channel rescue by small molecules. *Hum Mutat*. 2018;39(4):506–514. DOI: 10.1002/humu.23389.
5. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010966. DOI: 10.1002/14651858.CD010966.pub2.
6. Hong-Xia Wu, Min Zhu, Xiao-Feng Xiong, Jia Wei, Kai-Quan Zhuo, De-Yun Cheng. Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: A systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2019;36(2):451–461. DOI: 10.1007/s12325-018-0860-4.
7. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Xiaohong H, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP, TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220–231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
8. James Littlewood OBE. *The history of cystic fibrosis by Dr. James Littlewood O.B.E.* 2018. <http://www.cfmedicineline.com/history> (access date: 20.02.2018).
9. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child*. 1938;56(2):344–399. DOI: 10.1001/archpedi.1938.01980140114013.
10. Hunter MJ, Treharne KJ, Winter AK, Cassidy DM, Land S, Mehta A. Expression of wild-type CFTR suppresses NF-κB-Driven inflammatory signaling. *PLoS ONE*. 2010;5(7):e11598. DOI: 10.1371/journal.pone.0011598.
11. Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman–Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):979–983. DOI: 10.1590/s1807-59322011000600010.
12. Hoiby N, Flensburg EW, Beck B, Friis B, Jacobsen SV, Jacobsen L. Pseudomonas Aeruginosa infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of Pseudomonas Aeruginosa precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. *Scand J Respir Dis*. 1977;58(2):65–79. PMID: 404701.
13. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev KM, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):23–30. DOI: 10.1056/NEJM199901073400104.
14. Matthews LW, Doershuk CF, Wise M, Eddy G, Nudelman H, Spector S. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1964;65:558–575. DOI: 10.1016/s0022-3476(64)80290-0.
15. Kraemer R, Rüdeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand*. 1978;67(1):33–37. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1978.tb16273.x.
16. Pearson H. Human genetics: One gene, twenty years. *Nature*. 2009;460(7252):164–169. DOI: 10.1038/460164a.
17. Голубцова О.И., Красовский С.А., Павлов П.И., Поляков А.В., Степанова А.А., Усачёва М.В. Особенности муковисцидоза у пациентов, жителей Чувашской Республики. *Пульмонология*. 2013;(3):80–88. [Go-

Iubtsova OI, Krasovsky SA, Pavlov PI, Polyakov AV, Stepanova AA, Usacheva MV. Features of cystic fibrosis in the Chuvash Republic. *Pulmonologiya*. 2013;(3):80–88. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-80-88.

18. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014. 672 с. [Kapranov NI, Kashirskaya NYu. *Mukovistsidoz. (Cystic fibrosis)*. Moscow: Medpraktika-M; 2014. 672 p. (In Russ.)]

19. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Ашерова И.К., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д. Исторические и современные аспекты муковисцидоза в России. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(6):53–60. [Kapranov NI, Kashirskaya NYu, Asherova IK, Kondratyeva EI, Sherman VD. Historical and modern aspects of cystic fibrosis in Russia. *Pediatric pharmacology*. 2013;10(6):53–60. (In Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v10i6.896.

20. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. *Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»*. М.: Боргес; 2016. 205 с. [Kondratyeva EI, Kashirskaya NYu, Kapranov NI. *Natsional'nyu konsensus «Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya»*. (National consensus “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”) Moscow: Borges; 2016. 205 p. (In Russ.)]

21. *Кистозный фиброз (муковисцидоз)*. Клинические рекомендации. 2021. rekomendatsii-kistozy-fibrozmukovistsidoz-2020.html (дата обращения: 13.10.2021). [Kistozyy fibroz (mukovistsidoz). *Klinicheskie rekomendatsii*. 2021. (Cystic fibrosis. Clinical guidelines. 2021.) <https://mukoviscidoz.org/klinicheskie-rekomendatsii-kistozy-fibrozmukovistsidoz-2020.html> (access date: 13.10.2021). (In Russ.)]

22. Fajac I, Wainwright CE. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017;46(6 Pt 2):e165–e175. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.01.024.

23. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю., Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Симонова О.И., Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С., Гембицкая Т.Е., Куцев С.И. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» 2020. *Пульмонология*. 2021;31(2):135–146. [Kondratyeva EI, Amelina EL, Chernukha MYu, Sherman VD, Krasovskiy SA, Kashirskaya NYu, Simonova OI, Avdeev SN, Namazova-Baranova LS, Gembitskaya TE, Kutsev SI. Review of clinical guidelines “Cystic fibrosis”, 2020. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):135–146. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146.

24. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979;313(8114):472–474. DOI: 10.1016/S0140-6736(79)90825-0.

25. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, Mehta A, Munck A, Pollitt R, Sermet-Gaudelus I, Wilcken B, Ballmann M, Corbetta C, de Monestrol I, Farrell P, Feilcke M, Férec C, Gartner S, Gaskin K, Hammermann J, Kashirskaya N, Loeber G, Macek MJr, Mehta G, Reiman A, Rizzotti P, Sammon A, Sands D, Smyth A, Sommerburg O, Torresani T, Travert G, Vernooij A, Elborn S. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153–173. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.01.004.

26. Толстова В.Д., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Массовый скрининг новорождённых на муковисцидоз в России. *Фарматека*. 2008;(1):38–44. [Tolstova VD, Kashirskaya NYu, Kapranov NI. Mass screening of newborns for cystic fibrosis in Russia. *Pharmateka*. 2008;(1):38–44. (In Russ.)]

27. Cheillan D, Vercherat M, Chevalier-Porst F, Charcosset M, Rolland MO, Dorche C. False-positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT/DNA/IRT): should we adjust IRT cut-off to ethnic origin? *J Inherit Metab Disease*. 2005;28:813–818. DOI: 10.1007/s10545-005-0067-0.

28. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. *Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы*. Методические рекомендации. Издание 3-е, переработанное и дополненное. М.: ООО «4ТЕ Арт»; 2008. 124 с. [Kapranov NI, Kashirskaya NYu. *Mukovistsidoz. Sovremennye dostizheniya i aktual'nye problemy*. Metodicheskie rekomendatsii. Izdanie 3-e, pererabotannoe i dopolnennoe. (Cystic fibrosis. Modern achievements and current problems. Methodological recommendations. 3rd edition, revised and expanded.) M.: LLC “4TE Art”; 2008. 124 p. (In Russ.)]

29. Giusti R. New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium. Elevated IRT levels in African — American infants: implications for newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:638–641. DOI: 10.1002/ppul.20824.

30. Амелина Е.Л., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Гольдштейн Д.В. Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжёлым» генетическими вариантами. *Пульмонология*. 2021;31(2):167–177. [Amelina EL, Efremova AS, Melyanovskaya YuL, Bulatenko NV, Bukharova TB, Kashirskaya NYu, Krasovskiy SA, Goldshtein DV. Functional tests for assessment of residual CFTR channel activity and personalized selection of efficacious CFTR-modulators for cystic fibrosis patients with “mild” and “severe”: genetic variants. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):167–177. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-167-177.

31. Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Одинаева Н.Д., Орлов А.В., Пашкевич А.А., Адян Т.А., Кондратьева Е.И. Описание редких аллелей гена CFTR при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах. *Пульмонология*. 2021;31(2):178–188. [Efremova AS, Melyanovskaya YuL, Bulatenko NV, Oдинаева ND, Orlov AV, Pashkevich AA, Adyan TA, Kondratyeva EI. Description of rare alleles of the CFTR gene in cystic fibrosis using functional tests and forskolin-induced swelling assay in rectal organoids. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):178–188. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-178-188.

32. Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И. Таргетная терапия при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2021;31(2):226–236. [Kutsev SI, Izhevskaya VL, Kondratyeva EI. Targeted therapy for cystic fibrosis. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):226–236. (In Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.

33. Jungas T, Motta I, Duffieux F, Fanen P, Stoven V, Ojcius DM. Glutathione levels and BAX activation during apoptosis due to oxidative stress in cells expressing wild-type and mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Biol Chem*. 2002;277(31):27912–27918. DOI: 10.1074/jbc.M110288200.

34. Kogan I, Ramjeesingh M, Li C, Kidd JF, Wang Y, Leslie EM, Cole SPC, Bear CE. CFTR directly mediates nucleotide-regulated glutathione flux. *EMBO J*. 2003;22(9):1981–1989. DOI: 10.1093/emboj/cdg194.

35. Castellani C, Cuppens H, Macek MJr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
36. Petrova NV, Kashirskaya NY, Krasovskiy SA, Amelina EL, Kondratyeva EI, Marakhonov AV, Vasilyeva TA, Voronkova AY, Sherman VD, Ginter EK, Kutsev SI, Zinchenko RA. Clinical presentation of the c.3844T>C (p.Trp1282Arg, W1282R) variant in Russian cystic fibrosis patients. *Genes.* 2020;11(10):1137. DOI: 10.3390/genes11101137.
37. Castellani C, Cuppens H, Macek MJr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, Tullis E, Assael BM, Bombieri C, Brown A, Casals T, Claustres M, Cutting GR, Dequeker E, Dodgel J, Doullm I, Farrell P, Ferec C, Girodon E, Johannesson M, Kerem B, Knowles M, Munck A, Pignatti PF, Radojkovic D, Rizzotti P, Schwarz M, Stuhmann M, Tzetis M, Zielenski J, Elborn JS. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* 2008;7(3):179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
38. Brennan M-L, Schrijver I. A review of associated phenotypes, use of molecular diagnostic approaches, genetic characteristics, progress, and dilemmas. *J Mol Diagn.* 2016;18(1):3–14. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.06.010.
39. Смирнихина С.А., Лавров А.В. Генная терапия наследственных заболеваний с помощью технологии CRISPR/Cas9 *in vivo*. *Медицинская генетика.* 2016;15(9):3–11. [Smirnikhina SA, Lavrov AV. Gene therapy of hereditary diseases by CRISPR/Cas9 technology *in vivo*. *Meditinskaya genetika.* 2016;15(9):3–11. (In Russ.)]
40. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, Burton B, Cao D, Neuberger T, Turnbull A, Singh A, Joubert J, Hazlewood A, Zhou J, McCartney J, Arumugam V, Decker C, Yang J, Young C, Olson ER, Wine JJ, Frizzell RA, Ashlock M, Negulescu P. Rescue of CF airway epithelial cell function *in vitro* by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(44):18825–18830. DOI: 10.1073/pnas.0904709106.
41. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013–2023. DOI: 10.1056/NEJMoa1709846.
42. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Geller DE, VX 08-770-104 Study Group. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Chest.* 2012;142(3):718–724. DOI: 10.1378/chest.11-2672.
43. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL, the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

Сведения об авторах

Аюпова Гузель Рамилевна, аспирант, каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины, ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; врач-педиатр, ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», г. Уфа, Россия; guzel8319@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-9764>

Миннихметов Илдар Рамилевич, канд. биол. наук, доц., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины, ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; директор, ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», г. Уфа, Россия; minniakhmetov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>

Хусанова Рита Игоревна, докт. биол. наук, проф., каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины, ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; зам. директора по лабораторно-диагностической работе, ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», г. Уфа, Россия; ritakh@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>

Author details

Guzel R. Ayupova, Postgrad. Stud., Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; Pediatrician, State-Funded Institution of health care Republican Medical Genetics Center, Ufa, Russia; guzel8319@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-9764>

Ildar R. Minniakhmetov, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; Director, State-Funded Institution of health care Republican Medical Genetics Center, Ufa, Russia; minniakhmetov@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7045-8215>

Rita I. Khusainova, D. Sci. (Biol.), Prof., Depart. of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; Deputy Director, State-Funded Institution of health care Republican Medical Genetics Center, Ufa, Russia; ritakh@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>

Роль микровезикул тромбоцитов в патогенезе преэклампсии

С.А. Галеева*, Н.А. Таджибоева

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

Реферат

Среди многообразной картины преэклампсии обращает на себя внимание гематологическая составляющая — тромбоцитопения. Тромбоциты способны образовывать микровезикулы путём «почкования» плазматической мембраны от поверхности клетки при апоптозе, стимуляции, а также в небольшом количестве в норме. Мембрана данных частиц имеет отрицательный заряд и содержит фосфолипиды и интегральный гликопротеин на внешнем монослое, благодаря которым тромбоцитарные микровезикулы участвуют в процессе свёртывания крови и ангиогенезе. Микровезикулы имеют тромбоцитарное происхождение, впервые они были открыты в середине прошлого века в Англии при описании феномена свёртывания плазмы и сыворотки крови при отсутствии в них тромбоцитов. Количество тромбоцитарных микровезикул динамически изменяется при формировании преэклампсии у беременных и женщин с факторами риска развития преэклампсии, к которым относят ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет, антифосфолипидный синдром. Воздействие данных факторов риска развития преэклампсии до наступления беременности приводит к изменению концентрации клеток, продуцирующих микровезикулы, что в свою очередь может создавать условия, благоприятствующие развитию преэклампсии при наступлении беременности. Особую группу риска представляют собой женщины с уже имеющейся преэклампсией в анамнезе. Учитывая непосредственную роль микровезикул в процессах ангиогенеза и свёртывания крови, исследование данных частиц позволит более детально изучить патофизиологические аспекты развития преэклампсии, что расширит возможности для раннего прогнозирования данной патологии и улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: преэклампсия, тромбоциты, микровезикулы, обзор.

Для цитирования: Галеева С.А., Таджибоева Н.А. Роль микровезикул тромбоцитов в патогенезе преэклампсии. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):641–649. DOI: 10.17816/KMJ2022-641.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-641

The role of platelet microvesicles in the pathogenesis of preeclampsia

S.A. Galeeva*, N.A. Tadjiboeva

Bashkir State University, Ufa, Russia

Abstract

Among the diverse picture of preeclampsia, the hematological component, thrombocytopenia, attracts attention. Platelets are able to form microvesicles by “budding” the plasma membrane from the cell surface during apoptosis, stimulation, and also in a small amount in normal conditions. The membrane of these particles has a negative charge and contains phospholipids and an integral glycoprotein on the outer monolayer, due to which platelet microvesicles are involved in the process of blood coagulation and angiogenesis. Microvesicles are of platelet origin, they were first discovered in the middle of the last century in England when describing the phenomenon of plasma and serum coagulation in the absence of platelets in them. The number of platelet microvesicles dynamically changes during the formation of preeclampsia in pregnant women and in women with risk factors for the development of preeclampsia, which include obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus, antiphospholipid syndrome. Exposure

*Для переписки: svetagaleeva04@gmail.com

Поступила 23.07.2021; принята в печать 12.01.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: svetagaleeva04@gmail.com

Submitted 23.07.2021; accepted 12.01.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

to these risk factors for preeclampsia before pregnancy leads to a change in the concentration of cells that produce microvesicles, which in turn can create conditions favorable for the development of preeclampsia during pregnancy. A special risk group are women with a history of preeclampsia. Taking into account the direct role of microvesicles in the processes of angiogenesis and blood coagulation, the study of these particles will allow a more detailed study of the pathophysiological aspects of the preeclampsia development, which will expand the possibilities for early prediction of this pathology and improvement of perinatal outcomes.

Keywords: preeclampsia, platelets, microvesicles, review.

For citation: Galeeva SA, Tadjiboeva NA. The role of platelet microvesicles in the pathogenesis of preeclampsia. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):641–649. DOI: 10.17816/KMJ2022-641.

Введение

Один из основных видов патологии беременности, приводящих к значимым осложнениям и нарушению здоровья как у матери, так и у плода, — преэклампсия (ПЭ) [1]. ПЭ — патологическое состояние, возникающее после 20-й недели беременности и характеризующееся многообразием клинической картины, к которой относят артериальную гипертензию, протеинурию, отёки, а также проявления полиорганной недостаточности [1, 2].

Патогенез ПЭ включает несколько различных механизмов, которые определяют клинический фенотип данного гетерогенного заболевания [3]. Современные клиницисты выделяют два отличных друг от друга фенотипических варианта проявления заболевания в зависимости от срока гестации: раннюю и позднюю ПЭ — при манифестации клинических симптомов до 34 нед и после 34 нед беременности соответственно [4, 5]. Данную классификацию ПЭ подтверждают также накопленные знания по изучению этиологических факторов заболевания, к которым относятся фетальные (плацентарные) и материнские факторы риска [6–10].

По-прежнему остаётся актуальной классификация ПЭ в зависимости от тяжести симптомов: тяжёлая (артериальное давление $\geq 160/110$ мм рт.ст.) и умеренная ($<160/110$ мм рт.ст.). Известно, что для развития тяжёлой формы ПЭ характерно преобладание преимущественного влияния плацентарных факторов и более ранняя манифестация клинических симптомов (до 34 нед гестации), в то время как умеренная ПЭ характеризуется поздним началом (после 34 нед) и наличием материнских факторов риска, к которым относят ожирение, артериальную гипертензию, нарушение углеводного обмена и др. [11].

Среди многообразия клинической картины проявления ПЭ обращает на себя внимание гематологическая составляющая, в частности тромбоцитопения [12–14]. При активации тромбоцитов происходит образование микровезикул (МВ) — микроскопических внеклеточных структур [15]. МВ высвобождаются

от поверхности различных клеток, не только тромбоцитов, как при стимуляции и апоптозе, так и в небольших количествах в норме. Данные МВ относят к эктосомам ввиду того, что они формируются путём почкования плазматической мембраны и образования псевдоподии в ходе существования клетки и имеют относительно малые размеры — 100–1000 нм. Тромбоцитарные МВ (ТМВ) различаются по размерам и форме. Выделяют сферическую, трубчатую и мембранную группы ТМВ [16, 17].

Изучение МВ началось ещё в середине прошлого века. Родоначальником и первооткрывателем микрочастиц плазмы был J.R. O'Brien [18], который выявил их тромбоцитарную природу и опубликовал статью в 1955 г. В 1967 г. английский учёный P. Wolf описал феномен свёртывания плазмы и сыворотки крови при отсутствии в них тромбоцитов [19, 20]. Микровезикуляция характерна для многих типов клеток (лейкоцитов, эритроцитов, лейомиоцитов, эндотелиальных, а также стволовых и опухолевых клеток), данный процесс является кальций-зависимым [20].

Роль ТМВ в ангиогенезе и свёртывании крови

В последние годы, учитывая усовершенствование технического оборудования, активно ведутся исследования в области изучения МВ. Данные клеточные структуры, находящиеся в плазме крови, достаточно подробно описаны [20, 21], однако фундаментальные процессы, связанные с их появлением и ролью в организме человека при различных состояниях, находятся на стадии изучения [22].

Известно, что женщины с эпизодом ПЭ в анамнезе относятся к группе высокого риска по развитию рецидива ПЭ при последующей беременности. В.Ю. Терёхина [23] изучала роль различного рода МВ у женщин с тяжёлой ПЭ в анамнезе и здоровых пациенток методом проточной цитометрии на прегравидарном этапе и на сроке 12–13 нед гестации при последующей беременности с целью возможного прогнозирования ПЭ. Данный критерий

включения был обусловлен сроком окончания первой волны инвазии трофобласта. На преградном этапе у пациенток с эпизодом тяжёлой ПЭ в анамнезе уровень ТМВ был в 2 раза выше, чем у здоровых пациенток. Также значимые различия были определены по уровню эндотелиальных микрочастиц, количество которых у женщин основной группы было в 3,5 раза выше, чем в группе контроля.

Выявлено, что на всех основных этапах ангиогенеза — пролиферации, миграции и формирования капиллярноподобных структур — ТМВ проявляют ангиогенную активность за счёт липидных компонентов (сфингозин-1-фосфата) на поверхности мембраны [24], а также путём воздействия факторов роста [25]. ТМВ воздействуют на эндотелий сосудов двумя механизмами — в качестве проводника арахидоновой кислоты к эндотелиоцитам, а также за счёт усиления адгезии тромбоцитов благодаря наличию в их составе коллаген-связывающих рецепторных белков [16]. Тип клетки, продуцирующий МВ, и стимул, вызвавший их образование, определяют основную функцию данных частиц [26, 27].

Поскольку МВ были обнаружены в плазме, свободной от тромбоцитов, данные частицы вызвали интерес в изучении их участия в процессе свёртывания крови [28]. Интерес в плане коагуляционной активности представляет собой мембрана МВ, а именно наличие фосфолипидов на внешнем её монослое, который имеет отрицательный заряд и инициирует активацию ряда факторов свёртывания крови [16, 29]. Фосфолипидная мембрана активированных тромбоцитов также имеет отрицательный заряд, однако их поверхность в 50–100 раз менее активна в отношении прокоагулянтной активности по сравнению с поверхностью ТМВ [17, 28], в связи с чем подтверждается ведущая роль ТМВ в свёртывании крови. Доля ТМВ достигает около 80% общей доли циркулирующих МВ в крови человека [16].

Кроме фосфолипидов, на поверхности мембраны ТМВ присутствует интегральный гликопротеин, который относится к тканевым факторам и служит рецептором фактора свёртывания VII/VIIa. Участвуя во внешнем пути каскадных реакций свёртывания крови, данный гликопротеин способствует образованию тромбина — центрального фермента системы свёртывания [16, 29, 30].

Однако есть данные о том, что МВ также могут иметь антикоагулянтные свойства [31]. Об этом свидетельствует исследование, проведённое *in vitro* при обработке МВ эндотели-

альных клеток и моноцитов с активированным протеином С — основным физиологическим антикоагулянтом. При данном взаимодействии происходит образование комплекса (протеина С с рецептором на поверхности мембраны), который в результате «почкования» (блеббинга мембраны) остаётся в составе МВ. Протеин С, находясь в составе МВ, проявляет доминантную антикоагуляционную активность в отношении коагуляционной функции МВ, ингибируя факторы свёртывания Va и VIIIa. Результат этого исследования показывает, что МВ участвуют в регуляции про- и антикоагуляционного баланса и имеют патогенетическое значение в развитии ПЭ.

В целом МВ защищают от кровотечения, однако их множественное высвобождение может привести к тромботическим осложнениям [31]. Общее количество МВ в периферической крови у беременных увеличивается в конце I триместра физиологической беременности, а при возникновении ПЭ их количество значительно возрастает [32].

Проведён ряд исследований [24, 33–35] по изучению МВ в группе небеременных пациенток с факторами риска развития ПЭ и беременных с ПЭ. Критериями включения было наличие таких факторов, как ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и антифосфолипидный синдром, у небеременных женщин. В плазме крови у данных пациенток выявлено повышение количества эндотелиальных и тромбоцитарных МВ по сравнению с женщинами в группе контроля без подобных факторов риска.

По отношению к тромбоцитарным МВ в крови беременных в различных работах было показано как увеличение [36], так и снижение или отсутствие изменений их уровня [37–39]. Основываясь на результатах этих исследований, можно предположить, что воздействие данных факторов риска на некоторые группы материнских клеток (тромбоцитарное звено, эндотелиоциты и др.) до наступления беременности приводит к изменению как концентрации, так и состава клеток, продуцирующих МВ, что в свою очередь может создавать условия, благоприятные развитию ПЭ при наступлении беременности [40].

Роль сцинтиотрофобласта и ТМВ в патогенезе ПЭ

В основе патогенеза ПЭ главная роль принадлежит плаценте [41]. Механизм нарушенной плацентации при ПЭ можно представить следующим образом. При формировании ворсин

хориона клетки трофобласты дифференцируются в два ряда — ворсинчатый цитотрофобласт и экстравиллёрный (вневорсинчатый). Внешний слой ворсинчатого цитотрофобласта сливается в единый слой, тем самым образуя синцитиотрофобласт, который покрывает всю поверхность ворсин хориона. Синцитиотрофобласт служит разделяющим звеном между плодной частью трофобласта и материнской частью [41]. Клетки же вневорсинчатого цитотрофобласта, обладая инвазивными свойствами, поражают дистальные отделы спиральных артерий, вытесняя эндотелиальные и гладкомышечные клетки материнских сосудов [42]. Таким образом происходит ремоделирование спиральных артерий в дистальных отделах с формированием широких каналов с малоупругой сосудистой стенкой [43–45].

Этому процессу также способствует кислородный градиент в матке в I триместре беременности [46]. Считают, что критический момент в патогенезе ПЭ закреплён за гипоксически-ишемическими нарушениями в плаценте ввиду нарушенного процесса инвазии трофобласта, что в свою очередь активирует высвобождение антиангиогенных, провоспалительных, прокоагулянтных факторов. Весь этот каскад реакций в конечном итоге проявляется реализацией клинической картины ПЭ [47].

Оценивая роль плаценты, следует подчеркнуть значимость МВ, вырабатываемых синцитиотрофобластом. Процесс инвазии трофобластов инициируют протеазы и металлопротеазы, входящие в состав МВ синцитиотрофобласта. У женщин с факторами риска, обусловленными ПЭ, отмечают повышенные концентрации внеклеточных везикул, происходящих из эндотелия, по сравнению с небеременными без этих факторов риска и/или женщинами с физиологически протекающей беременностью [48–50].

Однако процесс микровезикуляции при ПЭ происходит не только в синцитиотрофобласте, но и за счёт клеток кровеносной системы беременной — тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов [51]. Заслуживают внимания пациентки, относящиеся к группе высокого риска по развитию ПЭ, с наличием сопутствующих заболеваний: наследственными тромбофилиями, антифосфолипидным синдромом, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, а также ПЭ в анамнезе [51–54]. У женщин с данными факторами риска возникает поздняя форма ПЭ со значительными нарушениями функционального состояния коагуляционно-фибринолитической системы [55].

Роль ТМВ в патогенезе можно представить следующим образом.

Самые значимые изменения при развитии ПЭ происходят с тромбоцитами крови, когда при длительной повышенной агрегационной способности происходит медленное снижение их количества. Сдвиг баланса между коагуляцией и антикоагуляцией при изменённой функциональной активности тромбоцитов — одна из причин нарушения регуляции маточно-плацентарного кровообращения у беременных с ПЭ [56]. Тонкая грань сдвига равновесия между гипер- и гипокоагуляцией имеет одинаково неблагоприятные последствия. Так, гиперкоагуляция увеличивает риск тромбообразования, что может привести к полиорганной недостаточности, антенатальной гибели плода. При развитии гипокоагуляции повышается риск преждевременной отслойки плаценты с не совместимой с жизнью кровопотерей [56].

Особенности формирования тромбоцитопении при ПЭ. Образование тромбоцитов происходит из мегакариоцитов в костном мозге. Срок жизни клеток составляет 7–10 дней, далее происходит обновление клеточного состава [57]. Тромбоцитопения напрямую коррелирует со степенью тяжести ПЭ. Так, при умеренной ПЭ в 12–15% случаев беременности происходит снижение количества тромбоцитов, а при ПЭ тяжёлой степени и эклампсии — в 30–50% случаев [58].

Важная составляющая часть тромбоцитопоза — тромбопоэтин, который обеспечивает пролиферацию и созревание мегакариоцитов костного мозга [59]. Физиологическая беременность характеризуется увеличением количества тромбопоэтина. А при патологической беременности, осложнённой ПЭ, гемолизом (HELLP-синдром¹), уровень этого цитокина увеличивается значительно, тем самым стимулируя формирование кровяных пластинок. По этой причине первоначально происходит увеличение количества тромбоцитов за счёт юных, незрелых тромбоцитов — как адаптационный механизм тромбопоэза в ответ на повреждение эндотелия сосудов при ПЭ [60].

Изменения на поверхности мембран тромбоцитов при ПЭ. При развитии ПЭ плазматическая мембрана тромбоцитов меняет свой фосфолипидный состав ввиду участия процессов

HELLP (Haemolysis + Elevated Liver enzymes + Low Platelets) — гемолиз + повышение активности печёчных ферментов + тромбоцитопения; при отсутствии гемолитической анемии развившийся симптомокомплекс обозначают как ELLP-синдром.

пероксидации, инициированных окислительным стрессом [61]. Это приводит к изменению размеров и формы тромбоцитов: эллипсоидная форма сменяется сферической за счёт образования псевдоподий.

Тромбоциты не имеют ядер, но содержат внутриклеточные органеллы — плотную трубчатую систему, открытую канальцевую систему и три типа секреторных гранул (α -гранулы, плотные гранулы и кислотные органеллы). Под плазматической мембраной находится цитоскелет, благодаря которому поддерживается дисковидная форма тромбоцита и регулируется его объём.

В плотной трубчатой системе тромбоцита накапливаются ионы кальция, содержатся ферменты, включённые в синтез простагландинов. Происходящее при ПЭ увеличение количества простагландинов [62] становится дополнительной причиной вазоспазма и усиления окислительного повреждения клеток.

Открытая канальцевая система тромбоцита содержит гликопротеины для плазматической мембраны, а также способствует образованию псевдоподий при активации тромбоцита. При образовании плотных гранул в цитозоль выделяются аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), гуанозиндифосфат, $Ar4A$, серотонин, ионы Ca^{2+} и Mg^{2+} . Это подтверждено исследованием, показывающим снижение количества секретируемого АТФ и Mg^{2+} и уменьшение количества и размеров плотных гранул при развитии ПЭ [63].

Сферические α -гранулы содержат тромбоцит-специфичные белки: β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор IV, факторы коагуляции Va и VIII, фибриноген, гликопротеины (тромбоспондин, фибронектин, фактор фон Виллебранда). При ПЭ отмечено повышение количества β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора IV [64].

Кислотные органеллы более плотны, чем α -гранулы, при их секреции вырабатывается ряд гидролитических ферментов: β -гексоаминаза, β -глюкуронидаза, β -галактозидаза, α -арабинозидаза, кислотная гидролаза, а также катепсин и мембранные белки, которые воздействуют на эндотелиальные клетки, подвергая их разрушению. Гиперактивация катепсина D в I триместре беременности является одним из патогенетических звеньев развития при ПЭ [65].

Изменение функционального состояния и активации тромбоцитов при ПЭ. Тромбоциты при ПЭ активируются благодаря секреции инициаторов агрегации в ответ на эндотелиальную дисфункцию, изменение мембранного

потенциала клеток. Повышенная агрегационная активность тромбоцитов у беременных с ПЭ приводит к образованию обогащённого тромбоцитами сгустка [66].

Активация тромбоцитов — это изменения формы клетки, образование псевдоподий, агрегация и секреция из внутриклеточных гранул биологически активных веществ и их метаболитов [67]. А.А. Пономарёва *in vitro* изучала изменение формы тромбоцита в покое, а также процесс микровезикуляции тромбоцитов при активации тромбином и арахидоновой кислотой [68]. Тромбоциты в покое имели округлую или дисковидную форму и средний размер 2 мкм. При активации тромбоцитов арахидоновой кислотой поверхность тромбоцитов становилась извилистой, с образованием псевдоподий. Визуализировалось увеличение каналов открытой канальцевой системы с образованием вакуолей различной величины.

Схожие морфологические изменения происходили при активации тромбоцитов АДФ. Тромбоциты образовывали вакуоли различной величины, в их структуре содержалось большое количество гликогена.

Самые большие изменения визуализировались при активации тромбоцитов тромбином. Плазматическая мембрана образовывала глубокие складки, инвагинации, что приводило к появлению скрытых, «амебоподобных» тромбоцитов и дальнейшему распаду тела тромбоцита на фрагменты.

Были получены интересные результаты по ТМВ. Выделено 4 группы тромбоцитарных МВ:

- 1) МВ, ограниченные одинарной мембраной;
- 2) МВ, ограниченные многослойной мембраной;
- 3) мультивезикулярные частицы;
- 4) частицы, образованные при фрагментации тромбоцита.

Характер ТМВ зависел от стимула, вызвавшего активацию тромбоцита. При активации тромбоцитов тромбином *in vitro* происходило формирование всех вышеперечисленных видов ТМВ, так же как и при развитии ПЭ *in vivo* [68].

Заключение

Изменение качественного и количественного равновесия МВ оказывает провокационное воздействие на развитие ПЭ ввиду прямого участия данных частиц в таких фундаментальных процессах, как ангиогенез и свёртывание крови [69, 70]. Детальное изучение МВ откроет новые возможности для раннего прогнозирования развития ПЭ и, как следствие, улучшения перинатальных исходов. Особенное внимание

для раннего прогнозирования ПЭ обращает на себя категория беременных из группы высокого риска — с уже имеющейся ПЭ в анамнезе.

Участие авторов. С.А.Г. — проведение исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание рукописи, редактирование чернового и окончательного вариантов рукописи; Н.А.Т. — анализ и интерпретация полученных данных, редактирование чернового и окончательного вариантов рукописи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yi HY, Jeong SY, Kim SH, Kim Y, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Indications and characteristics of obstetric patients admitted to the intensive care unit: a 22-year review in a tertiary care center. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(2):209–219. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.2.209.
2. Katsuragi S, Tanaka H, Hasegawa J, Nakamura M, Kanayama N, Nakata M, Murakoshi T, Yoshimatsu J, Osato K, Tanaka K, Sekizawa A, Ishiwata I, Ikeda T. On behalf of the Maternal Death Exploratory Committee in Japan and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. Analysis of preventability of hypertensive disorder in pregnancy-related maternal death using the nationwide registration system of maternal deaths in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(16):2097–2104. DOI: 10.1080/14767058.2017.1336222.
3. Наволоцкая В.К., Ляшко Е.С., Шифман Е.М., Коньшева О.В., Куликов А.В., Арустамян Р.Р., Пылаева Н.Ю. Возможности прогнозирования осложнений преэклампсии (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(1):87–96. [Navolotskaya VK, Lyashko ES, Shifman EM, Konyshova OV, Kulikov AV, Arustamyan RR, Pylaeva NYu. Possibilities for prediction of preeclampsia complications (a review). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2019;25(1):87–96. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/repro20192501187.
4. Ходжаева З.С., Акатьева А.С., Холин А.М., Сафонова А.Д., Вавина О.В., Муминова К.Т. Молекулярные детерминанты развития ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2014;(6):14–19. [Khodzhaeva ZS, Akatyeva AS, Kholin AM, Safonova AD, Vavina OV, Muminova KT. Molecular determinants of the development of early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(6):14–19. (In Russ.)] EDN: SHJWFX.
5. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: Two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*. 2011;52(5):873–880. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358.
6. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):771–781. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000472.
7. Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Шмаков Р.Г., Щёголев А.И. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2014;(2):35–40. [Vodneva DN, Romanova VV, Dubova EA, Pavlov KA, Shmakov RG, Shchegolev AI. The clinical and morphological features of early- and late-onset preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(2):35–40. (In Russ.)] EDN: RYKRAL.
8. Perni U, Cristina Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August Ph. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia. A longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012;59:740–746. DOI: 10.1161/hypertensionaha.111.181735.
9. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С., Колодко В.Г., Насонова Д.М., Хасьянова З.Ш. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тироксиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;(8):14–17. [Ivanets TYu, Alekseyeva ML, Loginova NS, Kolodko VG, Nasonova DM, Khasyanova ZSh. The placental growth factor and fms-similar tyrosine kinase-1 as markers of preeclampsia in dynamics of pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;(8):14–17. (In Russ.)] EDN: REKTYF.
10. Стародубцева Н.Л., Попов И.А., Николаев Е.Н., Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С., Николаева А.В., Вагина О.В., Сухих Г.Т. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диагностики преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(2):10–17. [Starodubtseva NL, Popov IA, Nikolayev EN, Ivanets TYu, Alekseyeva ML, Loginova NS, Nikolaeva AV, Vagina OV, Sukhikh GT. Search for reproducible biomarkers for the diagnosis of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;(2):10–17. (In Russ.)] EDN: PXNSRD.
11. Сковородина Т.В., Вишнякова П.А., Шмаков Р.Г., Высоких М.Ю. Роль митохондриальных маркеров в патогенезе преэклампсии и оценка эффективности респираторной терапии в лечении преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2017;(6):5–9. [Skovorodina TV, Vishnyakova PA, Shmakov RG, Vysokikh MYu. Role of mitochondrial markers in the pathogenesis of preeclampsia and evaluation of the effectiveness of respiratory therapy in the treatment of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(6):5–9. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2017.6.5-9.
12. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А. Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве. *Медицинский совет*. 2021;(3):98–105. [Kirsanova TV, Vinogradova MA. New in the differential diagnosis of different variants of thrombotic microangiopathies in obstetrics. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(3):98–105. (In Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2021-3-98-105.
13. Фаткуллина И.Б. Показатели гемостаза при беременности, осложнённой преэклампсией и хронической артериальной гипертензией. *Вестник Бурятского государственного университета*. 2010;(12):158–161. [Fatkulmina IB. Hemostasis indexes in pregnancy complicated by preeclampsia and chronic hypertension. *Vestnik of the Buryat State University*. 2010;(12): 158–161. (In Russ.)] EDN: NAXRPV.
14. Костерина А.В. Диагностика и лечение анемического и тромбоцитопенического синдромов у беременных. *Практическая медицина*. 2017;(8):81–84. [Kosterina AV. Some issues of diagnostics and treatment of anemia and thrombocytopenia in pregnancy. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;(8):81–84. (In Russ.)] EDN: ZHVFTF.
15. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. *Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 168 с. [Zubairov DM, Zubairova LD. *Microvesicles in blood. Functions and their role in thrombogenesis*. M.: GEOTAR-Media; 2009. 168 p.]

va LD. *Mikrovezikuly v krvi. Funktsii i ih rol' v tromboobrazovanii.* (Microvesicles in blood. Functions and their role in thrombus formation.) Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 168 p. (In Russ.)]

16. Кубатиев А.А., Боровая Т.Г., Жуковичкая В.Г., Адреевская С.Г., Шевлягина Н.В. Микро-частицы тромбоцитов: образование и свойства. *Патогенез.* 2017;15(2):4–13. [Kubatiev AA, Borovaya TG, Zhukovitskaya VG, Adreevskaya SG, Shevlyagina NV. Platelet microparticles: formation and properties. *Patogenez.* 2017;15(2):4–13. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/GM.2017.2.7296.

17. Пантелеев М.А., Абаева А.А., Баландина А.Н., Беляев А.В., Нечипуренко Д.Ю., Обыденный С.И., Свешникова А.Н., Шибек А.М., Атауллаханов Ф.И. Внеклеточные везикулы плазмы крови: состав, происхождение, свойства. *Биологические мембраны.* 2017;34(3):155–161. [Panteleev MA, Abaeva AA, Balandina AN, Belyaev AV, Nchipurenko DYU, Obydennyi SI, Sveshnikova AN, Shibeko AM, Ataullakhanov FI. Extracellular vesicles of blood plasma: content, origin, and properties. *Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: membrane and cell biology.* 2017;11(3):155–161.] DOI: 10.1134/S1990747817030060.

18. O'Brien JR. The platelet-like activity of serum. *Br J Haematol.* 1955;1(2):223–228.

19. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol.* 1967;13(3):269–288. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.

20. Момот А.П., Царигородцева Н.О., Фёдоров Д.В., Бишевский К.М., Вострикова Н.В., Климова Е.Е. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020;40(2):4–14. [Momot AP, Tsarigorodtseva NO, Fedorov DV, Bishevski KM, Vostrikova NV, Klimova EE. Platelet microvesicles and their role in providing hemostatic capacity (literature review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2020;40(2):4–14. (In Russ.)] DOI: 10.15372/SSM J20200201.

21. Пальцын А.А. Микрочастицы тромбоцитов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017;61(1):99–105. [Paltsyn AA. Platelet microparticles. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2017;61(1):99–105. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.01.99-105.

22. Italiano JEt, Mairuhu TA, Flaumenhaft R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(6):578–584. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32833e77ee.

23. Терёхина В.Ю. Роль экстраклеточных микровезикул эндотелиального происхождения в развитии преэклампсии. *Scientist.* 2020;(4):5. [Terekhina VYu. The role of extracellular microvesicles of endothelial origin in the development of preeclampsia. *Scientist (Russia).* 2020;(4):5. (In Russ.)] EDN: OEJCKS.

24. Lacroix R, Plawinski L, Robert S, Doeuvre L, Sabatier F, Martinez de Lizarrondo S, Mezzapesa A, Anfosso F, Leroyer AS, Poullin P, Jourde N, Njock MS, Boulanger CM, Angles-Cano E, Dignat-George F. Leukocyte- and endothelial-derived microparticles: A circulating source for fibrinolysis. *Haematologica.* 2012;97(12):1864–1872.

25. Kim HK, Song KS, Chung JH, Lee KR, Lee SN. Platelet microparticles induce angiogenesis *in vitro*. *Br J Haematol.* 2004;124(3):376–384. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04773.x.

26. Faille D, El-Assaad F, Mitchell AJ, Alessi MC, Chimini G, Fusai T, Grau GE, Combes V. Endocytosis and

intracellular processing of platelet microparticles by brain endothelial cells. *J Cell Mol Med.* 2012;16(8):1731–1738. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01434.x.

27. Goubran HA, Burnouf T, Stakiw J, Seghatchian J. Platelet microparticle: a sensitive physiological “fine tuning” balancing factor in health and disease. *Transfus Apher Sci.* 2015;52(1):12–18. DOI: 10.1016/j.transci.2014.12.01.

28. Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, Pichugin AV, Panteleev MA, Krymskaya OV, Ataullakhanov FI. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost.* 2007;97(3):425–434.

29. Burnier L, Fontana P, Kwak BR, Angelillo Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):439–451. DOI: 10.1160/TH08-08-0521.

30. Leroyer AS, Anfosso F, Lacroix R, Sabatier F, Simoncini S, Njock SM, Jourde N, Brunet P, Camoin-Jau L, Sampol J, Dignat-George F. Endothelial-derived microparticles: Biological conveyors at the crossroad of inflammation, thrombosis and angiogenesis. *Thromb Haemost.* 2010;104(3):456–463. DOI: 10.1160/TH10-02-0111.

31. Perez-Casal M, Downey C, Cutillas-Moreno B, Zuzel M, Fukudome K, Hock Toh C. Microparticle-associated endothelial protein C receptor and the induction of cytoprotective and anti-inflammatory effects. *Haematologica.* 2009;94(3):387–394. DOI: 10.3324/haematol.13547.

32. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol.* 2007;178(9):5949–5956.

33. Stepanian A, Bourguignat L, Hennou S, Coupaye M, Hajage D, Salomon L, Alessi MC, Msika S, de Prost D. Microparticle increase in severe obesity: not related to metabolic syndrome and unchanged after massive weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(11):2236–2243.

34. Tramontano AF, Lyubarova R, Tsiakos J, Palaia T, Deleon JR, Ragolia L. Circulating endothelial microparticles in diabetes mellitus. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:250476. DOI: 10.1155/2010/250476.

35. Zhang X, McGeoch SC, Johnstone AM, Holtrop G, Sneddon AA, MacRury SM, Megson IL, Pearson DW, Abraham P, De Roos B, Lobley GE, O'Kennedy N. Platelet-derived microparticle count and surface molecule expression differ between subjects with and without type 2 diabetes, independently of obesity status. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37(4):455–463.

36. Macey MG, Bevan S, Alam S, Verghese L, Agrawal S, Beski S, Thuraishingham R, MacCallum PK. Platelet activation and endogenous thrombin potential in pre-eclampsia. *Thromb Res.* 2010;125(3):e76–e81. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.09.013.

37. Lok CA, van der Post JA, Sargent IL, Hau CM, Sturk A, Boer K, Nieuwland R. Changes in microparticle numbers and cellular origin during pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(4):344–360.

38. Marques FK, Campos FM, Filho OA, Carvalho AT, Dusse LM, Gomes KB. Circulating microparticles in severe preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2012;414:253–258.

39. Керкешко Г.О., Корневский А.В., Соколов Д.И., Сельков С.А. Роль взаимодействия экстраклеточных микровезикул трофобласта с клетками иммунной системы и эндотелия в патогенезе преэклампсии. *Медицинская иммунология.* 2018;20(4):485–514. [Kerkeshko GO, Korenevsky AV, Sokolov DI, Selkov SA. The role of interactions between trophoblast-derived extracellular

lar microvesicles, immune cells and endothelium in pathogenesis of pre-eclampsia. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(4):485–514. (In Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-485-514.

40. Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г., Чернов В.М., Мифтахова З.Р., Галявич А.С., Ризванов А.А. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний. *Гены и клетки*. 2013;8(1):6–11. [Gomzikova MO, Gaifulina RF, Mustafin IG, Chernov VM, Miftahova ZR, Galyavich AS, Rizvanov AA. Membrane microvesicles: biological properties and involvement in pathogenesis of diseases. *Geny & Kletki*. 2013;8(1):6–11. (In Russ.)] EDN: QAKUML.

41. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. *Вестник РАМН*. 2013; 68(11):12–21. [Ailamazyan EK, Stepanova OI, Selkov SA, Sokolov DI. Cells of immune system of mother and trophoblast cells: constructive cooperation for the sake of achievement of the joint purpose. *Vestnik RAMN*. 2013;68(11):12–21. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vramn.v68i11.837.

42. Моргоева А.А., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю., Зыкова А.С., Олисаева И.В. Роль внеклеточных везикул в развитии эндотелиальной дисфункции при преэклампсии. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(32): 8–12. [Morgoyeva AA, Tsakhilova SG, Sakvarelidze NYu, Zikova AS, Olisayeva IV. The role of extracellular vesicles in the development of endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(32):8–12. (In Russ.)] DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-32-8-12.

43. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1993;341(8858): 1447–1451.

44. Roberts JM, Escudero C. The placenta in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2(2):72–83.

45. Zhou Y, Gormley MJ, Hunkapiller NM, Kapidzic M, Stolyarov Y, Feng V, Nishida M, Drake PM, Bianco K, Wang F, McMaster MT, Fisher SJ. Reversal of gene dysregulation in cultured cytotrophoblasts reveals possible causes of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2013;123(7):2862–2872. DOI: 10.1172/JCI66966.

46. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*. 2000;21(Suppl A):S25–S30.

47. Gilani SI, Weissgerber TL, Garovic VD, Jayachandran M. Preeclampsia and extracellular vesicles. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(9):68.

48. Kambe S, Yoshitake H, Yuge K, Ishida Y, Moksed Ali M, Takizawa T, Kuwata T, Ohkuchi A, Matsubara Sh, Suzuki M, Takeshita T, Saito Sh, Takizawa T. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells. *Biol Reprod*. 2014;91(5):129. DOI: 10.1095/biolreprod.114.121616.

49. Komaki M, Numata Y, Morioka C, Honda I, Tooi M, Yokoyama N, Ayame H, Iwasaki K, Taki A, Oshima N, Morita I. Exosomes of human placenta-derived mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):219. DOI: 10.1186/s13287-017-0660-9.

50. Mouillet JF, Ouyang Y, Bayer A, Coyne CB, Sadosky Y. The role of trophoblastic microRNAs in placental viral infection. *Int J Dev Biol*. 2014;58(2–4):281–289. DOI: 10.1387/ijdb.130349ys.

51. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.

52. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008;112 (2 Pt 1):359–372.

53. Акуленко Л.В., Дзансолова А.В., Мугадова З.В., Балиос Л.В., Созаева Л.Г., Кузнецов В.М. Персонализированный подход к прогнозированию преэклампсии. *Проблемы репродукции*. 2017;23(2):84–87. [Akulenko LV, Dzansolova AV, Mugadova ZV, Balios LV, Sozaeva LG, Kuznetsov VM. The likely role of prooxidant and antioxidant genes in the development of preeclampsia. *Problemy reprodukcii*. 2017;23(2):84–87. (In Russ.)] DOI: 10.17116/repro201723284-87.

54. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Долгушина Н.В., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Амирасланов Э.Ю. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2016;(6):39–44. [Kan NE, Bednyagin LA, Dolgushina NV, Tyutyunnik VL, Hovhaeva PA, Sergunina OA, Tyutyunnik NV, Amiraslanov EYu. Clinical and anamnestic risk factors for preeclampsia in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(6):39–44. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2016.6.39-44.

55. Pinheiro MB, Gomes KB, Dusse LM. Fibrinolytic system in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2013;416:67–71. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.060.

56. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. *Semin Hematol*. 2013;50(3):222–231. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.004.

57. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: Its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:1–16. DOI: 10.1155/2014/781857.

58. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev*. 2003;17(1):7–14. PMID: 12490206.

59. Frölich MA, Datta S, Corn SB. Thrombopoietin in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):100–104. PMID: 9704772.

60. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Макаров И.О., Точенов А.В., Рыкунова О.В. Тромбоцитарные параметры при нормально протекающей беременности и гестозе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012;6(3):28–33. [Pogorelov VM, Kozinec GI, Makarov IO, Tochennov AV, Rykunova OV. Trombocyte parameters in normal pregnancy and gestosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2012;6(3):28–33. (In Russ.)] EDN: PUVKBH.

61. Felfernig-Boehm D, Salat A, Vogl SE, Murabito M, Felfernig M, Schmidt D, Mittlboeck M, Husslein P, Mueller MR. Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability. *Thromb Res*. 2000;98(2):139–146. DOI: 10.1016/s0049-3848(99)00224-8.

62. Madazli R, Benian A, Gümüştaş K, Uzun H, Ocak V, Aksu F. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;85(2):205–208. DOI: 10.1016/s0301-2115(99)00023-8.

63. Hayashi M, Kiumi F, Hoshimoto K, Ohkura T. Platelet aggregation response and adenosine triphosphate secretion after abdominal total hysterectomy. *Int J Clin Pract*. 2003;57(6):461–466. PMID: 12918883.

64. Lazarov R, Konijnenberg A, van der Post JA, Sturk A, Boer K. Preeclampsia not (yet) predictable from the blood platelet count. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;143(1):10–13. PMID: 10086090.

65. Борзова Н.Ю., Герасимов А.М., Скрипкина И.Ю., Кузьменко Г.Н. Роль катепсина d в патогенезе гестоза. *Вестник новых медицинских технологий*. 2009;16(3):54–56. [Borzova NYu, Gerasimov AM, Skripkina IYu, Kuz-

menko GN. Katepsin d role in gestosis pathogenesis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009;16(3):54–56. (In Russ.) EDN: LAMYKR.

66. Rinehart BK, Terrone DA, May WL, Magann EF, Isler CM, Martin JrJN. Change in platelet count predicts eventual maternal outcome with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *J Matern Fetal*. 2001;10(1):28–34. PMID: 11332416.

67. Бакунович А.В., Буланова К.Я. Структурные и функциональные перестройки тромбоцитов при преэклампсии беременных. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология*. 2018;(4):76–83. [Bakunovich AV, Bulanova KYa. Structural and functional alterations of platelets in pregnant women with preeclampsia. *Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2018;(4):76–83. (In Russ.)] EDN: MWODNL.

68. Пономарёва А.А., Невзорова Т.А., Мордаханова Е.Р., Андрианова И.А., Литвинов Р.И. Структурная характеристика тромбоцитов и микровезикул тромбоцитов. *Цитология*. 2016;58(2):105–114. [Ponomareva AA,

Nevzorova TA, Mordakhanova ER, Andrianova IA, Litvinov RI. Structural characterization of platelets and platelet microvesicles. *Cell and tissue biology*. 2016;10(3):217–226.] DOI: 10.1134/S1990519X1603010X.

69. Зубаирова Л.Д. *Микровезикулы крови в патогенезе острой гемостатической реакции*. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Казань; 2008; 34 с. [Zubairova LD. *Mikrovezikuly krovi v patogeneze ostroy gemostaticheskoy reaktsii*. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk. (Blood microvesicles in the pathogenesis of acute hemostatic reaction. Abstract of the diss. of a Dr. Med. Sciences.) Kazan'; 2008. 34 p. (In Russ.)]

70. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тяжёлые формы преэклампсии как проявление тромботической микроангиопатии. *Акушерство и гинекология*. 2017;(4):21–26. [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Akinshina SV. Tyazhelye formy preeklampsii kak proyavleniye tromboticheskoy mikroangiopatii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(4):21–26. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2017.4.21-6.

Сведения об авторах

Галеева Светлана Алексеевна, аспирант, каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; svetagaleeva04@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>

Таджибоева Наджиба Абдумаджидовна, аспирант, каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; najibatotajiboeva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3784>

Author details

Svetlana A. Galeeva, Postgrad. Stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology with the IDPO course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; svetagaleeva04@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-3367>

Nadzhiba A. Tadjiboeva, Postgrad. Stud., Depart. of Obstetrics and Gynecology with the IDPO course, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; najibatotajiboeva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1863-3784>

Связь дыма и солнечной активности с новообразованиями человека

С.К. Пинаев^{1*}, А.Я. Чижов², О.Г. Пинаева¹

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск, Россия;

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Реферат

Представлен обзор литературы о связи различных видов дыма и солнечной активности с новообразованиями человека. Показано значение доброкачественных и злокачественных новообразований у детей младшего возраста 0–4 лет в качестве индикатора канцерогенного воздействия на популяцию. Приведены сведения об онкогенном потенциале всех видов дыма, включая выхлопные газы, табачный дым и дым лесных пожаров. Указано на особую опасность выхлопных газов транспортных средств в связи с содержанием в них бензола — доказанного канцерогена для человека. Представлены обширные свидетельства связи различных видов дыма с развитием лейкоза, лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом, множественной миеломы, ретинобластомы, нейробластомы, гепатобластомы, гемангиом и опухолей центральной нервной системы. Освещены данные о связи активности Солнца, в частности ультрафиолетового излучения, с риском возникновения лейкоза, лимфом, а также таких новообразований у детей младшего возраста 0–4 лет, как нефробластома, гемангиома, доброкачественные опухоли и саркомы мягких тканей. Рассмотрена возможная роль колебаний геомагнитного поля в генезе гемобластозов у детей и взрослых. Показано значение экологически обусловленного окислительного стресса в реализации онкогенного потенциала факторов внешней среды. Рассмотрены возможные меры профилактики новообразований путём снижения интенсивности воздействия на человека экологических факторов, а также методы купирования окислительного стресса. Даны рекомендации по повышению эффективности антиоксидантной защиты путём стимуляции аутофагии с помощью введения в рацион различных растительных компонентов, алкилкатехолов и коррекции иммунодефицита препаратами трансфер фактора.

Ключевые слова: дым, выхлопные газы, лесные пожары, солнечная активность, новообразования, опухоли, обзор.

Для цитирования: Пинаев С.К., Чижов А.Я., Пинаева О.Г. Связь дыма и солнечной активности с новообразованиями человека. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):650–657. DOI: 10.17816/KMJ2022-650.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-650

The link of smoke and solar activity with human neoplasms

S.K. Pinaev^{1*}, A.Ya. Chizhov², O.G. Pinaeva¹

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

A review of the literature on the link of various types of smoke and solar activity with human neoplasms is presented. The significance of benign and malignant neoplasms in young children aged 0–4 years as an indicator of carcinogenic effects on the population is shown. Information about the oncogenic potential of all types of smoke, including exhaust gases, tobacco smoke and smoke from forest fires is provided. The special danger of vehicle exhaust gases is indicated in connection with the content of benzene, which is a proven human carcinogen. There is extensive evidence linking various types of smoke with the development of leukemia, Hodgkin's lymphoma,

*Для переписки: pinaev@mail.ru

Поступила 21.04.2022; принята в печать 06.05.2022;
опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: pinaev@mail.ru

Submitted 21.04.2022; accepted 06.05.2022;
published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

non-Hodgkin's lymphomas, multiple myeloma, retinoblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, hemangiomas, and tumors of the central nervous system. Data on the connection between solar activity, in particular ultraviolet radiation, and the risk of leukemia, lymphomas as well as such neoplasms in young children aged 0–4 years as nephroblastoma, hemangioma, benign tumors and soft tissue sarcomas are highlighted. The possible role of geomagnetic field fluctuations in the genesis of hemoblastoses in children and adults is considered. The importance of ecologically determined oxidative stress in the realization of the oncogenic potential of environmental factors is shown. Possible measures for the prevention of neoplasms by reducing the intensity of human exposure to environmental factors, as well as methods for stopping oxidative stress, are considered. Recommendations on increasing the effectiveness of antioxidant protection by stimulating autophagy through the introducing various plant components, alkylcatechols into the diet, and correcting immunodeficiency with transfer factor are given.

Keywords: smoke, exhaust gases, forest fires, solar activity, neoplasms, tumors, review.

For citation: Pinaev SK, Chizhov AY, Pinaeva OG. The link of smoke and solar activity with human neoplasms. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):650–657. DOI: 10.17816/KMJ2022-650.

Введение

В настоящее время роль экологических воздействий в возникновении новообразований человека не вызывает сомнений [1]. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), канцерогенными являются более 100 различных факторов химической и физической природы [2].

Если рассмотреть всё многообразие факторов внешней среды, их можно подразделить по характеру реакций на воздействия химической или физической природы, а также на обусловленные деятельностью человека либо естественного происхождения. Значительное отрицательное воздействие на человеческую популяцию оказывает антропогенное загрязнение воздуха, воды и пищи химическими соединениями с мутагенным и канцерогенным эффектом, а также частицами микропластика. Трудно переоценить нарастающее с каждым годом электромагнитное загрязнение окружающей среды.

В качестве чувствительного индикатора канцерогенного воздействия факторов внешней среды на человека можно рассматривать новообразования у детей, особенно младшего возраста 0–4 лет, поскольку они характеризуются преимущественно пренатальным генезом и относительно короткими сроками между воздействием экологических факторов и развитием неоплазий [1].

Связь дыма с новообразованиями человека

Печальная примета времени — непрерывно увеличивающееся задымление атмосферы. Оно обусловлено загрязнением воздуха выхлопными газами транспортных средств, дымом промышленных предприятий, дымом вследствие отопления, дымом сельскохозяйственного происхождения, а также дымом природных пожаров. Дым, с позиций канцерогенеза, характеризуется наличием микрочастиц угле-

рода $PM_{2.5}$ и PM_{10} , а также полициклических ароматических углеводородов. Все виды дыма обладают доказанным мутагенным и генотоксическим действием [3].

Ключевое отличие выхлопных газов от других видов дыма — наличие в них бензола. Согласно классификации МАИР, бензол является доказанным канцерогеном для человека [2] и достоверно увеличивает риск лейкоза у детей [4]. Согласно официальным отчётам Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, с 1997 по 2020 г. в России заболеваемость детей лейкозом имеет достоверную тенденцию к росту [5]. Возможная причина этого тренда — нарастающее загрязнение воздуха выхлопными газами автомобилей, количество которых в России за этот период увеличилось в 3 раза [6, 7].

Однако с выхлопными газами связан не только лейкоз у детей. Установлена корреляция между воздействием бензола и частотой острого лейкоза, а также лимфом у взрослых [8]. Проживание вблизи мест добычи нефти и газа увеличивает риск заболевания лимфомами в возрасте от 5 до 24 лет, при этом для детей младшего возраста 0–4 лет увеличения вероятности возникновения неходжкинских лимфом (НХЛ) не отмечено [9]. Существуют данные о связи между воздействием бензола на рабочем месте и НХЛ [10]. Также при профессиях, связанных с выхлопными газами дизельных двигателей, выявлен повышенный риск возникновения множественной миеломы [11].

На связь загрязнения воздуха бензолом выхлопных газов с заболеваемостью детей лейкозом и опухолями центральной нервной системы (ЦНС) указывают R. Montero-Montoya и соавт. [12]. Исследование методом случай-контроль на базе Датского канцер-регистра показало, что работа матери, связанная с выхлопными газами дизельного двигателя,

ассоциирована с повышением риска возникновения у детей опухолей ЦНС [отношение шансов (ОШ) 1,31], особенно астроцитомы (ОШ 1,49) [13]. Воздействие на будущую мать до и во время беременности продуктов сгорания бензина и дизельного топлива увеличивает шансы возникновения у детей ретинобластомы [14].

Высокий социально-экономический статус семьи, отражающий, помимо прочего, интенсивность использования автомобиля в семье, ассоциирован с более высоким риском возникновения опухоли ЦНС у детей [15]. В проведённом в США (штат Миннесота) исследовании установлена положительная связь между социально-экономическим статусом и относительным риском возникновения у ребёнка острого лимфоидного лейкоза, опухоли ЦНС и нейробластомы [16]. Проживание в детстве вблизи дороги с активным движением связано с повышенным риском рака молочной железы [17].

Курение матери до и во время беременности достоверно увеличивает шансы возникновения у детей ретинобластомы [18]. Есть данные о том, что курение табака увеличивает общий риск развития лимфомы Ходжкина у взрослых, причём при выкуривании ≥ 15 сигарет в день этот риск значительно увеличивается (ОШ 2,47), особенно в отношении смешанно-клеточной формы лимфомы (ОШ 5,60) [19]. У людей, выкуривающих более 15 сигарет в день, относительный риск развития НХЛ составляет 1,42, а в отношении фолликулярной лимфомы он увеличен до 2,43 [19]. Установлено увеличение риска множественной миеломы при курении (ОШ 1,7) [11].

Источником интенсивного задымления атмосферы во многих регионах мира становятся природные пожары. Согласно проведённым нами исследованиям, существует достоверная связь между количеством лесных пожаров и частотой опухолей ЦНС [20], лимфомы Ходжкина [21], лейкоза [22], нейробластомы и ретинобластомы [1, 23] в когортах детей младшего возраста. С дымом лесных пожаров связаны такие доброкачественные опухоли детского возраста, как гемангиомы [24].

Повышенный риск множественной миеломы выявлен у пожарных [25]. Таким образом, все виды дыма способствуют возникновению новообразований человека.

Связь солнечной активности с новообразованиями человека

Исследование, проведённое методом случай-контроль в Сингапуре, показало уменьшение риска развития НХЛ у детей и взрослых вследствие пребывания на солнце [26], что мо-

жет быть обусловлено общеукрепляющим действием ультрафиолетового излучения вследствие стимуляции синтеза витамина D. Анализ данных в 16 штатах США за 2012–2016 гг. также подтвердил, что воздействие солнечного света и проживание в условиях высоты связаны с более низкими показателями заболеваемости НХЛ в скорректированных моделях [27].

Представляют интерес сообщения, свидетельствующие о росте частоты НХЛ по мере смещения от экватора к полюсу. Анализ данных национального канцер-регистра Австралии о случаях лимфом, диагностированных между 2002 и 2006 г., показал, что заболеваемость НХЛ и множественной миеломой увеличивалась с удалением от экватора [28]. Есть сообщения об увеличении заболеваемости НХЛ в периоды повышения солнечной активности в 20–22 циклах. По данным J.M. Howell и соавт., в Канаде с 1970-х годов уровень заболеваемости НХЛ удвоился [29].

Лимфома Ходжкина, по данным литературы, также связана с солнечной активностью. В исследовании, проведённом в США на основе 15 канцер-регистров, была установлена обратная связь между частотой лимфомы Ходжкина (2021 случая, зарегистрированного с 2001 по 2010 г.) и экспозицией к ультрафиолетовому излучению [30]. Проведённое в 16 штатах США исследование на основании данных за 2012–2016 гг. позволило установить, что воздействие солнечного света и проживание в условиях высоты связаны с более низкими показателями заболеваемости лимфомой Ходжкина в скорректированных моделях [27]. Анализ данных национального канцер-регистра Австралии за 2002–2006 гг. показал, что заболеваемость лимфомой Ходжкина, как это уже было отмечено в отношении НХЛ, увеличивалась с удалением от экватора [28].

Совокупность данных об обратной связи частоты лимфом с инсоляцией и прямой корреляции с географической широтой вызывает необходимость создания гипотезы их этиопатогенеза, не связанной с ультрафиолетовым излучением. Можно предположить, что положительная зависимость частоты лимфомы Ходжкина и НХЛ от солнечной активности обусловлена не ультрафиолетовым излучением, а геомагнитными колебаниями, имеющими максимальную выраженность в высоких широтах.

Данную гипотезу подтверждают исследования заболеваемости детей НХЛ в США, выявившие цикличность, подобную солнечной [31]. В её пользу свидетельствуют и наши данные о положительной связи частоты детского лейко-

за и НХЛ в детских популяциях Хабаровского края и России в целом с активностью Солнца [1, 22]. На возможную роль геомагнитных колебаний в онкогенезе указывает обнаружение зависимости от чисел Вольфа заболеваемости детей младшего возраста нефробластомой, саркомами мягких тканей [23], гемангиомами и доброкачественными опухолями мягких тканей [24].

Данных о связи опухолей ЦНС с активностью Солнца нам не встретилось. Обсуждая возможную роль электромагнитных полей в возникновении новообразований этой локализации, следует упомянуть антропогенные воздействия. Международное агентство по изучению рака классифицировало радиочастотные электромагнитные излучения, включая мобильную связь, как возможный канцероген для человека (группа 2В) [2]. С момента опубликования заключения МАИР три крупномасштабных исследования канцерогенности на грызунах, подвергшихся воздействию уровней радиочастотных излучений, имитирующих воздействие на человека в течение всей жизни, показали значительно повышенные показатели частоты шванном и злокачественных глиом [32].

Проведённое в течение двух лет исследование дало основания полагать, что гиперпластические поражения, а также новообразования из глиальных клеток сердца и мозга, наблюдаемые у самцов крыс, можно считать результатом воздействия излучения мобильного телефона GSM/CDMA [33]. Было отмечено, что связь между воздействием излучения мобильного телефона и неопластическими поражениями в сердце более достоверна, чем в мозге [33]. Согласно результатам эпидемиологического исследования, выявлена значимая положительная связь между использованием мобильного телефона более 10 лет и глиомой (ОШ 1,44). Длительное использование мобильного телефона связано с увеличением в 2 раза вероятности возникновения глиомы низкой степени злокачественности [34]. На основании проведённых исследований группа экспертов высказала мнение, что класс опасности радиочастотных излучений следует повысить [32]. В свете изложенного можно предположить, что целенаправленные исследования позволят в будущем обнаружить корреляцию между обусловленными активностью Солнца электромагнитными колебаниями и частотой опухолей ЦНС.

Роль окислительного стресса в экологически обусловленном онкогенезе

Многие факторы внешней среды реализуют свой онкогенный потенциал через индукцию

экологически обусловленного окислительного стресса (EROS — от англ. environmental-related oxidative stress). К развитию EROS приводят бисфенол А, а также активное и пассивное курение [35]. Количество в дыме микрочастиц углерода $pm\ 2,5$ и $pm\ 10$ при сжигании биомассы в процессе приготовления пищи приводит к истощению уровня антиоксидантных ферментов и усилению перекисного окисления липидов [36].

Повышение активности, концентрации и времени жизни парамагнитных свободных радикалов с развитием EROS вызывают магнитные поля [37]. В связи с этим EROS можно рассматривать как механизм объединения различных факторов внешней среды в единый онкогенный вектор. На характер и частоту развивающихся новообразований в значительной степени влияет спектр образующихся при этом вторичных радикалов, а также нарастающий перекос в системе «оксиданты-антиоксиданты» в связи с истощением уровня антиоксидантных ферментов [36].

Согласно монографии МАИР «Air pollution and cancer», различные классы эпигенетических модификаций выявлены в экспериментальных исследованиях вследствие контакта с табачным дымом, углеродной сажей, выхлопными газами дизельного топлива, древесным дымом, бисфенолом А, хромом, никелем, мышьяком и кадмием [3]. Воздействие магнитных полей может увеличить активность, концентрацию и время жизни парамагнитных свободных радикалов и привести к генетическим мутациям [37].

Для снижения негативного влияния EROS рекомендуют употреблять достаточное количество антиоксидантов в виде свежих овощей, фруктов и витаминов [38]. Другой эффективный подход заключается в профилактике EROS путём стимуляции аутофагии. Установлено, что препараты на основе кверцетина, эпигаллокатехина галлата, ресвератрола, а также компонентов *Portulaca oleracea* L., *Forsythia sussa*, *Andrographis paniculata*, *Glycyrrhiza glabra* и *Astragalus membranaceus* ингибируют воспаление и опухолевую пролиферацию, регулируя факторы транскрипции (NRF2, NF- κ B, COX-2, STAT3, HIF-1 α) и усиливая действие антиоксидантных ферментов [39].

Способность активировать Nrf2 установлена для группы соединений, относящихся к алкилкатехолам. Алкилкатехолы образуются в ферментированных продуктах благодаря деятельности *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis* и *Lactobacillus collinoides*, синтезирую-

щих их из содержащихся в растениях фенольных кислот [40]. Также для профилактики EROS путём коррекции антенатальной гипоксии могут быть использованы, согласно экспериментальным данным, регуляторные пептиды [41–43].

Помимо запуска процесса онкогенеза, EROS обладает иммуносупрессивным воздействием, поскольку клетки иммунной системы особо уязвимы в силу высокой метаболической активности и собственной продукции активных метаболитов кислорода [44]. В свою очередь, иммунодефицит увеличивает шансы на выживание у малигнизированных клеток. Перспективным направлением для предупреждения иммуносупрессивного действия EROS служит применение пептидных препаратов на основе трансфер фактора, обладающих способностью регулировать функции клеточного иммунитета NK-клеток и Т-лимфоцитов и активировать иммунный ответ против раковых клеток [45–47].

Заключение

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о связи с дымом, в первую очередь с выхлопными газами, частоты лейкоза, лимфом, миеломной болезни и опухолей ЦНС. Колебания заболеваемости гемобластомами связаны с изменениями активности Солнца.

Каким путём можно ослабить воздействие неблагоприятных факторов внешней среды? Прежде всего, это защита по принципу «доза-время-расстояние». Для защиты от вредного воздействия дыма в качестве меры профилактики новообразований у детей будущим родителям можно рекомендовать избегать нахождения в дымных местах, защищать органы дыхания эффективными респираторами, очищать воздух в помещениях фильтрами. Аналогичные рекомендации относятся к защите новорождённых, детей младшего возраста, а также людей всех возрастных групп.

Эффективная борьба с нарастающим загрязнением воздуха невозможна без усиления государственных мер по предотвращению и тушению лесных пожаров, законодательному ограничению задымления атмосферы организациями и частными лицами. Также необходимо государственное регулирование для снижения выбросов выхлопных газов путём принятия широкого комплекса мер в виде ограничения количества автомобилей с двигателями внутреннего сгорания в городах, стимуляции перехода на транспорт с гибридными, электрическими и водородными двигателями.

Комплексное использование различных методов профилактики, включая борьбу с EROS

и иммунодефицитом, позволяет рассчитывать на значимое уменьшение риска возникновения экологически обусловленных новообразований человека.

Участие авторов. С.К.П. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; А.Я.Ч. — обсуждение текста, утверждение присланной в редакцию рукописи; О.Г.П. — сбор и обработка материала, написание текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пинаев С.К., Чижев А.Я., Пинаева О.Г. Критические периоды адаптации к дыму и солнечной активности на этапах онтогенеза (обзор литературы). *Экология человека*. 2021;(11):4–11. [Pinaev SK, Chizhov AY, Pinaeva OG. Critical periods of adaptation to smoke and solar activity in human ontogenesis: a review. *Ekologiya cheloveka*. 2021;(11):4–11. (In Russ.)] DOI: 10.33396/1728-0869-2021-11-4-11.
2. IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. List of Classifications. Agents classified by the IARC Monographs. Vol. 1–131. <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications> (accessed date: 09.04.2022).
3. Straif K, Cohen F, Samet J-P, editors. *Air pollution and cancer (IARC Scientific Publications; 161)*. <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Air-Pollution-And-Cancer-2013> (accessed date: 09.09.2021).
4. Jin MW, Xu SM, An Q, Wang P. A review of risk factors for childhood leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;(18):3760–3764. PMID: 27735044.
5. Портал ONCOLOGY.RU. Злокачественные новообразования в России. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (дата обращения: 07.01.2022). [ONCOLOGY.RU. *Malignant neoplasms in Russia*. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/ (access date: 07.01.2022). (In Russ.)]
6. Федеральная служба государственной статистики. *Транспорт в России. Выпуски прошлых лет. Транспорт в России 2003*. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/TRANSP.ZIP> (дата обращения: 12.05.2022). [Federal State Statistics Service. *Transport in Russia. Issues of previous years. Transport in Russia 2003*. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/TRANSP.ZIP> (access date: 12.05.2022). (In Russ.)]
7. Федеральная служба государственной статистики. *Количество собственных легковых автомобилей на 1000 человек населения (с 2000 г.)*. [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/%D0%9E%D0%B1%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%8C%20%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%BC%D0%B8%20%D0%B0%D0%B2%D1%82%D0%BE\(1\).xls](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/%D0%9E%D0%B1%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%8C%20%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%BC%D0%B8%20%D0%B0%D0%B2%D1%82%D0%BE(1).xls) (дата обращения: 12.05.2022). [Federal State Statistics Service. *Number of own cars per 1000 population (since 2000)*. [https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/%D0%9E%D0%B1%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%8C%20%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%BC%D0%B8%20%D0%B0%D0%B2%D1%82%D0%BE\(1\).xls](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/%D0%9E%D0%B1%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%8C%20%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%BC%D0%B8%20%D0%B0%D0%B2%D1%82%D0%BE(1).xls) (access date: 12.05.2022). (In Russ.)]

B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%8C%20%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D1%8B%D0%BC%D0%B8%20%D0%B0%D0%B2%D1%82%D0%BE(1).xls (access date: 12.05.2022). (In Russ.)]

8. Infante PF. Residential proximity to gasoline stations and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol*. 2017;185(1):1–4. DOI: 10.1093/aje/kww130.

9. McKenzie LM, Allshouse WB, Byers TE, Bedrick EJ, Serdar B, Adgate JL. Childhood hematologic cancer and residential proximity to oil and gas development. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170423. DOI: 10.1371/journal.pone.0170423.

10. Friesen MC, Bassig BA, Vermeulen R, Shu XO, Purdue MP, Stewart PA, Xiang YB, Chow WH, Ji BT, Yang G, Linet MS, Hu W, Gao YT, Zheng W, Rothman N, Lan Q. Evaluating exposure-response associations for non-Hodgkin lymphoma with varying methods of assigning cumulative benzene exposure in the Shanghai Women's Health Study. *Ann Work Expo Health*. 2017;61(1):56–66. DOI: 10.1093/annweh/wxw009.

11. Andreotti G, Katz M, Hoering A, Van Ness B, Crowley J, Morgan G, Hoover RN, Baris D, Durie B. Risk of multiple myeloma in a case-spouse study. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1450–1459. DOI: 10.3109/10428194.2015.1094693.

12. Montero-Montoya R, López-Vargas R, Arellano-Aguilar O. Volatile organic compounds in air: Sources, distribution, exposure and associated illnesses in children. *Ann Glob Health*. 2018;84(2):225–238. DOI: 10.2902/aogh.910.

13. Volk J, Heck JE, Schmiegelow K, Hansen J. Parental occupational exposure to diesel engine exhaust in relation to childhood leukaemia and central nervous system cancers: a register-based nested case-control study in Denmark 1968–2016. *Occup Environ Med*. 2019;76(11):809–817. DOI: 10.1136/oemed-2019-105847.

14. Heck JE, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B. Retinoblastoma and ambient exposure to air toxics in the perinatal period. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2015;25(2):182–186. DOI: 10.1038/jes.2013.84.

15. Ramis R, Tamayo-Uria I, Gómez-Barroso D, López-Abente G, Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, Aragonés N, Garcia-Pérez J. Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a case-control study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171881. DOI: 10.1371/journal.pone.0171881.

16. Kehm RD, Spector LG, Poynter JN, Vock DM, Osypuk TL. Socioeconomic status and childhood cancer incidence: A population-based multilevel analysis. *Am J Epidemiol*. 2018;187(5):982–991. DOI: 10.1093/aje/kwx322.

17. Shmuel S, White AJ, Sandler DP. Residential exposure to vehicular traffic-related air pollution during childhood and breast cancer risk. *Environ Res*. 2017;159:257–263. DOI: 10.1016/j.envres.2017.08.015.

18. Azary S, Ganguly A, Bunin GR, Lombardi C, Park AS, Ritz B, Heck JE. Sporadic retinoblastoma and parental smoking and alcohol consumption before and after conception: A report from the Children's Oncology Group. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151728. DOI: 10.1371/journal.pone.0151728.

19. Taborelli M, Montella M, Libra M, Tedeschi R, Crispo A, Grimaldi M, Dal Maso L, Serraino D, Polesel J. The dose-response relationship between tobacco smoking and the risk of lymphomas: a case-control study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):421. DOI: 10.1186/s12885-017-3414-2.

20. Чижов А.Я., Пинаев С.К., Пинаева О.Г. Системный анализ связи дыма лесных пожаров и опухолей

центральной нервной системы у детей. *Технологии жилых систем*. 2019;(1):53–58. [Chizhov AYa, Pinaev SK, Pinaeva OG. System analysis of linkages between forest fires' smoke and tumors of the central nervous system in children. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2019;(1):53–58. (In Russ.)] DOI: 10.18127/j20700997-201901-06.

21. Пинаев С.К., Чижов А.Я. Системный анализ влияния солнечной радиации и дыма лесных пожаров на риск развития злокачественных новообразований у детей. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(54):9. [Pinaev SK, Chizhov AYa. System analysis of the effect of Solar radiation and forest fire smoke on the risk of malignant neoplasms development in children. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(54):9. (In Russ.)]

22. Чижов А.Я., Пинаев С.К. Системный анализ влияния солнечной радиации и дыма лесных пожаров на риск лейкоза у детей. *Радиация и риск*. 2018;27(4):87–94. [Chizhov AYa, Pinaev SK. Effects of solar radiation and woodsmoke on risk of childhood leukaemia: system analysis. *Radiation and Risk*. 2018;27(4):87–94. (In Russ.)] DOI: 10.21870/0131-3878-2018-27-4-87-94.

23. Пинаев С.К., Чижов А.Я. Риск развития эмбриональных опухолей у детей в зависимости от радиации Солнца и дыма лесных пожаров. *Радиация и риск*. 2020;29(1):68–78. [Pinaev SK, Chizhov AYa. Impact of solar activity and the wildfire smoke on the risk of embryonal tumors in young children. *Radiation and Risk*. 2020;29(1):68–78. (In Russ.)] DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-1-68-78.

24. Пинаев С.К., Чижов А.Я. Альтернативный онкогенез. Системная динамика экологических факторов при новообразованиях у детей. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(54):18–19. [Pinaev SK, Chizhov AYa. Alternative oncogenesis. System dynamics of environmental factors in neoplasms in children. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(54):18–19. (In Russ.)]

25. Sergentanis TN, Zagouri F, Tsimilimos G, Tsagianni A, Tseliou M, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Risk factors for multiple myeloma: A systematic review of meta-analyses. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(10):563–577.e1–3. DOI: 10.1016/j.clml.2015.06.003.

26. Wong KY, Tai BC, Chia SE, Kuperan P, Lee KM, Lim ST, Loong S, Mow B, Ng SB, Tan L, Tan SY, Tan SH, Tao M, Wong A, Wong GC, Seow A. Sun exposure and risk of lymphoid neoplasms in Singapore. *Cancer Causes Control*. 2012;23(7):1055–1064. DOI: 10.1007/s10552-012-9974-1.

27. Merrill RM, Frutos AM. Ecological evidence for lower risk of lymphoma with greater exposure to sunlight and higher altitude. *High Alt Med Biol*. 2020;21(1):37–44. DOI: 10.1089/ham.2019.0054.

28. Van Leeuwen MT, Turner JJ, Falster MO, Meagher NS, Joske DJ, Grulich AE, Giles GG, Vajdic CM. Latitude gradients for lymphoid neoplasm subtypes in Australia support an association with ultraviolet radiation exposure. *Int J Cancer*. 2013;133(4):944–951. DOI: 10.1002/ijc.28081.

29. Howell JM, Auer-Grzesiak I, Zhang J, Andrews CN, Stewart D, Urbanski SJ. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(7):452–456. DOI: 10.1155/2012/480160.

30. Bowen EM, Pfeiffer RM, Linet MS, Liu WT, Weisenburger DD, Freedman DM, Cahoon EK. Relationship between ambient ultraviolet radiation and Hodgkin lymphoma subtypes in the United States. *Br J Cancer*. 2016;114(7):826–831. DOI: 10.1038/bjc.2015.383.

31. Dimitrov BD. Non-Hodgkin's lymphoma in US children: biometeorological approach. *Folia Med (Plovdiv)*. 1999;41(1):29–33. PMID: 10462916.
32. Miller AB, Sears ME, Morgan LL, Davis DL, Hardell L, Oremus M, Soskolne CL. Risks to health and well-being from radio-frequency radiation emitted by cell phones and other wireless devices. *Front Public Health*. 2019;(7):223. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00223.
33. Wyde M, Cesta M, Blystone C, Elmore S, Foster P, Hooth M, Kissling G, Malarkey D, Sills R, Stout M, Walker N, Witt K, Wolfe M, Bucher J. Report of partial findings from the National Toxicology Program carcinogenesis studies of cell phone radiofrequency radiation in Hsd: Sprague Dawley SD rats (whole body exposure). *BioRxiv*. 2018;055699. Preprint. DOI: 10.1101/055699.
34. Yang M, Guo W, Yang C, Tang J, Huang Q, Feng S, Jiang A, Xu X, Jiang G. Mobile phone use and glioma risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0175136. DOI: 10.1371/journal.pone.0175136.
35. Bono R, Bellisario V, Tassinari R, Squillacioti G, Manetta T, Bugiani M, Migliore E, Piccioni P. Bisphenol A, tobacco smoke, and age as predictors of oxidative stress in children and adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(11):pii E2025. DOI: 10.3390/ijerph16112025.
36. Rabha R, Ghosh S, Padhy PK. Indoor air pollution in rural north-east India: Elemental compositions, changes in haematological indices, oxidative stress and health risks. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018;165:393–403. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2018.09.014.
37. Consales C, Cirotti C, Filomeni G, Panatta M, Butera A, Merla C, Lopresto V, Pinto R, Marino C, Benassi B. Fifty-hertz magnetic field affects the epigenetic modulation of the miR-34b/c in neuronal cells. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5698–5714. DOI: 10.1007/s12035-017-0791-0.
38. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(8):471–484. DOI: 10.1038/s41568-018-0015-6.
39. Qian Q, Chen W, Cao Y, Cao Q, Cui Y, Li Y, Wu J. Targeting reactive oxygen species in cancer via Chinese herbal medicine. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:9240426. DOI: 10.1155/2019/9240426.
40. Senger DR, Li D, Jaminet SC, Cao S. Activation of the Nrf2 cell defense pathway by ancient foods: Disease prevention by important molecules and microbes lost from the modern western diet. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148042. DOI: 10.1371/journal.pone.0148042.
41. Пинаева О.Г., Лебедько О.А., Яковенко Д.В., Тимошин С.С., Пинаев С.К., Сазонова Е.Н. Влияние антенатальной гипоксии на некоторые показатели тканевого гомеостаза печени белых крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(3):301–304. [Pinaeva OG, Lebed'ko OA, Yakovenko DV, Timoshin SS, Pinaev SK, Sazonova EN. Effects of antenatal hypoxia on the parameters of tissue homeostasis in the liver of albino rats. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(3):327–329. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s10517-014-2557-2.
42. Пинаева О.Г., Лебедько О.А., Пинаев С.К., Сазонова Е.Н. Влияние неонатального введения даларгина на морфометрические показатели гепатоцитов и свободнорадикальное окисление в организме белых крыс, перенёсших антенатальную гипоксию. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017(3):67–71. [Pinaeva OG, Lebed'ko OA, Pinaev SK, Sazonova EN. The effect of neonatal administration of dalargin on morphometric indexes of hepatocytes and free radicals oxidation in albino rats exposed to hypoxia. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2017(3):67–71. (In Russ.)] EDN: ZIGBOF.
43. Пинаева О.Г., Лебедько О.А., Пинаев С.К., Сазонова Е.Н. Гепатопротективное влияние неонатального введения неопиатного аналога лей-энкефалина на половозрелых белых крыс, перенёсших антенатальную гипоксию. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(4):409–412. [Pinaeva OG, Lebed'ko OA, Pinaev SK, Sazonova EN. Hepatoprotective Effect of Neonatal Administration of Non-Opioid Leu-Enkephalin Analogue in Adult Albino Rats Subjected to Antenatal Hypoxia. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(4):428–431. (In Russ.)] DOI: 10.1007/s10517-019-04542-9.
44. Breda CNS, Davanzo GG, Basso PJ, Saraiva Câmara NO, Moraes-Vieira PMM. Mitochondria as central hub of the immune system. *Redox Biol*. 2019;26:101255. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101255.
45. Martínez-Torres AC, Reyes-Ruiz A, Calvillo-Rodríguez KM, Alvarez-Valadez KM, Uscanga-Palomeque AC, Tamez-Guerra RS, Rodríguez-Padilla C. IMMUNEPOTENT CRP induces DAMPS release and ROS-dependent autophagosome formation in HeLa and MCF-7 cells. *BMC Cancer*. 2020;20(1):647. DOI: 10.1186/s12885-020-07124-5.
46. Пинаев С.К., Пинаева О.Г., Чижов А.Я. Первый опыт терапии рака пищевода с использованием иммунокорректора Трансфер Фактор™. *Технологии живых систем*. 2014(4):59–62. [Pinaev SK, Pinaeva OG, Chizhov AY. Transfer factor as a component of esophageal cancer treatment. *Tekhnologii zhivyykh sistem*. 2014(4):59–62. (In Russ.)] EDN: SKEBWJ.
47. Andersen A, Vieira-Brock PL, Vaughan B, Vollmer D. Method development for the analysis of PBMC-mediated killing of K562 cells by bovine colostrum. *J Immunol Methods*. 2021;499:113175. DOI: 10.1016/j.jim.2021.113175.

Сведения об авторах

Пинаев Сергей Константинович, канд. мед. наук, доц., каф. онкологии с курсом хирургии и эндоскопии ДПО, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Россия; pinaev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0774-2376>

Чижов Алексей Ярославович, докт. мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, академик Российской экологической академии, профессор-консультант департамента «Экологии человека и биоэлементологии», Институт экологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия; ma21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0542-1552>

Пинаева Ольга Геннадьевна, канд. мед. наук, доц., каф. нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Россия; pinaeva_og@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-845X>

Author details

Sergey K. Pinaev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Oncology with a course of surgery and endoscopy of additional postgraduate education, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; pinaev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0774-2376>

Alexey Ya. Chizhov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Human Ecology and Bioelementology, Institute of Ecology, Peoples' friendship university of Russia, Moscow, Russia; ma21@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0542-1552>

Olga G. Pinaeva, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Normal and Pathological Physiology, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia; pinaeva_og@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9676-845X>

Практические аспекты организации этической экспертизы клинических исследований в условиях пандемии COVID-19

Ф.Т. Нежметдинова^{1*}, М.Э. Гурылева²

¹Казанский государственный аграрный университет, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Пандемия COVID-19 сильно повлияла на все сферы жизни, включая биомедицинские исследования. Этическое регулирование клинических исследований имеет длительную историю в международной и отечественной практике. Создана эффективно работающая инфраструктура международного и национального законодательства. Вместе с тем существуют особенности организации этической экспертизы клинических исследований, которые возникают в условиях ограничений, связанных с COVID-19. Здравоохранение всех стран столкнулось с необходимостью разработки новых подходов, вызванных скоростью распространения заболевания, его тяжёлыми последствиями для жизни и здоровья людей, сверхнормативной нагрузкой на медицинского работника не только физической, но и психологической, в том числе связанной с проблемами этического характера. Целью данного исследования стало изучение и анализ опыта этической экспертизы клинических исследований в условиях эпидемии COVID-19, его регуляторной базы в международной и отечественной практике. Для качественного и правомерного проведения клинических исследований в России в условиях эпидемии COVID-19 были созданы соответствующие условия, а именно база в виде вертикали: центральный этический комитет Министерства здравоохранения Российской Федерации — локальные этические комитеты, базирующиеся в клинических учреждениях и научных центрах. Они снабжены достаточной и качественной правовой поддержкой в виде законов РФ, стандартов страны и подзаконных актов. Работа локальных этических комитетов строится в соответствии со строгими этическими международными и отечественными стандартами. Стандартные операционные процедуры, реализуемые в локальных этических комитетах, предусматривают все нюансы ситуаций, в том числе реализуемые с помощью современных телекоммуникативных технологий и других сквозных информационных технологий. Даже если наложено множество ограничений, биомедицинские исследования должны продолжаться, соответственно, их должны проводить под строгим контролем и мониторингом комитетов по этике исследований. В статье представлен обзор нормативно-правовых источников, анализ основных подходов в отечественной и зарубежной литературе с учётом исторической ретроспективы.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, клинические исследования, этическая экспертиза, локальные этические комитеты, биоэтика, право.

Для цитирования: Нежметдинова Ф.Т., Гурылева М.Э. Практические аспекты организации этической экспертизы клинических исследований в условиях пандемии COVID-19. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):658–669. DOI: 10.17816/KMJ2022-658.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-658

Practical aspects of the organization of ethical review of clinical trials in the context of the COVID-19 pandemic

F.T. Nezhmetdinova^{1*}, M.E. Guryleva²

¹Kazan State Agrarian University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

*Для переписки: nadgmi@mail.ru

Поступила 10.03.2022; принята в печать 11.04.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: nadgmi@mail.ru

Submitted 10.03.2022; accepted 11.04.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

The COVID-19 pandemic has greatly affected all spheres of life, including biomedical research. The ethical regulation of clinical trials has a long history in international and domestic practice. An efficient infrastructure of international and national legislation has been created. At the same time, there are features of the organization of ethical review of clinical trials that arise under the restrictions associated with COVID-19. Healthcare of all countries is faced with the need to develop new approaches caused by the speed of the spread of the disease, its severe consequences for the life and health of people, the excessive burden on the medical worker, not only physical, but also psychological, including those associated with ethical problems. The purpose of this research was to study and analyze the experience of ethical review of clinical trials in the context of the COVID-19 epidemic, its regulatory framework in international and domestic practice. For high-quality and lawful conduct of clinical trials in Russia in the context of the COVID-19 epidemic, appropriate conditions were created, namely, a vertical base: the central ethical committee of the Ministry of Health of the Russian Federation — local ethical committees based in clinical institutions and research centers. They are provided with sufficient and high-quality legal support in the form of laws of the Russian Federation, country standards and by-laws. The work of local ethics committees is built in accordance with strict ethical international and domestic standards. Standard operating procedures implemented in local ethics committees provide for all the nuances of situations, including those implemented using modern telecommunication technologies and other end-to-end information technologies. Even if many restrictions are imposed, biomedical research must continue, and accordingly, it must be carried out under the strict control and monitoring of research ethics committees. The article presents an overview of legal sources, an analysis of the main approaches in domestic and foreign literature, taking into account historical retrospective.

Keywords: COVID-19 pandemic, clinical trials, ethical review, local ethics committees, bioethics, law.

For citation: Nezhmetdinova FT, Guryleva ME. Practical aspects of the organization of ethical review of clinical trials in the context of the COVID-19 pandemic. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):658–669. DOI: 10.17816/KMJ2022-658.

Регламентация клинических исследований (КИ) в Российской Федерации имеет недолгую историю по сравнению с международным опытом. Этические рекомендации для этой сферы человеческой деятельности были заложены Нюрнбергским кодексом (1947) [1] и Хельсинкской декларацией (1964) [2]. В 1938 г. США первыми в мире приняли закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах, согласно которому ни один лекарственный препарат не мог появиться в продаже без разрешения государственной структуры, отвечающей за качество продаваемых в стране пищевых продуктов и лекарств (Food and drug administration). С 60-х годов прошлого века разные страны стали принимать местные законы по исследованию и регистрации лекарственных средств (ЛС), например закон о фармацевтической деятельности в Японии (1961), Drug amendment act в США (1962) или Medicines act в Великобритании (1967), существенно отличающиеся друг от друга.

Унификация требований в этой сфере деятельности началась в 1996 г. с выходом первых гармонизированных правил качественной клинической практики (ICH GCP, Брюссель), в которых были изложены договорённости Европы, США и Японии по гармонизации законодательств в области КИ, устранению препятствий для регистрации импортных ЛС, удешевлению продукта для потребителя [3].

Затем система регуляции совершенствовалась через такие документы, как Типовой закон о защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях Межпарламентской ассамблеи Конфедерации независимых государств (Восточная Европа и Центральная Азия), 2004; Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека (ЮНЕСКО, 2005); Руководство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по решению этических вопросов во время вспышек инфекционных заболеваний (2016) [4–6] и др. Нужно также отметить регуляторные инициативы, которые были проявлены в странах СНГ, например в Казахстане, Киргизстане, Белоруссии, а также Украине [7–12], для совершенствования местных регламентов.

Законодательная база в области КИ и регистрации ЛС в мире полностью сложилась к концу прошлого века, в Российской Федерации это произошло в 1998 г., когда наша страна присоединилась к программе ВОЗ по международному контролю ЛС. Справедливости ради нужно отметить, что внутренняя система фармаконадзора функционировавшая в СССР с 1969 по 1991 г. была, пожалуй, более строгой по данному вопросу, нежели существующая ныне [13].

Значимым аспектом формирования этико-правового сопровождения медико-биологических исследований стало создание системы этической экспертизы (ЭЭ) с участием этических комитетов (ЭК). Правовая основа для

создания ЭК в нашей стране возникла в связи с принятием Федерального закона «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» от 22 июля 1993 г. №5487-1 (нормативный документ утратил силу), который заложил возможность создания многоуровневой их структуры.

Первые ЭК на уровне лечебных учреждений — локальные ЭК (ЛЭК) были созданы в середине 1990-х годов, а в 1998 г. начал функционировать Комитет по этике при Федеральном органе контроля качества ЛС, базировавшийся при Министерстве здравоохранения Российской Федерации. В России ЭК пошли по пути принятия зарубежного опыта и выбрали европейскую модель ЭК, которые имеют общественный характер и обладают рекомендательными полномочиями [14].

В 1998 г. Минздрав утвердил отраслевой стандарт ОСТ №42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (нормативный документ утратил силу) — один из базовых документов, посвящённых КИ. Этот документ соответствовал международным правилам качественной клинической практики GCP, а его 4-й раздел был посвящён порядку работы ЭК. В 1998 г. вступил в силу закон «О лекарственных средствах», в котором были закреплены основные принципы КИ. Законом предусматривалось, что условием разрешения КИ, которое выдаёт Федеральный орган контроля качества ЛС, является положительное заключение комитета по этике при нём (ст. 37 ФЗ «О лекарственных средствах»). Таким образом, российское законодательство придаёт ЭЭ КИ ведомственный характер (центральный ЭК) и требует создания при учреждениях здравоохранения ЛЭК [14].

Рынок КИ в России стал бурно развиваться в начале 2000-х годов. Этому способствовали стабилизация экономической обстановки в РФ и мировой тренд переноса КИ из развитых в развивающиеся страны, что потребовало и развития института ЭЭ. Хотя фармакологическая наука начала активно развиваться ещё в Российской Империи, затем во времена СССР правительство ей также уделяло большое внимание, благодаря чему в современной России высокий уровень подготовки специалистов, проводящих КИ, но система ЭЭ не была присуща национальной культуре и пришла к нам с Запада вместе с международными многоцентровыми КИ (ММКИ), имеющими жёсткую регламентацию.

В 2005 г. был принят ГОСТ Р 52379-2005 от 27.09.2005 «Надлежащая клиническая практика» [15], действующий и сегодня, который явля-

ется этическим и научным стандартом планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований. Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [2], а также что данные, полученные в КИ, достоверны. По содержанию этот документ очень близок к международному стандарту Good Clinical Practice (ICH GCP) [3].

Медицинские центры, заинтересованные в проведении ММКИ, начали создавать ЛЭК, иногда инициаторами их создания были фармацевтические компании, проводившие КИ в России и заинтересованные в создании условий, соответствовавших международным правилам качественной клинической практики. Сегодня эти этические структуры есть во всех крупных исследовательских центрах, где проводят биомедицинские исследования.

Необходимо отметить, что на механизм ЭЭ особое влияние оказало появление науки биоэтики [16]. Современная медицинская практика столкнулась с необходимостью решения вопросов, затрагивающих пределы человеческого существования:

- кем и на основании чего может быть прервана человеческая жизнь (отключение поддерживающей жизнь аппаратуры, пассивная и активная эвтаназия, аборт);
- как регулировать индустрию пересадки органов, когда существует рынок и спрос превышает предложение;
- каковы пределы новых репродуктивных технологий (искусственное оплодотворение, «суррогатное» материнство, клонирование);
- реализация принципа социальной справедливости при ограниченных ресурсах;
- целый блок вопросов, касающийся взаимоотношений врача и пациента, когда возникают противоречия между нормами и принципами классической медицинской этики и правами пациента на автономию, информацию, согласие и отказ от медицинского вмешательства, и многое другое.

Следует также подчеркнуть, что повышенное внимание к здоровью человека стало следствием демократического движения за права человека и гарантии этих прав в цивилизованном обществе. Право на здоровье рассматривают как неотъемлемое право личности. И на основании того, как общество предоставляет

возможность его реализовывать, можно говорить о степени его демократичности и степени социальной защищённости граждан.

Всё это привело к появлению нового научного знания — биоэтики, — которое сегодня состоялось не только как наука, предмет которой — определение критерия нравственного отношения к живому, но и как мировоззрение и общественное движение. Возникновение биоэтики привело, в свою очередь, к формированию отдельной отрасли права (медицинского права) и развитию биомедицинской этики. Нужно подчеркнуть, что многие принципы регулирования ЭЭ появились благодаря биоэтике. Особая её роль и влияние на медицинскую практику и исследования проявились в условиях пандемии COVID-19 [17].

В основе ЭЭ КИ лежат три принципа: уважение к личности и правам пациента, преобладание пользы над риском и минимизация риска, правильный отбор пациентов для участия в исследовании. Первое и наиболее важное право человека, участвующего в научном исследовании, — добровольное информированное согласие, которое закреплено статьёй 21 Конституции РФ, все принципы находят отражение в ныне действующих Федеральных законах №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [18] и №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» [19].

В Российской Федерации, помимо центрального и локальных, работают ЭК федерального уровня, например Комитет по биоэтике МЗ РФ, Комитет при Российской академии медицинских наук, Национальный этический комитет Российской медицинской ассоциации, Комитет по этике при Федеральном органе контроля качества, Независимый междисциплинарный комитет по этической экспертизе клинических исследований, Российский комитет по биоэтике при Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО и др.

В Республике Татарстан (РТ), субъекте Российской Федерации, 18 июня 1998 г. был принят Закон «Об охране здоровья граждан», где в статье 14 говорилось о возможности создания комитета (комиссии) по вопросам этики в системе здравоохранения (нормативный документ утратил силу). Приказом Минздрава РТ в ноябре 1997 г. была создана группа по разработке пакета документов, связанных с созданием ЭК, и разработаны следующие документы: «Примерное положение о порядке создания и деятельности комитетов (комиссий) по вопросам этики в системе здравоохранения Республики

Татарстан» и «Положение о Республиканском комитете по вопросам этики в области охраны здоровья граждан».

В 1998 г. приказом ректора Казанского государственного медицинского университета был создан первый в РТ ЭК, которому в 2003 г. был предан статус республиканского. Целью создания такого комитета стало обеспечение действенной защиты прав, безопасности, благополучия и достоинства человека и отдельных групп населения в области охраны здоровья, при использовании современных достижений биологии, медицины, в системе практического здравоохранения, в условиях обязательного медицинского страхования и наличия рынка частных медицинских услуг. Таким образом, республиканский ЭК ставил перед собой более широкие задачи, нежели ЛЭК, и по своей сути объединял задачи и функции исследовательского и больничного комитета (обращаясь к опыту зарубежных стран), а также задачу объединения этических структур в республике, подготовки кадров для работы ЭЭ по стандартам GCP [14].

Современное состояние клинических испытаний в России и этическая экспертиза

После продолжительного периода «вакуума» в правовой регламентации ЭЭ и с принятием ст. 39.1. «Этическая экспертиза» ФЗ от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [19], а впоследствии ст. 36.1. «Особенности медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации» ФЗ-№323 РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. [18], а также выходом ряда подзаконных нормативно-правовых актов ситуация кардинально поменялась: ЭК стал обязательным на федеральном уровне при Минздраве РФ (МЗ РФ). Данная структура обладает регулятивно-разрешительными функциями при проведении клинических апробаций новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и КИ ЛС.

ЭК МЗ РФ действует для вынесения заключения об этической обоснованности либо этической необоснованности возможности применения методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи в рамках клинических апробаций методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и согласования протокола клинической апробации. Как уточняет приказ МЗ РФ от 29 ноября 2012 г. №986н «Об утверждении положения о Совете по этике» [20], ЭК МЗ РФ является постоянно дей-

ствующим органом, состав его формируется из представителей медицинских, научных организаций, образовательных учреждений высшего профессионального образования, а также представителей общественных, религиозных организаций и средств массовой информации. В документе прописываются требования к квалификации и опыту работы по экспертной оценке научных, медицинских и этических аспектов КИ лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения и порядок деятельности совета по этике.

Согласно подп. 7 п. 3 приложения №2 Приказа МЗ РФ от 10 июля 2015 г. №435н «Об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации» [21] при проведении экспертизы любого протокола ЭК должен получить полную информацию о задачах клинической апробации, медицинских вмешательствах, предполагаемом времени участия пациента в клинической апробации. Основные критерии рассмотрения протоколов клинических апробаций:

- обеспечение благополучия пациентов;
- соблюдение этических принципов;
- неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность личной информации о пациенте;
- право пациента получать информацию о результатах исследования;
- право пациента при оказании ему медицинской помощи в процессе клинического эксперимента получать необходимый уход;
- право пациента на отказ от участия в клинической апробации, которое не должно отразиться на оказании ему медицинской помощи.

Основные критерии при принятии экспертным советом решения о разрешении на оказание медицинской помощи при биомедицинских исследованиях:

- актуальность метода для здравоохранения, не исключая организационные, клинические и экономические стороны;
- новизна метода и/или отличие его от известных аналогичных методов;
- ожидаемая польза исследования;
- потенциальные риски применения метода для пациентов.

Также важный принцип работы ЭК и экспертного совета с целью защиты пациентов от возможных негативных последствий при оказании медицинской помощи в рамках клинических апробаций — недопущение конфликта интересов.

В приказе Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежа-

щей клинической практики» [22], заменившем приказ Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. №266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации» [23], регламентируется работа ЛЭК. В нём даётся определение понятию: Независимый ЭК, созданный на уровне медицинской организации (ЛЭК) или региональном уровне, функционирует как независимый орган и обеспечивает защиту прав, безопасности и охрану здоровья участников КИ. Далее уточняется состав ЭК, куда должно входить достаточное количество лиц, обладающих необходимым опытом и квалификацией для экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого КИ, при этом интересы не менее чем одного лица должны лежать вне сферы науки.

Независимые ЭК осуществляют свою деятельность в соответствии с утверждаемыми ими стандартными операционными процедурами, содержащими требования, в том числе к составу и квалификации членов, сведения об учредителе, порядок организации проведения заседаний, рассмотрения документов и принятия по ним решений. ЭК рассматривает и принимает решение на основании:

- протокола КИ;
- брошюры исследователя;
- информационного листка пациента;
- сведений об опыте работы исследователей по соответствующим специальностям и их опыте работы по проведению КИ;
- сведений о медицинских организациях, в которых предполагается проведение КИ;
- сведений о предполагаемых сроках его проведения;
- договора обязательного страхования, заключённого в соответствии с типовыми правилами обязательного страхования, с указанием предельной численности пациентов, участвующих в КИ.

Клинические исследования в мире

Сегодня в мире зарегистрировано 397 676 научных исследований, среди регионов с большим числом КИ лидируют Северная Америка, Европа и Восточная Азия. На территории РФ проводится 5804 КИ [24]. По данным российского CRO Atlant Clinical, рынок КИ в РФ составляет около 1 млрд долларов США в год. [25]. По данным журнала VADEMECUM, за 2016 г. на миллион человек населения в РФ проводилось 3,5 КИ в год, в то же время во Франции — 57 КИ в год на миллион человек, в США — 55, в Великобритании — 38,9, в Германии — 30,6, в Польше — 10 [26]. Ожидается, что к 2025 г.

мировой рынок КИ превысит 65 млрд долларов США [27].

Клинические исследования в России

Начиная с 2004 г., Россия активно включилась в ММКИ. Мы с гордостью можем отметить, что Казанский государственный медицинский университет входит в двадцатку наиболее задействованных в ММКИ исследовательских центров на территории России (4-й в 2015 г., 3-й в 2016 и 2017 г., 5-й в 2018 г. и 18-й по итогам 2019 г.). Даже в ковидном 2020 г. РТ демонстрирует рост числа новых ММКИ (101 в 2020 г. против 71 в 2019 г., прирост 42%), а ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (г. Казань) занимает 11-е место в ТОП-20 медицинских организаций по активности участия в ММКИ, разрешённых в 2020 г. [28].

Почти за два десятилетия были периоды взлёта и падений, но можно констатировать, что количество КИ в целом стабильно, и в последнем отчётном году (2020) в России их общее число составило 5804 [27] и 734 вновь начатых. Из них ММКИ — 322, исследования биоэквивалентности российских спонсоров — 199, исследования российских спонсоров — 139. В последние годы лидерами являются онкологическое (30% всех КИ) и онкогематологическое (доля этих направлений составляет 35,7% всего рынка в России), неврологическое (9,9%) и инфекционное (9,6%) направления. Последнее обусловлено ростом интереса к изучению COVID-19 и государственному содействию в продвижении таких исследований [29].

Россия — потенциально перспективная страна для проведения ММКИ.

Во-первых, это обусловлено возможностью быстрого набора пациентов, поскольку этот набор проводится через врачей. Согласно данным специализированного исследования, участники исследования в России принимают участие в КИ отнюдь не только из-за альтруизма, а из-за того, что в целом услуги системы здравоохранения их не устраивают, а участие в ММКИ автоматически означает доступ к новым лекарствам и просто регулярное наблюдение у врача [30]. По этой причине недостатка в испытуемых у исследователей в России нет.

Во-вторых, согласно данным Atlant Clinical [25], российские врачи, участвующие в проведении КИ, — профессионалы с мотивацией сделать хорошие исследования, свободно владеющие английским языком и проходившие тренинги по стандарту GCP. «Российские исследователи с большим энтузиазмом и интересом

относятся к проведению КИ, чем зарубежные коллеги. Это связано с особенностями системы здравоохранения» [30].

В-третьих, себестоимость проведения исследования в нашей стране ниже в силу меньших выплат персоналу. Особенно понижению стоимости проведения КИ послужил «обвал» рубля, поскольку традиционно все цены в ММКИ рассчитывают в долларах. Однако, как отмечают специалисты, логистика всё же может быть довольно дорогой, так как Россия — страна большая, с не самой быстрой и удобной транспортной системой в мире. По этой причине доставка препаратов, биоматериалов, требующих особых условий хранения, на дальние расстояния может оказаться долгой и дорогой [26].

Клинические исследования в России в условиях пандемии COVID-19

Эпидемия COVID-19 ударила по всем странам мира и существенно повлияла на жизнь общества и состояние экономики. 27 марта 2020 г. письмом №20-1/И/2-3 651 по вопросам проведения КИ ЛП в условиях пандемии коронавируса COVID-19 к субъектам обращения ЛС обратился министр здравоохранения РФ М.А. Мурашко [31]. В нём говорилось, что в связи с введением в РФ режима повышенной готовности и с учётом текущей ситуации в субъектах РФ Минздрав РФ принимает все возможные меры по сдерживанию распространения коронавирусной инфекции, направленные, в том числе, на уменьшение частоты социальных контактов, которые могут способствовать распространению вируса.

Условия напряжённой эпидемической ситуации и ограничения, наложенные режимом повышенной готовности, могут повлиять на процессы проведения КИ ЛП, привести к трудностям в выполнении процедур протокола КИ, касающихся обеспечения участников КИ исследуемыми ЛП или соблюдения графика посещений и лабораторных/диагностических обследований, установленных протоколом. В этой связи организаторами КИ ЛП в сотрудничестве с исследователями и ЛЭК в интересах участников КИ и с учётом гарантии достоверности данных могут вноситься корректировки в стандартные операционные процедуры. Любые корректировки должны быть основаны на оценке риска каждого отдельного текущего исследования.

Минздрав России подчёркивает, что обеспечение безопасности участников КИ имеет приоритетное значение. Крайне важно, чтобы участники КИ были постоянно информированы

рованы об изменениях в графиках визитов и мониторинга. Минздрав России в целях обеспечения безопасности участников КИ на территории РФ, соблюдения надлежащей клинической практики GCP и минимизации рисков для целостности КИ в условиях текущей эпидемической ситуации считает целесообразным рекомендовать организаторам КИ направить усилия на следующие аспекты:

- рассмотреть возможность использования альтернативных методов мониторинга пациентов КИ (например, телефонный контакт, виртуальное посещение, альтернативное местоположение для оценки, включая местные лаборатории и центры визуализации) при условии, что это не увеличит риски для субъектов исследования и не приведёт к ущемлению их прав и законных интересов;

- расширить возможности взаимодействия с пациентами на дому (например, организовать доставку препаратов участнику исследования на дом сотрудниками медицинских центров, организовать сбор биологических образцов по месту жительства при условии, что организатор исследования способен обеспечить должный уровень качества этого процесса, то есть соблюдение стандартов учёта препарата, обеспечение надлежащего качества образцов и т.п.);

- принять меры по минимизации воздействия на целостность КИ, по предотвращению отклонений от протокола, за исключением случаев, когда они направлены на устранение непосредственной угрозы субъектам исследования или когда изменения касаются только административных и материально-технических аспектов исследования, а также уделять особое внимание документированию каждого факта и причин такого отклонения;

- принять меры, направленные на обеспечение максимально возможной защиты вовлечённого в КИ персонала.

Учитывая значимость поддержания высоких стандартов проведения КИ и соблюдения норм законодательства РФ, регулирующих проведение КИ ЛП для медицинского применения, Минздрав РФ подчёркивает, что для организаторов КИ и проверяющих органов приоритетом являются безопасность пациента и поддержание разумного баланса пользы и риска для субъектов исследования. Организаторы КИ могут прибегать также к иным мерам, если в конкретных обстоятельствах их принятие будет служить интересам пациентов КИ. COVID-19 изменял стереотипы и стандарты проведения КИ по изучению препаратов, не имеющих отношения к лечению и профилактике COVID-19 [31].

Риски, сопряжённые с этическими аспектами проведения клинических исследований в условиях пандемии COVID-19, роль этических комитетов

Относительно КИ препаратов, исследуемых по показаниям «лечение COVID-19» и «профилактика осложнений COVID-19», появились новые неожиданные риски: в большинстве случаев разрешение на КИ получили препараты, уже зарегистрированные по другим показаниям (то есть по сути КИ — это применение этих препаратов для лечения больных из разряда off-label). Кроме того, исследования организовывались на базе ковидных центров и больниц, перепрофилированных для лечения больных коронавирусной инфекцией, и эти лечебно-профилактические учреждения работали по другим эпидемиологическим стандартам, нежели обычные.

В плане этики произошло добавление учёта интересов общества в качестве актуализации таких исследований. К основным целям проведения медицинских исследований были добавлены и эпидемиологические причины — понимание развития и эффектов заболевания не только по отношению к участникам исследований, но и по отношению к обществу. В этом направлении работы ключевая роль принадлежит ЭК. К рассматриваемым ими потенциальным рискам для здоровья участников (физический ущерб, психологический ущерб, вторжение в личную жизнь, нарушение конфиденциальности, социальные и экономические травмы) прибавилось ещё и понимание ответственности за будущих пациентов, которые потенциально останутся без помощи в случае не разработки ЛС для купирования эпидемии [32].

Особенности обращения ЛП в условиях предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций определены Постановлением Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. №441 [33]. Согласно постановлению, «допускается государственная регистрация ЛП при предоставлении не в полном объёме документов, указанных в части 7 статьи 18 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»» [19]. Кроме того, данным постановлением [33] допускалась возможность применения ЛП в период чрезвычайной ситуации по показаниям, не указанным в инструкции по медицинскому применению (off-label).

Так, в условиях пандемии появились новые показания для ряда ЛП в ходе борьбы с данной инфекцией. Здесь большая роль принадлежит врачебным комиссиям медицинской организации и консилиумам врачей (пункт 30

постановления). Кроме того, в пункте 32 постановления зафиксировано, что «изучение эффективности применения ЛП осуществляется в рамках малоинтервенционного исследования с соблюдением принципов надлежащей клинической практики в соответствии с протоколом (программой) научного исследования, утверждённым независимым этическим комитетом...». Таким образом, ЛЭК на местах делегировалась ответственность за принятие решений по одобрению КИ, а это требует профессионализма и ответственности, тщательного взвешивания соотношения риск/польза.

Нужно подчеркнуть, что Постановлением Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. №441 (пункт 4) [33] «допускается государственная регистрация ЛП при предъявлении не в полном объёме документов, указанных в части 7 ст. 18 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»» [19]. В связи с этим качеству выполнения КИ и проведения экспертных оценок принадлежит особое значение.

Следует заметить, что многие спонсоры в период эпидемии озаботились проблемой безопасности пациентов и внесли в протоколы КИ изменения, а также присоединились, а в ряде случаев инициировали корректировку стандартных операционных процедур исследовательских центров по вопросам использования альтернативных методов мониторинга, расширения возможности взаимодействия с пациентами на дому, принятия мер по минимизации рисков, воздействующих на целостность исследования.

Эти рекомендации прописаны в Постановлении Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. №441 [33], звучат они и в Руководстве по управлению КИ в условиях COVID-19 пандемии, созданном с участием Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) и других европейских структур [34], где также даны подробные рекомендации по организации КИ в условиях пандемии.

Пандемия COVID-19 очень серьёзно повлияла на изменение правил КИ, но вместе с тем основные принципы биоэтики остались практически неизменными, что отражено в многочисленных документах и публикациях, посвящённых данным вопросам [34–41]. К ним относятся, прежде всего, автономия личности, информированное согласие, внимательное взвешивание соотношения риска и пользы, конфиденциальность и т.д. [42, 43].

Вместе с тем научная ценность результатов, получаемых в ходе КИ, не должна проти-

вопоставляться соблюдению этических норм, направленных на защиту каждого пациента, участвующего в исследовании [44]. Все этические стандарты КИ, прописанные в Хельсинкской декларации [2] и в позже вышедших документах ВОЗ, Евросоюза, остаются и должны оставаться неизменными, если мы не хотим повторений трагедий, с которыми хорошо знакома история, — с талидомидом, результатом чего стала инвалидность около 12 тыс. детей, или сульфаниламидами, лишившая жизни, по разным данным, около сотни людей [45–47].

Этические стандарты, соответствующие современным требованиям к проведению КИ, являются результатом международных усилий по согласованию различных методов разработки ЛС и рационализации КИ. Учитывая все вышеописанные риски, связанные с этической стороной проведения исследования, необходимо обеспечить все условия для проведения КИ на самом высоком уровне, с выполнением обязательств как перед пациентами, так и перед обществом, принимая во внимание не только острую необходимость разработки современных ЛС, но и эпидемиологическую обстановку в мире [32].

Таким образом, в условиях чрезвычайных ситуаций ЛЭК становятся ключевыми структурами в организации КИ неотложного плана. ЭЭ КИ в условиях эпидемии требует не только внимания экспертов к рискам со стороны участников исследования, но и ответственности перед обществом. Для быстрого принятия решений ЛЭК необходимо предусмотреть возможность ускоренной экспертизы социально значимых проектов (и это должно быть отражено в стандартных операционных процедурах ЛЭК), удобные варианты коммуникаций с заявителями и исследовательскими центрами.

Что же изменилось в работе локальных этических комитетов в период эпидемии?

Поскольку ЛЭК призваны гарантировать безопасность участников КИ, они создали свои стандартные операционные процедуры для деятельности в условиях чрезвычайных ситуаций, перешли на дистанционный формат общения с исследователями и спонсорами ММКИ, усилили контроль за выходящими документами с целью недопущения снижения стандартов оказания медицинской помощи и проведения КИ по правилам доказательной медицины, предусмотрели механизмы ускоренных принятий решений. Они освоили телекоммуникационное общение, изменили формат проведения заседаний, ввели в действие различные вари-

анты документооборота как внутри ЛЭК, так и с заявителями, применили различные варианты мониторинга курируемых исследовательских центров и др.

Поскольку деятельность ЛЭК Республики Татарстан осуществляется на базе научных и учебных центров, то они использовали опыт учебного процесса, который в первом семестре 2020/2021 г. полностью был переведён на дистантное обучение по стандарту ВОЗ [48]. Дополнения, сделанные в действующие стандартные операционные процедуры ЛЭК, касались исключительно формы организации заседания (дистанционная вместо очной) и документооборота, коммуникаций с внешними экспертами, всё остальное было предусмотрено в ранее разработанных документах ЭК.

ЛЭК Казанского государственного медицинского университета принял стандартные операционные процедуры: «Организация работы этического комитета при чрезвычайных, форс-мажорных и ситуациях непреодолимой силы», «Работа ЛЭК в условиях чрезвычайных ситуаций». Стандартные операционные процедуры, предусматривающие все нюансы ситуаций, в том числе реализуемые с помощью современных телекоммуникативных технологий, дают реальную возможность защитить права участников КИ.

Заключение

Подводя итог, нужно отметить, что для качественного и правомерного проведения КИ в России в условиях эпидемии COVID-19 созданы условия, а именно существует база в виде вертикали Центральный ЭК (МЗ РФ) — ЛЭК (базирующиеся в клинических учреждениях и научных центрах), которые снабжены достаточной и качественной правовой поддержкой в виде законов РФ, стандартов страны и подзаконных актов. Работа ЛЭК строится в соответствии со строгими этическими международными и отечественными стандартами. Стандартные операционные процедуры, реализуемые в ЛЭК, предусматривают все нюансы ситуаций, том числе реализуемые с помощью современных телекоммуникативных технологий. Тем не менее, обмен лучшим опытом как внутри страны, так и с зарубежными коллегами, всегда остаётся востребованным. Накопленный опыт непременно послужит базой для более рациональной организации работы без потерь в этико-правовом поле.

Участие авторов. Ф.Т.Н. — проведение исследования; М.Э.Г. — сбор и анализ результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Соблюдение этических стандартов. Авторы заявляют о соблюдении этических стандартов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нюрнбергский кодекс (1947). Права и свободы человека в психиатрии. http://www.consultant.ru/law/podborki/nyurnbergschij_kodeks/ (дата обращения: 15.02.2022). [Nuremberg Code (1947). Human rights and freedoms in psychiatry. http://www.consultant.ru/law/podborki/nyurnbergschij_kodeks/ (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]
2. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого». <http://www.bioethics.ru/> (дата обращения: 15.02.2022). [Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects". <http://www.bioethics.ru/> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]
3. ICH GCP — ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1). Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline — ICH GCP. <https://www.ema.europa.eu/> (access date: 15.02.2022).
4. Model law on the protection of human rights and dignity in biomedical research. Inter-Parliamentary Assembly of the Confederation of Independent States (Eastern Europe & Central Asia); 2004. http://biomed.nas.gov.ua/files/model_law_eng.pdf (access date: 10.02.2022).
5. Universal declaration on bioethics and human rights. UNESCO; 2005. https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml (access date: 15.02.2022).
6. World Health Organization. Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks. 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (access date: 12.02.2022).
7. Kundiev YuI, Vitte PN, Chashchin N, Mishatkina T, Sarymsakova B. Developing National Systems for Ethical review in Eastern Europe and Central Asia: Legitimacy and responsibility. *Pharmaceutical Medicine*. 2008;22(5):285–287. DOI: 10.1007/BF03256717.
8. Сарымсакова Б.Е., Койков В.В., Саусакова С.Б. Порядок проведения сертификации локальных комиссий по биоэтике. Нур-Султан; 2019. 16 с. [Sarymsakova BE, Koykov VV, Sausakova SB. Poryadok provedeniya sertifikatsii lokal'nykh komissiy po bioetike. (The procedure for certification of local commissions on bioethics.) Nur-Sultan; 2019. 16 p. (In Russ.)]
9. Каракушикова А.С., Мустафина А.Р., Кудайбергенова А., Шаяхметов С.С. Этика исследований. Наращивание потенциала для этического регулирования исследований как важное условие перехода Университета в Исследовательский университет в Казахстане. *Известия Национальной академии наук Республики Казахстан. Серия Биологическая и медицинская*. 2012;(5):57–65. [Karakushikova AS, Mustafina AR, Kudaybergenova A, Shayakhmetov SS. Research Ethics Capacity Building for Ethical Regulation of Research as Important Condition for Transition of University into Re-

search University in Kazakhstan. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Respubliki Kazakhstan. Seriya Biologicheskaya i meditsinskaya*. 2012;(5):57–65. (In Russ.)]

10. Dobrova VYe, Zupanets KO, Kolodyezna TY, Timchenko YV. Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017;10(12):238–241. DOI: 10.22159/ajpcr.2017.v10i12.21044.

11. Zupanets IA, Dobrova VYe, Ratushna KL, Silchenko SO. Introduction of open visiting policy in intensive care units in Ukraine: Policy analysis and the ethical perspective. *Asian Bioeth Rev*. 2018;10:105–121. DOI: 10.1007/s41649-018-0057-9.

12. Биоэтика и современные проблемы медицинской этики и деонтологии: материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Витебск, 2 декабря 2016 г.). Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Витебск: ВГМУ; 2016. 289 с. [Bioetika i sovremennye problemy meditsinskoy etiki i deontologii: materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem (Vitebsk, 2 dekabrya 2016 g.). (Bioethics and modern problems of medical ethics and deontology: materials of the Republican scientific and practical conference with international participation (Vitebsk, December 2, 2016).) Ministry of Health of the Republic of Belarus, EE “Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University”. Vitebsk: VSMU; 2016. 289 p. (In Russ.)]

13. Zagorodnikova K, Burbello A, Sychev D, Frolov M, Kukes V, Petrov V. Clinical pharmacology in Russia — historical development and current state. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:159–163. DOI: 10.1007/s00228-014-1787-6.

14. Гурылева М.Э., Нежметдинова Ф.Т. Введение этических стандартов в практику клинических исследований в Российской Федерации через систему этических комитетов. *Медицинская антропология и биоэтика*. 2011;(2):11. [Guryleva ME, Nezhmetdinova FT. Introduction of ethical standards into the practice of clinical trials in the Russian Federation through the system of ethical committees. *Meditsinskaya antropologiya i bioetika*. 2011;(2):11. (In Russ.)] EDN: WXLUNZ.

15. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. №232-ст). <https://base.garant.ru/> (дата обращения: 15.02.2022). [National standard of the Russian Federation GOST R 52379-2005 “Good clinical practice” (approved by order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated September 7, 2005 No. 232-st). <https://base.garant.ru/> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]

16. Нежметдинова Ф.Т., Гурылева М.Э. Российская школа биоэтики: четверть века развития. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(3):521–527. [Nezhmetdinova FT, Guryleva ME. Russian school of bioethics: a quarter of a century of development. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(3):521–527. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018-521.

17. Нежметдинова Ф.Т., Гурылева М.Э. Медико-социальные и этические проблемы, связанные с COVID-19. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(6):841–851. [Nezhmetdinova FT, Guryleva ME. Medical, social and ethical issues related to COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(6):841–851. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020-841.

18. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской

Федерации» (с изменениями и дополнениями). <https://base.garant.ru/> (дата обращения: 08.02.2022). [Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ “On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation” (with amendments and additions). <https://base.garant.ru/> (access date: 08.02.2022). (In Russ.)]

19. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями). <https://base.garant.ru/> (дата обращения: 08.02.2022). [Federal Law of April 12, 2010 No. 61-FZ “On the Circulation of Medicines” (with amendments and additions). <https://base.garant.ru/> (access date: 08.02.2022). (In Russ.)]

20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 ноября 2012 г. №986н «Об утверждении Положения о Совете по этике» (с изменениями и дополнениями). <https://base.garant.ru/> (дата обращения: 15.02.2022). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 29, 2012 No. 986n “On Approval of the Regulations on the Ethics Council” (as amended). <https://base.garant.ru/> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]

21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 июля 2015 г. №435н «Об Этическом комитете Министерства здравоохранения Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). <https://base.garant.ru/> (дата обращения: 15.02.2022). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 10, 2015 No. 435n “On the Ethics Committee of the Ministry of Health of the Russian Federation” (as amended). <https://base.garant.ru/> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]

22. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». <https://base.garant.ru/> (дата обращения: 15.02.2022). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 1, 2016 No. 200n “On approval of the rules of good clinical practice”. <https://base.garant.ru/> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]

23. Приказ Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. №266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации» (утратил силу). <https://base.garant.ru/> (дата обращения: 15.02.2022). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 19, 2003 No. 266 “On Approval of the Rules for Clinical Practice in the Russian Federation” (lost force). <https://base.garant.ru/> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]

24. Портал о клинических исследованиях. <https://clinicaltrials.gov> (дата обращения: 15.02.2022). [Clinical Research Portal. <https://clinicaltrials.gov> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]

25. *Atlant Clinical*. <https://www.atlantclinical.com/> (access date: 15.02.2022).

26. Каменский А. Пробный шарм. *VADEMECUM*. 2016;(14):12–29. [Kamenskiy A. Trial charm. *VADEMECUM*. 2016;(14):12–29. (In Russ.)]

27. *Clinical trials market size, share, growth, analysis report, 2018–2025*. (2018). Grand View Research. <https://www.precedenceresearch.com/clinical-trials-market> (access date: 12.12.2021).

28. РосМинздрав, официальный сайт. <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 18.02.2022). [RosMinzdrav, official site. <http://grls.rosminzdrav.ru/> (access date: 18.02.2022). (In Russ.)]

29. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям. <http://acto-russia.org/> (дата обращения: 15.02.2022). [Association of Clinical Research Organizations. <http://acto-russia.org/> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]

30. Zvonareva L, Kutishenko N, Kulikov E, Martsevich S. Risks and benefits of trial participation: A qualitative study of participants' perspectives in Russia. *Clin Trials*. 2015;12:646–653. DOI: 10.1177/1740774515589592.
31. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27 марта 2020 г. №20-1/И/2-3651 «По вопросам проведения клинических исследований лекарственных препаратов в условиях пандемии коронавируса COVID-19». <https://www.garant.ru/products/> (дата обращения: 15.02.2022). [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 27, 2020 No. 20-1/И/2-3651 "On the conduct of clinical trials of drugs in the context of the COVID-19 coronavirus pandemic". <https://www.garant.ru/products/> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]
32. Хохлов А.Л., Полозова Е.А., Комиссарова В.А., Чудова Н.В., Цызман Л.Г. Риски, сопряжённые с этическими аспектами проведения клинических исследований. *Качественная клиническая практика*. 2020;(1): 61–68. [Khokhlov AL, Polozova EA, Komissarova VA, Chudova NV, Cyzman LG. Risks associated with the ethical aspects of conducting clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(1):61–68. (In Russ.)] DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-61-68.
33. Постановление Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. №441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов». <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/po-voprosam-provedeniyaklinicheskikh-issledovaniy-lekarstvennykh-preparatov-v-usloviyah-pandemii-koronavirusa-covid-19> (дата обращения: 15.02.2022). [Decree of the Government of the Russian Federation of April 3, 2020 No. 441 "On the peculiarities of the circulation of medicinal products for medical use, which are intended for use in conditions of the threat of the emergence, occurrence and liquidation of an emergency and for the prevention of emergency situations, the prevention and treatment of diseases that pose a danger to others, diseases and injuries resulting from exposure to adverse chemical, biological, radiation factors". <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/po-voprosam-provedeniyaklinicheskikh-issledovaniy-lekarstvennykh-preparatov-v-usloviyah-pandemii-koronavirusa-covid-19> (access date: 15.02.2022). (In Russ.)]
34. Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic. Version 1 (20/03/2020). https://www.famhp.be/sites/default/files/content/guidance_on_the_management_of_clinical_trials_during_the_covid-19_coronavirus_pandemic.pdf (access date: 12.12.2021).
35. OHRP Guidance on COVID-19 (8 April 2020). <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/guidance/ohrp-guidance-on-covid-19/index.html> (access date: 15.02.2022).
36. World Health Organization. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum: Towards a research roadmap. 12 February 2020. Available at: [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum) (access date: 13.02.2022)
37. Central Asia: ICJ calls on Central Asian States to ensure access to justice during the COVID-19 pandemic. <https://www.icj.org/wp-content/uploads/2020/07/Central-Asia-Statement-COVID-19-Advocacy-2020-ENG.pdf> (access date: 15.02.2022)
38. Public health emergency situation due to the COVID-19 pandemic relevant ethical aspects. Position of the National Council of Ethics for the Life Sciences. <https://rm.coe.int/pos-cnecv-covid-19-en/16809e3569> (access date: 15.02.2022).
39. Шок Н.П. Ответственность науки и общество: может ли биоэтика повлиять на медицинскую практику? *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*. 2020;(2):347–364. [Shok NP. Responsible Science and Society: Can Bioethics Influence Clinical Practice? *Monitoring of public opinion: economic and social changes journal*. 2020;(2):347–364. (In Russ.)] DOI: 10.14515/monitoring.2020.2.1624.
40. Кубарь О.И. Этический комментарий к COVID-19. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):287–294. [Kubar OI. Ethical commentary on COVID-19. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(2):287–294. (In Russ.)] DOI: 10.15789/2220-7619-ECO-1447.
41. Кубарь О.И. *Этика вакцинации (критерий научного и гуманитарного прорыва)*. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера; 2018. 176 с. [Kubar OI, editor. *Etika vaksinatсии (kriteriy nauchnogo i gumanitarnogo proryva)*. (Ethics of vaccination (criterion of scientific and humanitarian breakthrough).) St. Petersburg: FBUN NIEM imeni Pastera; 2018. 176 p. (In Russ.)]
42. Nezmetdinova F. Global challenges and globalization of bioethics. *Croat Med J*. 2013;54(1):83–85. DOI: 10.3325/cmj.2013.54.83.
43. Henk ten Have, editor. *Encyclopedia of global bioethics*. Springer; 2016. 3054 p.
44. Ромодановский Д.П., Горячев Д.В., Хохлов А.Л., Мирошников А.Е., Шитова А.М., Еременко Н.Н. «Patient's risk» при проведении исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов. *Медицинская этика*. 2018;(1):26–32. [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Khokhlov AL, Myroshnikov AE, Shitova AM, Eremenko NN. Patient's risk in studies of bioequivalence of highly variable drugs. *Meditsinskaya etika*. 2018;(1):26–32. (In Russ.)] EDN: CJQVCG.
45. Crespin S, Bourrel R, Hurault-Delarue C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Drug prescribing before and during pregnancy in south-west France: a retrospective study. *Drug Saf*. 2011;34(7):595–604. DOI: 10.2165/11589170-000000000-00000.
46. Загородникова К.А., Бурбелло А.Т., Покладова М.В. Безопасность лекарств и фармаконадзор у беременных — от «талидомидовой трагедии» до наших дней. *Ремедиум*. 2012;(8):15–22. [Zagorodnikova KA, Burbello AT, Pokladova MV. Pharmacovigilance of pregnant women — from "thalidomid tragedy" to the present. *Remedium*. 2012;(8):15–22. (In Russ.)] EDN: PBVOMV.
47. *Одобрено государством. Как американские власти защищали потребителей от вредной продукции*. <https://nplus1.ru/material/2020/03/30/regulatory-science> (дата обращения: 12.03.2022). [Approved by the state. How American authorities protected consumers from harmful products. <https://nplus1.ru/material/2020/03/30/regulatory-science> (access date: 12.03.2022). (In Russ.)]
48. United Nations Educational, Scientific, and Cultural Organization. *Distance learning solutions*. 2020. <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse/solutions> (access date: 12.02.2022).

Сведения об авторах

Нежметдинова Фарида Тансыковна, канд. филос. наук, доц., зав. каф., каф. философии и права, Казанский государственный аграрный университет, г. Казань, Россия; nadgmi@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2875-128X>

Гурылева Марина Элисовна, докт. мед. наук, проф., каф. биоэтики и медицинского права с курсом истории медицины, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; meg4478@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2772-129X>

Author details

Farida T. Nezhmetdinova, Candi. Sci. (Philosoph.), Assoc. Prof., Head of Depart., Depart. of philosophy and law, Kazan state agrarian University, Kazan, Russia; nadgmi@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2875-128X>

Marina E. Guryleva, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of bioethics and health law from the course of history of medicine, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; meg4478@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2772-129X>

Создание регионального регистра детей с латентной туберкулёзной инфекцией

Д.М. Слащева^{1*}, Н.С. Брынза¹, Д.И. Кича², Ю.С. Решетникова¹,
А.Д. Петрушина¹, Н.Д. Пирогова³, А.И. Цветков⁴

¹Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия;

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия;

³Областной клинический фтизиопульмонологический центр, г. Тюмень, Россия;

⁴Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Реферат

Актуальность. В условиях стабилизации ситуации по туберкулёзу в России, в том числе и в Тюменской области, особое значение приобретает работа с детьми из групп риска, то есть имеющими латентную туберкулёзную инфекцию. В ходе проведённых ранее исследований выявлен ряд проблемных вопросов в области организации фтизиатрической помощи данному контингенту.

Цель. Обосновать и разработать структуру регионального регистра детей с латентной туберкулёзной инфекцией, а также алгоритм сбора и регистрации входящей в него информации.

Материал и методы исследования. Проведён анализ отечественных и зарубежных публикаций, действующей нормативно-правовой базы в области создания и использования регистров в медицине и здравоохранении. В исследовании применены контент-анализ, правовой, исторический и описательно-аналитический методы.

Результаты. Анализ литературы показал: в настоящее время практика создания регистров в медицине особенно актуальна, однако нет единого определения, классификации, задач и подходов к их ведению, поэтому структура регионального регистра детей с латентной туберкулёзной инфекцией, порядок сбора и регистрации информации разработаны авторами, исходя из заложенных в него функций. Регистр необходим для учёта и мониторинга детей с латентной туберкулёзной инфекцией, оптимизации медицинских процессов, решения организационных и научных вопросов при оказании противотуберкулёзной помощи данной категории пациентов. Регистр состоит из 8 блоков: паспортная часть, диспансерное наблюдение, анамнез жизни, эпидемиологический анамнез, вакцинация против туберкулёза, иммунодиагностика, лучевая диагностика, превентивное лечение. Функции по заполнению блоков распределены между первичным звеном и фтизиатрической службой, а также закреплены за конкретными специалистами.

Вывод. Разработанный алгоритм регистрации данных и структура регионального регистра детей с латентной туберкулёзной инфекцией содержит данные, необходимые для реализации поставленных задач, оперативного и ретроспективного контроля эффективности проводимых мероприятий, а также принятия управленческих решений на всех уровнях оказания фтизиатрической помощи детскому населению региона.

Ключевые слова: дети, латентная туберкулёзная инфекция, ЛТИ, регистр пациентов, мониторинг, фтизиатрия, профилактика, обзор.

Для цитирования: Слащева Д.М., Брынза Н.С., Кича Д.И., Решетникова Ю.С., Петрушина А.Д., Пирогова Н.Д., Цветков А.И. Создание регионального регистра детей с латентной туберкулёзной инфекцией. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):670–679. DOI: 10.17816/KMJ2022-670.

*Для переписки: dms312@mail.ru

Поступила 10.03.2022; принята в печать 26.04.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: dms312@mail.ru

Submitted 10.03.2022; accepted 26.04.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-670

Creation of a regional register of children with latent tuberculosis infectionD.M. Slashcheva^{1*}, N.S. Brynza¹, D.I. Kicha², Yu.S. Reshetnikova¹, A.D. Petrushina¹, N.D. Pirogova³, A.I. Tsvetkov⁴¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;³Regional Clinical Phthisiopulmonological Center, Tyumen, Russia;⁴Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia**Abstract**

Background. In the context of the stabilization of the tuberculosis situation in Russia, including the Tyumen region, work with children at risk (with a latent tuberculosis infection) is of particular importance. In the course of previous studies, a number of problematic issues in the field of organizing phthisiatric care for this contingent were identified.

Aim. To substantiate and develop the structure of the regional register of children with latent tuberculosis infection, as well as the algorithm for collecting and registering information included in it.

Material and methods. The analysis of domestic and foreign publications, the current regulatory framework in the field of creation and use of registers in medicine and healthcare has been carried out. The study used content analysis, legal, historical and descriptive-analytical methods.

Results. The analysis of the literature showed that currently the practice of creating registers in medicine is particularly relevant, but there is no unified definition, classification, tasks and approaches to their management, therefore, the structure of the regional register of children with latent tuberculosis infection, the procedure for collecting and registering information were developed by the authors based on the functions inherent in it. The register is necessary for recording and monitoring of children with latent tuberculosis infection, optimization of medical processes, solving organizational and scientific issues in providing anti-tuberculosis care to this category of patients. The register consists of 8 blocks: identification, follow-up medical care, anamnesis vitae, epidemiological anamnesis, vaccination against tuberculosis, immunodiagnostics, radiation diagnostics, preventive treatment. The functions of filling in the blocks are distributed between the primary health care institutions and the phthisiological service, as well as assigned to certain specialists.

Conclusion. The developed data registration algorithm and the structure of the regional register of children with latent tuberculosis infection contain the data necessary for the implementation of the tasks set, operational and retrospective monitoring of the effectiveness of ongoing activities, as well as management decision-making at all levels of providing phthisiatric care to the children's population of the region.

Keywords: children, latent tuberculosis infection, LTBI, patient registry, monitoring, phthisiology, prevention, review.

For citation: Slashcheva DM, Brynza NS, Kicha DI, Reshetnikova YuS, Petrushina AD, Pirogova ND, Tsvetkov AI. Creation of a regional register of children with latent tuberculosis infection. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):670–679. DOI: 10.17816/KMJ2022-670.

Актуальность

Российская Федерация присоединилась к резолюции 67-й Всемирной ассамблеи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], в которой поставлена задача к 2035 г. снизить смертность от туберкулёза на 95% и заболеваемость туберкулёзом на 90% по сравнению с 2015 г. [2]. Данные ВОЗ [3] и отечественной статистики показывают, что эпидемическая ситуация по туберкулёзу в России в последние годы улучшается, о чём свидетельствует динамика основных показателей: снижаются заболеваемость, распространённость и смертность от туберкулёза среди взрослых [4–6] и детей [4, 7, 8]. В Тюменской области заболеваемость туберкулёзом детей от 0 до 17 лет к 2019 г. впервые стала ниже, чем в России (РФ — 9,0 на 100 тыс.

детского населения) [4, 9]. Динамика показателей заболеваемости среди детей, подростков и взрослых представлена на рис. 1.

Следует помнить, рост доли пациентов с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека, и пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулёза к противотуберкулёзным препаратам может оказать отрицательное влияние на эпидемический процесс в будущем [4–6].

Заболеваемость детей туберкулёзом считают важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулёзу в регионе [10], поэтому диспансерная работа с детьми из групп повышенного риска, а именно имеющими латентную туберкулёзную инфекцию (ЛТИ)

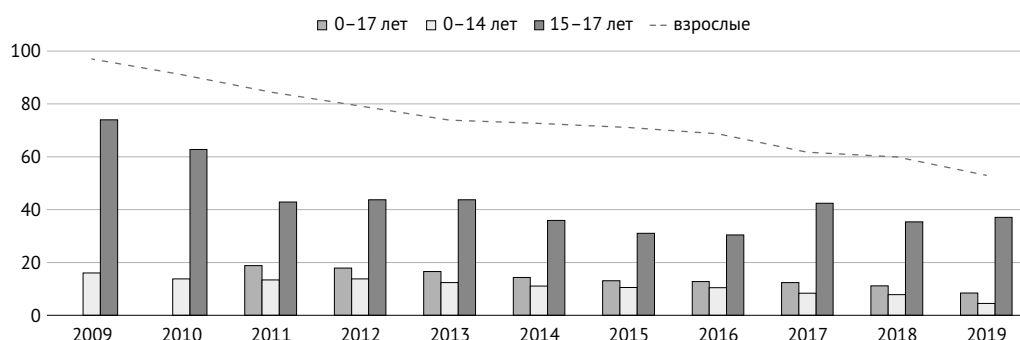


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом детей и взрослых в Тюменской области в 2009–2019 гг. (на 100 тыс. соответствующего населения) [9]

[11], имеет особое значение. ЛТИ — это состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза [12, 13]. Люди с ЛТИ не имеют симптомов заболевания, однако у них, в зависимости от определенных факторов, увеличивается риск развития активного туберкулеза [13, 14].

ВОЗ [11] рекомендует национальным системам здравоохранения предусмотреть системы мониторинга ЛТИ среди населения [15]. В государственную программу РФ «Развитие здравоохранения» [16] входят проекты по развитию детского здравоохранения, снижению заболеваемости туберкулезом, развитию информационных и инновационных технологий в здравоохранении.

Проведенный ранее анализ эпидемической ситуации по туберкулезу и диспансерной работы в группах повышенного риска детей и подростков Тюменской области [17, 18] показал, что эпидемическая ситуация требует новых подходов к проблеме и принятия определенных управленческих решений со стороны органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья, а информации, предоставляемой в официальных источниках [19], недостаточно для персонифицированного учёта и мониторинга состояния здоровья детей с ЛТИ, обеспечения преемственности между первичным звеном здравоохранения и фтизиатрической службой, анализа характера и эффективности профилактического лечения ЛТИ и отдалённых результатов.

Решением обозначенной проблемы может стать создание и внедрение в практику регионального регистра детей с ЛТИ (РДЛТИ) в качестве инструмента мониторинга ЛТИ и контроля эффективности проводимых мероприятий при оказании фтизиатрической помощи детям в регионе.

Цель

Цель работы — обосновать и разработать структуру РДЛТИ, а также алгоритм сбора и регистрации входящей в него информации.

Материалы и методы исследования

Проанализированы научные публикации и действующая нормативно-правовая база в области создания и применения регистров в здравоохранении, представленные в базах данных Elibrary, Pubmed и Medline, а также на официальном сайте ВОЗ. Анализ нормативно-правовых документов проведён по материалам справочно-правовой системы «Консультант Плюс».

Для контент-анализа отобрано 16 полнотекстовых публикаций и нормативно-правовых документов, в которых дано определение понятия «регистр», описана методология создания регистров, возможности и принципы их работы. В исследовании использованы результаты авторских разработок, правовой, исторический, описательно-аналитический методы, метод контент-анализа.

Для разработки алгоритма и структуры РДЛТИ использован пакет программ Microsoft Visio 2016. В ходе работы создана программа для электронно-вычислительной машины (ЭВМ), язык программирования — Visual Basic.NET.

Результаты и обсуждение

В последние годы всё более актуальной в РФ становится практика создания и ведения разнообразных регистров в медицинской сфере [20]. Регистры открывают возможности для решения клинических, исследовательских и организационных вопросов [21], позволяют контролировать качество и своевременность оказания медицинской помощи [22] и принимать корректные управленческие решения.

В настоящее время в России нет единого определения понятия, как и общепринятой классификации, медицинских регистров [23–

Таблица 1. Структура Регионального регистра детей с латентной туберкулёзной инфекцией

№	Наименование блока	Медицинская организация	Ответственный за заполнение блока	Содержимое блока	Функция блока
1	Паспортная часть	Детская поликлиника	Медицинская сестра врача-педиатра участкового	Данные ребёнка (ФИО, пол, возраст, место проживания, детское учреждение) и контакты законного представителя	Идентификация ребёнка
2	Диспансерное наблюдение	ОКФЦ	Врач-фтизиатр	1. Направление ребёнка в ОКФЦ (дата, ФИО врача, медицинская организация, диагноз). 2. Учёт в ОКФЦ (дата постановки на учёт, диагноз, установленный фтизиатром, группа диспансерного наблюдения [35]). 3. Санаторное лечение (название санатория, дата госпитализации и выписки). 4. Перевод и прекращение диспансерного наблюдения (завершено, перевод под наблюдение во взрослое отделение, госпитализация при подозрении на активный туберкулёз и подтверждение активного процесса при наличии, ребёнок выбыл в другую территорию)	Фиксация ключевых событий и исхода диспансерного наблюдения, мониторинг детей с ЛТИ, обеспечение преемственности между детскими поликлиниками и ОКФЦ
3	Анамнез жизни	Детская поликлиника	Участковый врач-педиатр	1. Данные о семье. 2. Состояние иммунитета ребёнка. 3. Наличие сопутствующих заболеваний. 4. Аллергологический анамнез	Принятие решения о необходимости превентивного лечения и определения его режима, исходя из имеющихся факторов риска [13]
4	Эпидемиологический анамнез	ОКФЦ	Врач-фтизиатр	1. Результаты флюорографического обследования лиц из близкого окружения ребёнка. 2. Контакт с больным туберкулёзом [ФИО, дата рождения и место жительства (пребывания), характер контакта, разобщение, сведения о бактериовыделении и наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза]	Определение группы и длительности диспансерного наблюдения, обоснование выбора режима превентивного лечения
5	Вакцинация БЦЖ	Детская поликлиника	Медицинская сестра кабинета вакцинопрофилактики	Медицинская организация, дата, доза и результат — размер рубца в миллиметрах, подозрения на поствакцинальные осложнения	Определение факторов риска развития туберкулёза
6	Иммунодиагностика	Детская поликлиника	Медицинская сестра врача-педиатра участкового	Проведённые пробы Манту в 1–7 лет и пробы с антигеном туберкулёзным рекомбинантным в 8–17 лет (дата, медицинская организация, доза препарата, результат — отрицательный либо гиперемия или папула в миллиметрах)	Выявление детей с высоким риском развития активного туберкулёза и формирование групп риска
7	Лучевая диагностика	ОКФЦ	Врач-рентгенолог, врач-фтизиатр	Рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки (дата исследования и результат — норма, кальцинаты, патология)	Дифференциальная диагностика, формирование групп риска

8	Превентивное лечение	ОКФЦ	Врач-фтизиатр	1. Терапия показана (режим, названия и дозы противотуберкулёзных препаратов, даты начала и окончания лечения, итог лечения — завершено, прервано в связи с отказом родителей или из-за побочной реакции на препараты). 2. Терапия не показана либо не проводилась в связи с отказом родителей или по медицинским показаниям	Мониторинг лечения, фармакоэкономический анализ, проспективный анализ
---	----------------------	------	---------------	--	---

Примечание: ОКФЦ — ГБУЗ ТО «Областной клинический фтизиопульмонологический центр»; БЦЖ — БЦЖ (от BCG — bacillus Calmette–Guerin) — вакцина против туберкулёза, изобретённая Кальметтом и Гереном.

25]. При изучении литературы можно встретить большое количество значений термина «регистр» [20–31]. Авторы дают определение этого понятия в контексте конкретной работы [31], в зависимости от поставленных целей и задач регистра [24, 28]. Наиболее полным определением некоторые авторы считают следующее: «регистр — это организованная система, которая использует наблюдательные (обсервационные) методы исследования для сбора унифицированных данных (клинических и иных), оценки определённых последствий для населения, вызванных конкретным заболеванием, состоянием или воздействием, и которая служит одной или нескольким научным, клиническим или организационно-методическим целям» [21, 23, 28].

Регистры классифицируют в зависимости от информации, которая в них заложена. Чаще всего в научной литературе и медицинской практике выделяют следующие [20, 23, 24, 28].

1. Регистры заболеваний, включающие демографические, статистические данные, данные о лечении и его эффективности, исходах заболеваний и т.д.

2. Регистры оказания медицинской помощи, направленные на решение организационных вопросов, оценку качества оказываемой помощи (в том числе лечения), работы медицинского персонала.

3. Регистры лекарственных средств и медицинской техники.

В зависимости от административного уровня регистры могут быть федеральными и региональными.

В настоящее время в РФ создано множество регистров пациентов [25] по онкологическим заболеваниям, острому коронарному синдрому, сахарному диабету, туберкулёзу, заболеваниям из числа 14 высокочастотных нозологий и др. Вопрос ведения регистров как таковых и их правовой статус не полностью отрегулированы на государственном уровне [25], тем не менее,

четыре регистра ведут на основании Федерального закона от 21 октября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [32]. К ним относится Федеральный регистр больных туберкулёзом (ФРБТ), который ведут на основании соответствующего Постановления Правительства РФ [33].

Основная задача ФРБТ — обеспечение единого подхода к управлению системой противотуберкулёзных мероприятий и принятие своевременных решений по совершенствованию фтизиатрической службы [34]. Кроме ФРБТ, существуют и территориальные регистры больных туберкулёзом. В отличие от ФРБТ работа территориальных регистров позволяет контролировать специфические для региона проблемы, связанные с распространением туберкулёза на уровне субъекта страны, а также проводить анализ факторов, влияющих на эти процессы, в разрезе территориальных образований [34].

Официальной и научной информации о регистрах пациентов с ЛТИ в РФ в ходе настоящего исследования не найдено. Учитывая данные обзора литературы, нами определён порядок обмена информацией между основными участниками отрасли здравоохранения при оказании медицинской помощи детям с ЛТИ на основе создания регионального РДЛТИ. Предполагается, что в процессе будут участвовать специалисты детских поликлиник Тюменской области и специалисты ГБУЗ ТО «Областной клинический фтизиопульмонологический центр» (ОКФЦ) — учреждения, ответственного за организацию противотуберкулёзной помощи населению Тюменской области.

Функции разработанного в настоящем исследовании РДЛТИ направлены на решение следующих задач.

1. Персонифицированный учёт детей из групп риска, формирование отчётности по результатам за требуемый период времени.

2. Мониторинг состояния здоровья детей из групп риска для своевременного проведения

лечебно-профилактических мер для сохранения и укрепления здоровья детей.

3. Мониторинг диспансерного наблюдения детей с ЛТИ для анализа реальной эпидемиологической ситуации по распространённости ЛТИ, причин возможной задержки выявления, диагностики и назначения лечения детям с ЛТИ; анализа безопасности и эффективности профилактического лечения и его отдалённых результатов.

4. Обеспечение преемственности между первичным звеном здравоохранения и фтизиатрической службой для оптимизации медицинских процессов и сокращения потерь времени врача-фтизиатра на приёме.

5. Поддержка принятия врачебных решений врача-фтизиатра при установлении диагноза, определении группы диспансерного наблюдения и обосновании решения о назначении профилактического лечения.

6. Формирование базы данных, имеющей значение в будущем: проспективные научные исследования, фармакоэкономический анализ, прогноз развития эпидемической ситуации для планирования организации медицинской помощи.

РДЛТИ планируется встроить в медицинскую информационную систему — ИС-Медицина-Регион, которая работает на территории Тюменской области и является региональным сегментом единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. Таким образом, функционал РДЛТИ будет доступен многим медицинским работникам, прежде всего участковым врачам-педиатрам поликлиник и врачам-фтизиатрам противотуберкулёзной службы, а также автоматизирует сбор информации, необходимой для заполнения РДЛТИ.

Информационной основой РДЛТИ служит форма №112/у «История развития ребёнка». В целях обеспечения реализации требований законодательства РФ в области обработки персональных данных в текст согласия законного представителя на обработку персональных данных несовершеннолетнего (субъекта персональных данных) и согласия пациента (субъекта персональных данных) на обработку своих персональных данных планируется внести пункт о предоставлении оператору права на приём и передачу персональных данных в РДЛТИ при установлении диагноза ЛТИ или подозрении на него.

Структура вносимой в РДЛТИ информации связана с заложенными в регистр функциями и представлена несколькими информационны-

ми блоками. Каждый блок предназначен для заполнения специалистами, отвечающими за данный раздел работы. Порядок накопления информации с распределением функций медицинских работников, участвующих в ведении РДЛТИ, содержимое и функции каждого блока на примере Тюменской области представлены в табл. 1. Для контроля обеспечения корректного заполнения блоков РДЛТИ в каждой медицинской организации назначается ответственное должностное лицо и вводится система автоматизированного мониторинга.

Для заполнения каждого из блоков разработан алгоритм сбора информации, который предусматривает использование данных медицинской информационной системы, предварительно внесённых участковым врачом-педиатром. На основе алгоритма создана программа для ЭВМ, которая позволяет отразить функциональность и продемонстрировать возможности предложенного регистра. Программа получила свидетельство о государственной регистрации [36].

Заключение

Разработанный в ходе исследования РДЛТИ соответствует современным требованиям к формированию регистров в здравоохранении и их целевому назначению по анализу, оценке и управлению в сфере оказания фтизиатрической помощи детям. РДЛТИ содержит данные, необходимые для реализации задач регистра по ведению персонифицированного учёта детей с ЛТИ, мониторингу их диспансерного наблюдения и лечения, обеспечению преемственности между детскими поликлиниками и противотуберкулёзной службой, поддержке принятия врачебных решений фтизиатром и проведению проспективных научных исследований.

Кроме того, автоматизация процессов сбора, хранения и обработки данных на основе разработанного алгоритма позволит быстро формировать отчётность за требуемый период времени, а врачу-фтизиатру — сократить потери времени на приёме. Данные, доступные для анализа, необходимы для оперативного и ретроспективного контроля эффективности проводимых мероприятий, а также принятия управленческих решений на всех уровнях оказания фтизиатрической помощи детскому населению региона.

Структура регистра согласована с Департаментом здравоохранения Тюменской области для внедрения в медицинскую информационную систему региона и может быть использована в других субъектах РФ.

Вывод

Разработанный алгоритм регистрации данных и структура регионального регистра детей с латентной туберкулёзной инфекцией содержит данные, необходимые для реализации поставленных задач, оперативного и ретроспективного контроля эффективности проводимых мероприятий, а также принятия управленческих решений на всех уровнях оказания фтизиатрической помощи детскому населению региона.

Участие авторов. Д.М.С. — обзор литературы, сбор и анализ данных, написание текста; Н.С.Б. — концепция исследования, планирование и редактирование; Д.И.К. — концепция исследования, редактирование, формулировка заключения; Ю.С.Р. — статистические оценки, выводы исследования, написание текста, редактирование; А.Д.П. — сбор, оценка и анализ данных, написание текста, редактирование; Н.Д.П. — регистрация и анализ данных, формулирование практических акцентов; И.А.Ц. — прикладные оценки результатов, адаптация результатов по региональным потребностям, редактирование.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шестидесят седьмая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 19–24 мая 2014 г.: резолюции и решения, приложения. Всемирная организация здравоохранения; 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260353> (дата обращения: 10.02.2022). [Sixty-seventh World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2014: resolutions and decisions: annexes. World Health Organization; 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260353> (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]
2. Реализация стратегии ликвидации туберкулёза: основные положения. Женева: ВОЗ; 2018. 113 с. [Realizatsiya strategii likvidatsii tuberkulyoza: osnovnye polozheniya. (Implementing the end TB strategy: the essentials.) Geneva: WHO; 2018. 113 p. (In Russ.)]
3. Доклад о глобальной борьбе с туберкулёзом. Всемирная организация здравоохранения; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf> (дата обращения: 10.02.2022). [Global tuberculosis report. World Health Organization; 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf> (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]
4. Основные показатели по туберкулёзу за 2019 год. Федеральный центр мониторинга противодействия распространению туберкулёза ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2020. <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf> (дата обращения: 10.02.2022). [Key tuberculosis indicators for 2019. Federal Center for Monitoring the Prevention of the Spread of Tuberculosis FGBU “TsNIIIOIZ” of the Ministry of Health of Russia; 2020. <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf> (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]
5. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Игошина И.Ю. Эпидемиологические аспекты туберкулёза у детей и подростков 0–17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулёзу. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2021;99(9):31–37. [Poddubnaya LV, Shilova EP, Igoshina IYu. Epidemiological aspects of tuberculosis in children and adolescents from 0 to 17 years old during the improved tuberculosis situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(9):31–37. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-9-31-37.
6. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулёза в мире и в России в период 2015–2020 гг. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(3):11. [Syunyakova DA. Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015–2020. Analytical survey. *Social aspects of population health*. 2021;67(3):11 (In Russ.)] DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-3-11.
7. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулёза у детей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;(1):8–43. [Aksenova VA, Sterlikov SA, Belilovskiy EM, Kazykina TN, Rusakova LI. Epidemiology of tuberculosis in children. *Current problems of health care and medical statistics*. 2019;(1):8–43. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10002.
8. Нечаева О.Б. Туберкулёз у детей России. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020;98(11):12–20. [Nechaeva OB. Tuberculosis in children in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(11):12–20. (In Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20.
9. Информационный бюллетень. Эпидемиологические показатели по туберкулёзу и результаты деятельности фтизиатрической службы Тюменской области за 2009–2010, 2010–2011, 2011–2012, 2012–2013, 2013–2014, 2014–2015, 2015–2016, 2016–2017, 2017–2018, 2018–2019 годы. Тюмень: Областной противотуберкулёзный диспансер; 2010–2020. <https://obl tub.ru/company-ptd/statisticheskaya-informatsi/> (дата обращения: 10.02.2022). [News bulletin. *Epidemiological indicators for tuberculosis and the results of the activities of the phthisiology service of the Tyumen region for 2009–2010, 2010–2011, 2011–2012, 2012–2013, 2013–2014, 2014–2015, 2015–2016, 2016–2017, 2017–2018, 2018–2019*. Tyumen: Regional TB Dispensary; 2009–2020. <https://obl tub.ru/company-ptd/statisticheskaya-informatsi/> (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]
10. Аксенова В.А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулёза у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):6–13. [Aksenova VA. Advances and prospects in the prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(5):6–13. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-6-13.
11. Истомина Е.В. Диагностика латентной туберкулёзной инфекции у сотрудников противотуберкулёзного учреждения. *Медицинский альянс*. 2015;(2):47–55. [Istomina EV. Diagnosis of latent tuberculosis infection in employees of TB institution. *Meditsinskiy alyans*. 2015;(2):47–55. (In Russ.)] EDN: VXGTLJ.
12. Обновлённое сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулёзной инфекции. Женева: ВОЗ; 2018. 70 с. <https://apps.who.int/>

iris/handle/10665/312059 (дата обращения: 10.02.2022). [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018. 70 p. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312059> (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]

13. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгальчук И.Ф., Долженко Е.Н., Клевню Н.И., Корнева Н.В., Лугинова Е.Ф., Мотанова Л.В., Овсянкина Е.С., Поддубная Л.В., Попкова Г.Г., Старшинова А.А., Тюрин И.Е., Фатыхова Р.Х., Чугаев Ю.П. Клинические рекомендации «Латентная туберкулёзная инфекция (ЛТИ) у детей». (Утверждены Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров».) 2016. 44 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_1.pdf (дата обращения: 10.02.2022). [Aksenova VA, Baryshnikova LA, Dovgalyuk IF, Dolzhenko EN, Klevno NI, Korneva NV, Luginova EF, Motanova LV, Ovsyankina ES, Poddubnaya LV, Popkova GG, Starshinova AA, Tyurin IE, Fatykhova RKh, Chugaev YuP. Clinical guidelines "Latent tuberculosis infection (LTI) in children". (Approved by the All-Russian public organization "Russian Society of Phthisiologists".) 2016. 44 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_1.pdf (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]

14. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2127–2135. DOI: 10.1056/NEJMra1405427.

15. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Hauer B, Pontali E, Migliori GB. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1327–1330. DOI: 10.1183/13993003.00449-2016.

16. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 №1640 (ред. от 24.07.2021) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/ (дата обращения: 10.02.2022). [Decree of the Government of the Russian Federation of December 26, 2017 No. 1640 (as amended on July 24, 2021) "On Approval of the State Program of the Russian Federation "Health Development". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_286834/ (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]

17. Пирогова Н.Д., Брынза Н.С., Петрушина А.Д., Слащева Д.М., Сосновская С.В. Состояние детской фтизиатрической службы в Тюменской области: достижения и перспективы. *Туберкулёз и социально-значимые заболевания*. 2019;(2):3–7. [Pirogova ND, Brynza NS, Petrushina AD, Slashcheva DM, Sosnovskaya SV. Child and adolescent tuberculosis care in the Tyumen region: achievements, challenges and opportunities. *Tuberculosis and socially significant disease*. 2019;(2):3–7. (In Russ.)] EDN: XXXQLN.

18. Шарапова О.В., Брынза Н.С., Кича Д.И., Герасимова Л.И., Слащева Д.М., Пирогова Н.Д., Петрушина А.Д. Совершенствование организации диспансерного наблюдения за детьми группы риска во фтизиатрии. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2020;64(5):264–270. [Sharapova OV, Brynza NS, Kicha DI, Gerasimova LI, Slashcheva DM, Pirogova ND, Petrushina AD. Improvement of institutions for dispensary observation of children from the risk group in phthisiology. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2020;64(5):264–270. (In Russ.)] DOI: 10.46563/0044-197X-2020-64-5-264-270.

19. Приказ Росстата от 31.12.2010 №483 (ред. от 27.12.2016) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздрава России

России федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_109766/ (дата обращения: 10.02.2022). [Rosstat Order No. 483 dated December 31, 2010 (as amended on December 27, 2016) "On Approval of Statistical Tools for the Organization of Federal Statistical Observation by the Ministry of Health and Social Development of Russia over the Activities of Health System Institutions". http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_109766/ (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]

20. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011;4(4):3–7. [Yagudina RI, Litvinenko MM, Sorokovikov IV. Patients registry: structure, functions, opportunities of appliance. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2011;4(4):3–7. (In Russ.)]

21. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. *Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide*. 3rd ed. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208643/> (access date: 10.02.2022).

22. Минаков С.Н., Левина Ю.В., Простов М.Ю. Популяционный раковый регистр. Функциональные возможности, задачи и существующие проблемы. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(1):6–9. [Minakov SN, Levina YuV, Prostov MY. Population based cancer register. Functionality, challenges, and existing problems. *Malignant tumours*. 2019;9(1):6–9. (In Russ.)] DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-6-9.

23. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лукьянов М.М., Загребельный А.В., Гинзбург М.Л. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(1):4–9. [Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, Lukyanov MM, Zagrebelskiy AV, Ginzburg ML. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4–9. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.

24. Башлакова Е.Е., Андреев Д.А., Хачанова Н.В., Давыдовская М.В. Регистры. Виды регистров. Регистры больных гемофилией (обзор). *Врач и информационные технологии*. 2018;(1):33–42. [Bashlakova EE, Andreev DA, Khachanova NV, Davydovskaya MV. Registries. Types of registries. Registries of hemophilia (review). *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2018;(1):33–42. (In Russ.)] EDN: YWELIC.

25. Железнякова И.А., Пирова Г.И., Прохорович Е.А. Регистры пациентов и реестры счетов по ОМС: вопросы интеграции и взаимозаменяемости. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(4):67–72. [Zheleznyakova IA, Pirova GI, Proxorovich EA. Patient registers and account registries of compulsory medical insurance: integration and replaceability. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(4):67–72. (In Russ.)] DOI: 10.1017/749/2070-4909.2018.11.4.067-072.

26. Эрлих А.Д. Регистры острых коронарных синдромов — их виды, характеристики и место в клинической практике. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(4):30–39. [Ehrlich AD. The registers of acute coronary syndromes — their types, characteristics

and significance in clinical. *Annals of The Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(4):30–39. (In Russ.) EDN: OXNFCH.

27. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(1):18–23. [Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, Bzarova TM. Review of international registers of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Current Pediatrics*. 2017;16(1):18–23. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1690.

28. Федонников А.С., Колесникова А.С., Рожкова Ю.Ю., Кириллова И.В., Бессонов Л.В., Ульянов В.Ю., Коссович Л.Ю. Методология проектирования специализированных регистров медицинской информации. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(3):434–437. [Fedonnikov AS, Kolesnikova AS, Rozhkova YuYu, Kirillova IV, Bessonov LV, Ulyanov VYu, Kossovich LYu. Methodology of advanced medical information registries design. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018;14(3):434–437. (In Russ.)] EDN: YZNJFJ.

29. *Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries*. Editors Metka Zaletel, Marcel Kralj. El. book. Ljubljana: National Institute of Public Health; 2015. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/ehealth/docs/patient_registries_guidelines_en.pdf (access date: 10.02.2022).

30. Neuwelt PM, Kearns RA, Browne AJ. The place of receptionists in access to primary care: Challenges in the space between community and consultation. *Soc Sci Med*. 2015;133:287–295. DOI: 10.1016/j.socscimed.2014.10.010.

31. Вихман В.В., Яковина И.Н. Предпосылки разработки модели единого кардиологического регистра. *Доклады Академии наук высшей школы Российской Федерации*. 2017;(4):52–57. [Vikhman VV, Yakovina IN. Prerequisites for developing a single cardiological register model. *Doklady Akademii nauk vysshey shkoly Rossiyskoy Federatsii*. 2017;(4):52–57. (In Russ.)] DOI: 10.17212/1727-2769-2017-4-52-57.

32. Федеральный закон Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 10.02.2022). [Federal Law of the Russian Federation No. 323-FZ dated November 21, 2011 “On the fundamentals of protecting the health of citizens of the Russian Federation”. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]

33. Постановление Правительства Российской Федерации от 8 апреля 2017 г. №426 «Об утверждении правил ведения федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, и федерального регистра лиц, больных туберкулезом». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215372/ (дата обращения: 10.02.2022). [Decree of the Govern-

ment of the Russian Federation of April 8, 2017 No. 426 “On approval of the rules for maintaining the federal register of persons infected with the human immunodeficiency virus and the federal register of persons with tuberculosis”. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215372/ (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]

34. Тестов В.В., Дергачев А.В., Белиловский Е.М., Стерликов С.А. Организация федерального и территориального регистров лиц, больных туберкулезом. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(1):27–44. [Testov VV, Dergachev AV, Belilovsky EM, Sterlikov SA. Organization of federal and territorial registers of patients with tuberculosis. *Current problems of health care and medical statistics*. 2021;(1):27–44. (In Russ.)] EDN: HEWWBP.

35. Приказ Минздрава России от 13.03.2019 №127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом, лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза и признании утратившими силу пунктов 16–17 Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №932н». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327333/ (дата обращения: 10.02.2022). [Order of the Ministry of Health of Russia dated March 13, 2019 No. 127n “On approval of the procedure for dispensary observation of patients with tuberculosis, persons who are or have been in contact with a source of tuberculosis, as well as persons suspected of having tuberculosis and cured of tuberculosis and recognizing paragraphs 16–17 of the Procedure as invalid providing medical care to patients with tuberculosis, approved by the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 15, 2012 No. 932n”. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_327333/ (access date: 10.02.2022). (In Russ.)]

36. Слащева Д.М., Решетникова Ю.С., Брынза Н.С., Пирогова Н.Д., Петрушина А.Д. Российская Федерация. Учет детей с латентной туберкулезной инфекцией. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022613800 РФ. Заявка №2022612393: заявл. 16.02.2022, опубл. 15.03.2022. https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2022613800&TypeFile=html (дата обращения: 10.04.2022). [Slashcheva DM, Reshetnikova YuS, Brynza NS, Pirogova ND, Petrushina AD. Russian Federation. Registration of children with latent tuberculosis infection. Certificate of state registration of the computer program No. 2022613800 RF. Application No. 2022612393: Appl. 02.16.2022, publ. 03.15.2022. https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2022613800&TypeFile=html (access date: 10.04.2022). (In Russ.)]

Сведения об авторах

Слащева Дарья Максимовна, асс., каф. общественного здоровья и здравоохранения, ИНПР, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия; dms312@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9975-5635>

Брынза Наталья Семёновна, докт. мед. наук, доц., зав. каф., каф. общественного здоровья и здравоохранения, ИНПР, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия; brynzans@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>

Кича Дмитрий Иванович, докт. мед. наук, проф., каф. общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки

и высшего образования России, г. Москва, Россия; d_kicha@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6529-372X>

Решетникова Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доц., каф. общественного здоровья и здравоохранения, ИНПР, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия; reshetnikovayul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>

Петрушина Антонина Дмитриевна, докт. мед. наук, доц., зав. каф., каф. педиатрии, ИНПР, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия; заслуженный врач РФ; действительный член СО РАЕН; adpet@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1567-3710>

Пирогова Наталья Давыдовна, глав. врач, ГБУЗ ТО «Областной клинический фтизиопульмонологический центр», г. Тюмень, Россия; pirogova-ishim@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8415-9961>

Цветков Андрей Игоревич, канд. мед. наук, зав. каф., каф. общественного здоровья и здравоохранения, ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия; cp-gendir@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8751-6872>

Author details

Daria M. Slashcheva, Assistant, Depart. of public health and health care, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; dms312@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9975-5635>

Natalya S. Brynza, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Depart., Depart. of public health and health care, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; brynzans@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5985-1780>

Dmitry I. Kicha, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of public health, healthcare and hygiene, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; d_kicha@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6529-372X>

Yuliya S. Reshetnikova, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of public health and health care, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; reshetnikovayul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6726-7103>

Antonina D. Petrushina, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Depart., Depart. of pediatrics, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; adpet@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1567-3710>

Natalia D. Pirogova, chief doctor, Regional clinical phthiisopulmonological center, Tyumen, Russia; pirogova-ishim@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8415-9961>

Andrey I. Tsvetkov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head of Depart., Depart. of public health and health care, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; cp-gendir@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8751-6872>

Ультразвуковой метод оценки степени тяжести местных раневых осложнений после оперативных вмешательств на органах брюшной полости

А.Г. Измайлов^{1*}, С.В. Доброквашин¹, С.Г. Измайлов², А.Е. Леонтьев²,
Д.Е. Волков¹, Е.Е. Лукоянычев², О.С. Колчина², М.Д. Романов³,
Т.В. Вадяева³, А.О. Фирсова¹

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

²Городская клиническая больница №7 Ленинского района г. Нижнего Новгорода
им. Е.Л. Берёзова, г. Нижний Новгород, Россия;

³Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва, г. Саранск, Россия

Реферат

Актуальность. Ультразвуковой метод исследования достаточно часто применяют для выявления жидкостных образований послеоперационной раны. По этой причине в настоящее время актуален поиск новых критериев для оценки течения раневого процесса.

Цель. Изучить возможность использования ультразвукового метода исследования для определения степени тяжести послеоперационных раневых осложнений по классификации Clavien–Dindo и дальнейшей оптимальной тактики, диагностики и лечения.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 255 пациентов после оперативного вмешательства по поводу различных ургентных заболеваний органов брюшной полости, а также пациенты, оперированные в плановом порядке. Всем пациентам проводили комплексные клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Непрерывные величины, не имеющие нормального распределения, обрабатывали с применением непараметрических способов — значения представляли в формате Me [Q₁; Q₃], разницу в несвязанных группах оценивали U-критерием Манна–Уитни, в связанных — критерием Уилкоксона.

Результаты. Послеоперационный период у 58 (22,7%) из 255 больных осложнился послеоперационными раневыми осложнениями, которые имели I, II, IIIa степени тяжести по классификации Clavien–Dindo. На 5-е сутки ультразвукового исследования места оперативного вмешательства при IIIa степени тяжести послеоперационных раневых осложнений происходило статистически значимое повышение ширины экзогенности тканей в области раневого дефекта по сравнению с I–II степенью тяжести осложнений.

Вывод. Ультразвуковой метод исследования позволяет оценить эффективность репаративных процессов в повреждённых тканях и развитие осложнений, а также определить степень тяжести их течения в послеоперационном периоде для планирования дальнейшей хирургической тактики.

Ключевые слова: раневые осложнения, гипоехогенное образование, пункция, диагностика, серома.

Для цитирования: Измайлов А.Г., Доброквашин С.В., Измайлов С.Г., Леонтьев А.Е., Волков Д.Е., Лукоянычев Е.Е., Колчина О.С., Романов М.Д., Вадяева Т.В., Фирсова А.О. Ультразвуковой метод оценки степени тяжести местных раневых осложнений после оперативных вмешательств на органах брюшной полости. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):680–687. DOI: 10.17816/KMJ2022-680.

*Для переписки: izmailov_alex@mail.ru
Поступила 01.06.2021; принята в печать 10.11.2021;
опубликована: 10.08.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: izmailov_alex@mail.ru
Submitted 01.06.2021; accepted 10.11.2021;
published: 10.08.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-680

Ultrasound method for assessing the severity of local wound complications after surgical interventions on the abdominal organsA.G. Izmaylov^{1*}, S.V. Dobrokvashin¹, S.G. Izmaylov², A.E. Leontev², D.E. Volkov¹, E.E. Lukoyanychev², O.S. Kolchina², M.D. Romanov³, T.V. Vadyaeva³, A.O. Firsova¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²City Clinical Hospital No. 7 of the Leninsky District of Nizhny Novgorod named after E.L. Berezova, Nizhny Novgorod, Russia;³National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia**Abstract****Background.** The ultrasound method of examination is often used to detect liquid formations of a postoperative wound. For this reason, the search for new criteria for assessing the course of the wound process is currently relevant.**Aim.** To study the possibility of using the ultrasound method of research to determine the severity of postoperative wound complications according to the Clavien–Dindo classification and further optimal tactics, diagnosis and treatment.**Material and methods.** 255 patients after surgery for various urgent diseases of the abdominal organs, as well as patients with elective surgeries were examined. All patients underwent complex clinical, laboratory and instrumental studies. Continuous values that do not have a normal distribution were processed using non-parametric methods — the values were presented in the format Me [Q₁; Q₃], the difference in unrelated groups was assessed by the Mann–Whitney U test, and in related groups, by the Wilcoxon test.**Results.** The postoperative period in 58 (22.7%) of 255 patients was complicated by postoperative wound complications, which had I, II, III severity according to the Clavien–Dindo classification. On the 5th day of ultrasound examination of the surgical site with the III degree of severity of postoperative wound complications, there was a statistically significant increase in the echogenicity width of tissues in the area of the wound defect compared with the I–II severity of complications.**Conclusion.** The ultrasound method of research allows to evaluate the effectiveness of reparative processes in damaged tissues and the development of complications, as well as to determine the severity of their course in the postoperative period for planning further surgical tactics.**Keywords:** wound complications, hypoechoic formation, puncture, diagnosis, seroma.**For citation:** Izmaylov AG, Dobrokvashin SV, Izmaylov SG, Leontev AE, Volkov DE, Lukoyanychev EE, Kolchina OS, Romanov MD, Vadyaeva TV, Firsova AO. Ultrasound method for assessing the severity of local wound complications after surgical interventions on the abdominal organs. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):680–687. DOI: 10.17816/KMJ2022-680.**Актуальность**

Ультразвуковое исследование (УЗИ) послеоперационных ран различной локализации используют в хирургической практике для оценки течения раневого процесса в области хирургического вмешательства, а также для диагностики развивающихся осложнений. Исследование позволяет выявить образование жидкостных скоплений на значительном отдалении от линии разреза [1].

Поверхностно локализованные очаги гнойного воспаления имеют достаточно чёткие клинические проявления (гиперемия, отёк, боль), которые диагностируют на ранних стадиях [2]. Нарушение процесса заживления раны в более глубоких слоях (мышечно-апоневротический слой) клинически проявляется значительно позже, а вследствие этого диагностика представляет определённые сложности. По этой причине в настоящее время актуален поиск новых критериев для оценки течения раневого процесса [3].

По данным авторов, изучение динамики послеоперационных изменений в зоне оперативного вмешательства с помощью УЗИ позволяет на ранних стадиях определять не проявляющиеся клинически послеоперационные осложнения (инфильтраты, жидкостные скопления) до развития гнойного процесса, а также прогнозировать осложнения течения раневого процесса [4]. При проведении УЗИ всегда ставят задачу оценить не только структуру патологического образования и размеры в области послеоперационной раны, но и его локализацию [5]. УЗИ достаточно часто применяют с целью профилактики инфекционных раневых осложнений в послеоперационном периоде [6, 7].

Наиболее информативным подходом для эвакуации жидкостных образований служит пункция полости под контролем УЗИ, которая стала оптимальным методом выбора в лечении послеоперационных осложнений, позволяющим в дальнейшем избежать открытого

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от нозологических форм заболевания

Нозологические формы	Абс.	По отношению ко всем случаям, %
Острый деструктивный холецистит	18	7,0
Острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза	23	9,0
Острый деструктивный аппендицит	31	12,2
Язвенная болезнь желудка, осложнённая перфорацией	5	2,0
Послеоперационные вентральные грыжи больших размеров (>10 см): – пахово-мошоночные грыжи – рецидивные грыжи (паховые, послеоперационные вентральные)	70 79 18	27,5 31,0 7,0
Лигатурные свищи передней брюшной стенки	11	4,3
Итого	255	100

хирургического вмешательства. Использование малоинвазивных чрескожных пункционных методик дало возможность улучшить результаты лечения послеоперационных осложнений [8]. Важно на основании совокупности эхографических симптомов определить не только характер возникшего осложнения, но и степень его тяжести с целью прогнозирования и выбора адекватной лечебной тактики. Однако эти способы требуют дополнительного оборудования, оснащения, лабораторных анализов, что обуславливает проведение дальнейших исследований в этом перспективном направлении [9].

Скопление жидкости в области послеоперационной раны — потенциальный источник воспалительных осложнений. У пациентов с полостными образованиями диаметром 2,5–3 см и более, которые авторы относят к клинически значимым по сравнению с полостями меньшего диаметра, выполняют пункции под контролем УЗИ с эвакуацией содержимого, отправляемого в последующем на бактериологическое исследование [10, 11]. После пункции полость промывают растворами антисептиков и антибиотиков. В связи с этим пункционный метод лечения под контролем УЗИ сером и гематом у пациентов после оперативных вмешательств по поводу различной хирургической патологии показан при размерах полостных образований области послеоперационной раны более 2,5–3 см или множественных образованиях меньшего размера [12, 13].

Таким образом, несмотря на разнообразие существующих способов профилактики и лечения гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран, данная проблема в настоящее время остаётся нерешённой и требует проведения дальнейших исследований по изысканию более эффективных и доступных в клиническом использовании объективных способов.

Цель

Цель исследования — изучить возможность использования УЗИ для определения степени тяжести послеоперационных раневых осложнений по классификации Clavien–Dindo и дальнейшей оптимальной тактики, диагностики и лечения.

Материал и методы исследования

Нами обследованы 255 пациентов, которых лечили с применением способов профилактики и лечения раневых осложнений. В исследовании принимали участие пациенты, оперированные в экстренном порядке по поводу различных urgentных заболеваний органов брюшной полости, а также оперированные в плановом порядке. Мужчин было 105 (41,2%), женщин — 150 (58,8%). Средний возраст больных составил 47±6,7 года.

Распределение пациентов по нозологическим формам представлено в табл. 1.

Всем пациентам проводили комплексные клинические, лабораторные и инструментальные исследования.

Ультразвуковое сканирование тканей подкожной жировой клетчатки, мышечно-апоневротического слоя в области послеоперационной раны проводили на 3-и, 5-е и 7-е сутки послеоперационного периода с целью определения характера эхогенности тканей (гипо-, гиперэхогенная) и измерения её ширины. Сроки проведения УЗИ назначены на основании литературных данных, которые указывают на наличие высокой вероятности возникновения послеоперационных раневых осложнений именно в этот период [4, 14].

Внимание обращали не только на анатомические слои передней брюшной стенки, эхогенность и эхоструктуру тканей, наличие в области оперативного вмешательства дополнительных образований [15], но и на ширину

гипоэхогенной зоны при динамическом контроле. Впервые по данным УЗИ проведена градация степеней тяжести послеоперационных раневых осложнений по классификации Clavien–Dindo [16].

УЗИ выполняли сканерами ALOKA SSD-1700 (Япония) и SAMSUNG MEDISON в реальном масштабе времени с электронным датчиком. Сканирование зависело от выраженности подкожной жировой клетчатки. Для прогнозирования течения раневого процесса датчик располагали перпендикулярно области послеоперационной раны передней брюшной стенки в поперечной плоскости. Во всех исследованиях регистрировали ширину гипоэхогенной зоны.

В ходе УЗИ оценивали следующие признаки раневого процесса: размеры патологического образования послеоперационной раны, степень выраженности отёка, инфильтрации тканей, сроки исчезновения гнойно-воспалительного экссудата и разрешения инфильтрата. Результаты обследования были документированы с данными измерения и оформлением протокола УЗИ отдельно для каждого пациента.

Проверку на нормальность распределения величин проводили тестом Шапиро–Уилка. Непрерывные величины, прошедшие тест на нормальность распределения, обрабатывали с применением параметрических способов статистики — значения представляли в формате $M \pm \delta$. Непрерывные величины, не имеющие нормального распределения, обрабатывали с применением непараметрических способов — значения в формате $Me [Q_1; Q_3]$, разницу в несвязанных группах оценивали U-критерием Манна–Уитни, в связанных — критерием Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Послеоперационный период у 58 (22,7%) из 255 больных обеих групп осложнился послеоперационными раневыми осложнениями, которые имели I, II и IIIa степени тяжести (severity grade) по Clavien–Dindo [16]. К инфекционным послеоперационным раневым осложнениям относили инфильтрат и нагноение, к неинфекционным — гематому и серому (табл. 2).

В случаях неосложнённого течения раневого процесса ширина гипоэхогенной зоны в области послеоперационной раны по сравнению с 3-ми сутками послеоперационного периода статистически значимо прогрессивно снижалась как на 5-е, так и на 7-е сутки наблюдения.

Таблица 2. Структура раневых послеоперационных осложнений в зависимости от степени тяжести

Раневые осложнения	Количество пациентов по степеням тяжести, абс.			Итого
	I	II	IIIa	
Серома	5	1	11	17
Гематома	—	—	8	8
Нагноение	—	—	7	7
Инфильтрат	7	3	16	26
Всего	12	4	42	58

Примечание: I, II, IIIa — степени тяжести осложнений по классификации Clavien–Dindo [16].

Наглядно ультразвуковая картина послеоперационных ран представлена на рис. 1–5. Показана положительная динамика разрешения полостных образований послеоперационной раны на 3-и, 5-е и 7-е сутки. Переход гипоэхогенной зоны в сторону уменьшения и появления участков гиперэхогенной структуры на 7-е сутки послеоперационного периода свидетельствует об уменьшении воспалительных процессов, снижении риска увеличения полостных образований и формировании фазы регенерации.

На 5-е сутки послеоперационного периода в определённых участках раны мышечно-апоневротического слоя появились признаки гиперэхогенности тканей, что свидетельствовало о переходе в фазу регенерации и формировании соединительнотканного рубца. Данные подтверждаются клиническими признаками заживления. На основании литературных источников можно заключить, что к 5–7-м суткам послеоперационного периода в области лапаротомной раны завершаются экссудативные процессы, прекращается выделение секрета из раны, наступает фаза регенерации [17].

В зависимости от степени тяжести послеоперационных раневых осложнений, согласно классификации по Clavien–Dindo, в табл. 3 представлена ширина гипоэхогенной зоны на 3-и, 5-е и 7-е сутки послеоперационного периода.

Независимо от используемых методов профилактики и лечения, у всех больных с осложнённым течением раневого процесса выявлено значительное увеличение ширины гипоэхогенной зоны на 5-е сутки после операции. Так, ширина гипоэхогенной зоны у данной категории больных была максимальна на 5-е сутки после операции до пункции и составила 17,0 [16,8; 17,4] мм, что было в 2 раза больше, чем при неосложнённом течении раневого процесса на этих сроках наблюдения.

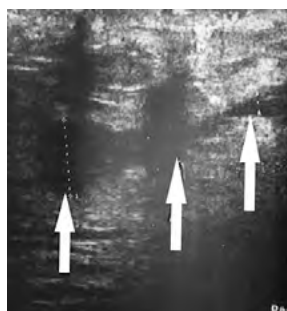


Рис. 1. Ультразвуковая картина передней брюшной стенки живота пациента К. 42 лет на 3-и сутки после лапаротомии. Определяется гипэхогенная зона шириной 12,5 мм в области апоневроза белой линии живота



Рис. 2. Ультразвуковая картина передней брюшной стенки живота того же больного (см. рис. 1) на 5-е сутки после лапаротомии. Гипэхогенная зона в области апоневроза белой линии живота по сравнению с 3-м днём наблюдения уменьшилась до 6 мм

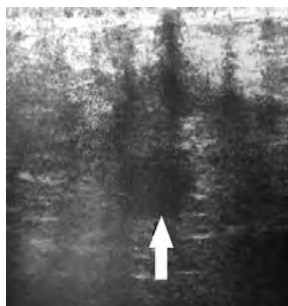


Рис. 3. Ультразвуковая картина передней брюшной стенки живота пациента Б. 52 лет на 3-и сутки после лапаротомии. Гипэхогенная зона в области апоневроза белой линии живота составляет 11,7 мм

Как видно из представленных данных, на 5-й день исследования при IIIa степени тяжести послеоперационных раневых осложнений происходит статистически значимое повышение ширины экзогенности тканей в области раневого дефекта по сравнению с I–II степенью тяжести осложнений. Полученные результаты свидетельствуют о несомненной возможности использования УЗИ для оценки не только репаративных процессов в повреждённых тканях и развития осложнений, но и степени тяжести их течения в послеоперационном периоде. В последующем это позволяло определить

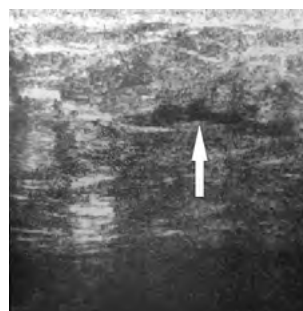


Рис. 4. Ультразвуковая картина передней брюшной стенки живота того же больного (см. рис. 3) на 5-е сутки после лапаротомии. Гипэхогенная зона в области апоневроза белой линии живота уменьшилась до 5,7 мм

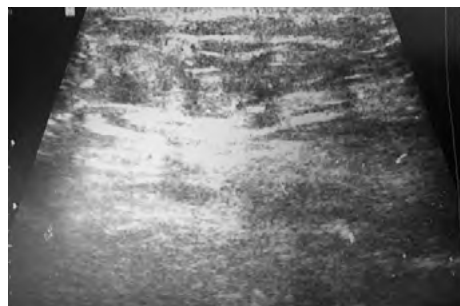


Рис. 5. Ультразвуковая картина передней брюшной стенки живота того же больного (см. рис. 3, 4) на 7-е сутки после лапаротомии. Гипэхогенная зона в области белой линии живота отсутствует. Определяются гиперэхогенные участки

дальнейшую тактику диагностики и терапии отклонений от неосложнённого течения раневого процесса и этим улучшить результаты лечения больных после различных хирургических вмешательств.

Так, при осложнениях I степени (серома, инфильтрат) как во второй, так и в первой группе ревизия раны не требовалась, и они регрессировали самостоятельно на фоне базисной медикаментозной терапии. При осложнениях II степени тяжести (серома, инфильтрат) были увеличены сроки антибактериальной терапии, проводили снятие кожных швов через один. При осложнениях IIIa степени тяжести у 42 пациентов из 58 производили пункции под контролем УЗИ, вскрытие, дренирование, иссечение изменённых тканей без общей анестезии и лечение антисептиками, антибиотиками параллельно со стиханием воспалительных изменений в ране.

Положительная динамика течения раневого процесса, наблюдаемая клинически, подтверждалась и данными УЗИ. Так, в фазе разрешения воспалительного процесса (на 7–8-е сутки после операции) на фоне начатого консервативного и малоинвазивного хирургического лечения ширина гипэхогенной зоны

Таблица 3. Ширина гипоехогенной зоны области послеоперационной раны в зависимости от суток наблюдения в группах пациентов с неосложнённым и осложнённым течением раневого процесса

Сутки после операции	Неосложнённая, мм	Осложнённая, I–II степень, мм	Осложнённая, IIIa степень, мм
3-е	10,5 [9,8; 11,0]	14,2 [#] [13,6; 14,9]	15,5 [#] [15,0; 16,0]
5-е	8,5* [8,0; 9,1]	15,0 [#] [15,0; 15,9]	До пункции 17,0 [#] [16,8; 17,4]
7-е	7,0* [7,0; 8,0]	13,5 [#] [13,0; 14,2]	После пункции 12,5 [#] [12,0; 13,0]

Примечания: * $p < 0,001$ по сравнению с 3-м днём после операции; [#] $p < 0,001$ по сравнению с неосложнённым течением.

патологического процесса в среднем уменьшалась до 12,5 мм.

Обсуждение

УЗИ позволило выявить не только особенности течения раневого процесса послеоперационных ран передней брюшной стенки в фазах воспаления и регенерации у всех наблюдаемых нами больных вне зависимости от способа профилактики, но и степень тяжести осложнений.

На 5-е сутки послеоперационного периода при ширине гипоехогенной зоны менее 16,1 мм послеоперационные раневые осложнения относились к I–II степени тяжести по Clavien–Dindo и не требовали проведения оперативного вмешательства. При ширине гипоехогенной зоны 16,1 мм и более данные осложнения квалифицировались как IIIa степень тяжести и требовали проведения пункции под УЗИ-контролем или открытого оперативного вмешательства.

Исследования свидетельствовали, что нагноения преимущественно (83,7%) располагались в области раны мышечно-апоневротического слоя и в основном локализовались под апоневрозом, а инфильтраты, гематомы и серомы — в подкожной жировой клетчатке (81%).

У исследуемых пациентов на высоте гнойного воспаления проводили с помощью разработанного устройства пункцию жидкостного образования послеоперационной раны под ультразвуковым контролем, опорожнение гнойного очага, хирургическую обработку и лечение антисептиками, антибиотиками параллельно со стиханием воспалительных изменений в ране. Положительная динамика течения раневого процесса, наблюдаемая клинически, подтверждалась данными УЗИ.

Вывод

Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования ультразвукового метода исследования не только для оценки

репаративных процессов в повреждённых тканях и развития осложнений, но и для определения степени тяжести их течения в послеоперационном периоде с дальнейшим планированием хирургической тактики.

Участие авторов. С.В.Д. — руководство работой; А.Г.И. — проведение оперативных вмешательств у пациентов, анализ результатов лечения и ведения пациентов в послеоперационном периоде; С.Г.И. — проведение оперативных вмешательств у пациентов, анализ результатов лечения и ультразвуковых исследований; А.Е.Л. — анализ раневых осложнений в послеоперационном периоде при ультразвуковом исследовании; Д.Е.В. — проведение оперативных вмешательств; Е.Е.Л. — оперативные вмешательства, структурирование и анализ раневых послеоперационных осложнений; О.С.К. — проведение ультразвукового исследования; М.Д.Р. — проведение статистического анализа; Т.В.В. — сбор и анализ результатов исследования; А.О.Ф. — проведение статистического анализа исследования.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоконев В.И., Пономарёва Ю.В., Пушкин С.Ю., Мелентьева О.Н., Гуляев М.Г. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки. *Новости хирургии*. 2014;22(6):665–670. [Belokonev VI, Ponomareva YuV, Pushkin SYu, Melentjeva ON, Gulyaev MG. Potential predictors and morphological aspects of seroma development after plastic surgery of the anterior abdominal wall hernia. *Novosti khirurgii*. 2014;22(6):665–670. (In Russ.)] EDN: TDPTSF.

2. Шарафисламов И.Ф., Ключкин И.В., Ключкина Ю.А., Михайлова О.Н., Бадретдинова А.Р. Спонтанная гематома передней брюшной стенки в клинике неотложной хирургии. Сонографические аспекты.

Вестник современной клинической медицины. 2018;11(5):149–153. [Sharafislamov IF, Klyushkin IV, Klyushkina JuA, Mikhaylova ON, Badretdinova AR. Spontaneous hematoma of the anterior abdominal wall in emergency surgery clinic. Sonographic aspects. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2018;11(5):149–153. (In Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(5).149-153.

3. Белоконев В.И., Пономарёва Ю.В., Пушкин С.Ю., Ковалёва З.В., Губский М.В., Терёхин А.А. Передняя протезирующая герниопластика комбинированным способом при больших и гигантских вентральных грыжах. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018;(5):45–50. [Belokonev VI, Ponomareva YuV, Pushkin SYu, Kovaleva ZV, Gubsky MV, Terekhin AA. Prospects of combined anterior prosthetic hernia repair in treatment of large and giant ventral hernias. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2018;(5):45–50. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia2018545-50.

4. Измайлов С.Г., Бодров А.А., Лазарев В.М., Трифонов Р.В. Ультразвуковой метод контроля за течением раневого процесса в передней брюшной стенке. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2002;(6):41–45. [Izmaylov SG, Bodrov AA, Lazarev VM, Trifonov RV. Ultrasonic method of monitoring the course of the wound process in the anterior abdominal wall. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2002;(6):41–45. (In Russ.)]

5. Власов А.В. Прогнозирование вероятности развития сером при эндопротезировании вентральных грыж. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;(2):11. [Vlasov AV. The prediction of the probability of seroma development in case of endoprosthesis replacement of ventral hernias. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2013;(2):11. (In Russ.)]

6. Диомидова В.Н., Валеева О.В., Воропаева Л.А., Конькова М.В. Малоинвазивные технологии под ультразвуковым контролем в современной хирургической практике. *Здравоохранение Чувашии.* 2012;(4):40–45. [Diomidova VN, Valeeva OV, Voropaeva LA, Kon'kova MV. Catheter technologies with ultrasound monitoring in modern surgery. *Healthcare of Chuvashia.* 2012;(4):40–45. (In Russ.)] EDN: PXFTON.

7. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Решетников Е.А., Березенко М.Н. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Часть 2. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2015;(10):4–8. [Zatevakhin II, Pasechnik IN, Gubaydullin RR, Reshetnikov EA, Berenzenko MN. Accelerated postoperative rehabilitation: multidisciplinary issue. Part 2. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2015;(10):4–8. (In Russ.)] EDN: VKGSRH.

8. Доброквашин С.В., Измайлов А.Г., Волков Д.Е., Пыров В.А., Закиров Р.Ф. Клинико-инструментальный контроль за течением раневого процесса при острых заболеваниях органов брюшной полости. *Практическая медицина.* 2014;(5):38–41. [Dobrokvashin SV, Izmaylov AG, Volkov DE, Pyrkov VA, Zakirov RF. Clinical and instrumental control over the course of the wound process in acute diseases of the abdominal organs. *Prakticheskaya meditsina.* 2014;(5):38–41. (In Russ.)] EDN: SQKHNB.

9. Имангазипов С.Б., Каирханов Е.К., Казангапов Р.С. Послеоперационные вентральные грыжи. Хирургическое лечение и профилактика раневых осложнений. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение.* 2019;21(1):29–41. [Imangazipov SB, Kaikhanov EK, Kazangapov RS. Postoperative ventral hernia. Surgery and prevention of wound complications. Literature review. *Nauka i zdavookhranenie.* 2019;21(1):29–41. (In Russ.)] EDN: VWAECU.

10. Ларичев А.Б., Чистяков А.Л., Клочихин А.Л. Заживление послеоперационной раны при использовании локального лоскута в хирургии новообразований кожи головы и шеи. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* 2015;(1):46–55. [Larichev AB, Chistyakov AL, Klochikhin AL. Healing of the postoperative wound using a local flap in surgery of tumors of the skin of the head and neck. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina.* 2015;(1):46–55. (In Russ.)] EDN: TVSTRF.

11. Логинов В.И., Паршиков В.В., Насимов Р.Р. Современные механические способы интраоперационной профилактики инфекций в области хирургического вмешательства. *Новости хирургии.* 2015;23(5):559–565. [Loginov VI, Parshikov VV, Nasimov RR. Current mechanical methods of intraoperative prevention of surgical site infections. *Novosti khirurgii.* 2015;23(5):559–565. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2015.4.559.

12. Малков И.С., Филиппов В.А., Шаймарданов Р.Ш., Коробков В.Н., Губаев Р.Ф., Эрху Э.Э. Опыт выполнения задней сепарационной пластики при гигантских послеоперационных вентральных грыжах. *Казанский медицинский журнал.* 2017;(4):636–640. [Malkov IS, Filippov VA, Shaymardanov RSh, Korobkov VN, Gubaev RF, Erhu EE. Experience in performing posterior separation plasty in giant postoperative ventral hernias. *Kazan Medical Journal.* 2017;(4):636–640. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2017-636.

13. Паршиков В.В., Логинов В.И., Бабуринов А.Б., Касимов Р.Р. Полувековой путь развития профилактики инфекционных осложнений в послеоперационных ранах (обзор литературы). *Медицинский вестник Башкортостана.* 2017;12(1):82–93. [Parshikov VV, Loginov VI, Baburin AB, Kasimov RR. 50-year's path of development of postoperative wound infectious complications prophylaxis. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2017;12(1):82–93. (In Russ.)] EDN: YFUHPD.

14. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Аскеров Э.М., Сергеев Н.А., Армасов А.Р., Исаев Ю.А. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства. *Казанский медицинский журнал.* 2020;101(2):243–248. [Sergeev AN, Morozov AM, Askerov EM, Sergeev NA, Armasov AR, Isaev YuA. Methods of local antimicrobial prophylaxis of surgical site infection. *Kazan Medical Journal.* 2020;101(2):243–248. (In Russ.)]

15. Харитонов С.В., Зинякова М.В. Эхоэмиотика неосложнённого процесса после пластики пахового канала различными видами синтетических имплантов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012;(12):27–33. [Kharitonov SV, Zinyakova MV. The ultrasound semiotics of uncomplicated wound healing after inguinal mesh plastics. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2012;(12):27–33. (In Russ.)] EDN: PJNBPL.

16. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

17. Паршиков В.В. Воспалительные осложнения протезирующей пластики брюшной стенки: диагностика, лечение и профилактика (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2019;11(3):158–178. [Parshikov VV. Inflammatory complications of the abdominal wall prosthetic repair: diagnostics, treatment, and prevention (review). *Modern technologies in medicine.* 2019;11(3):158–178.] DOI: 10.17691/stm2019.11.3.19.

Сведения об авторах

Измайлов Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, доц., каф. общей хирургии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; izmailov_alex@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9559-550X>
Доброквашин Сергей Васильевич, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. общей хирургии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; gsurgery1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-9816>

Измайлов Сергей Геннадьевич, докт. мед. наук, проф., проф.-консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Россия; izi28082009@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>

Леонтьев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, доц., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Россия; leontjeff@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6510-3391>

Волков Дмитрий Евгеньевич, канд. мед. наук, доц., каф. общей хирургии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; gsurgery1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7253-3370>

Лукоянычев Егор Евгеньевич, канд. мед. наук, доц., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Россия; egor-lukoyanychev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>

Колчина Оксана Степановна, врач-хирург, хирургическое отделение, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №7 им. Е.Л. Берёзова», г. Нижний Новгород, Россия; kolchinaoksana190493@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9448-8590>

Романов Михаил Дмитриевич, докт. мед. наук, проф., каф. госпитальной хирургии с курсами травматологии и ортопедии, глазных болезней, ФГБОУ НИ Мордовский ГУ им. Н.П. Огарёва, медицинский институт, г. Саранск, Россия; MDRomanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-1242>

Вадяева Татьяна Викторовна, ординатор, каф. амбулаторно-поликлинической терапии, ФГБОУ НИ Мордовский ГУ им. Н.П. Огарёва, медицинский институт, г. Саранск, Россия; vadyaeva2011@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7959-0036>

Фирсова Анна Олеговна, студент, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия; Hanna.shon@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2026-7269>

Author details

Alexander G. Izmailov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of General Surgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; izmailov_alex@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9559-550X>

Sergey V. Dobrokvashin, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. General Surgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; gsurgery1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-9816>

Sergey G. Izmailov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia; izi28082009@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7998-9277>

Andrey E. Leontiev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia; leontjeff@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6510-3391>

Dmitry E. Volkov, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of General Surgery, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; gsurgery1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7253-3370>

Egor E. Lukoyanychev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia; egor-lukoyanychev@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6392-2692>

Oksana S. Kolchina, M.D., City Clinical Hospital No. 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia; kolchinaoksana190493@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9448-8590>

Mikhail D. Romanov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Hospital Surgery with courses in Traumatology and Orthopedics, Eye Diseases, Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Medical Institute, Saransk, Russia; MDRomanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7348-1242>

Tatiana V. Vadyaeva, M.D., Clin. Resident, Depart. of outpatient Therapy, Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Medical Institute, Saransk, Russia; vadyaeva2011@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7959-0036>

Anna O. Firsova, Stud., Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Hanna.shon@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2026-7269>

Опыт одновременного применения однофотонной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии у онкологических пациентов с фиброзной дисплазией

Н.А. Максимова¹, М.А. Арзамасцева¹, Е.И. Агаркова^{1*}, М.Г. Ильченко¹,
М.А. Енгибарян¹, О.В. Пандова^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Россия;

²Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Цель — представить результаты применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с рентгеновской компьютерной томографией, в процессе диагностики остеодеструктивных изменений у онкологических больных с редкой сопутствующей патологией — фиброзной дисплазией. В консультативно-диагностическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России г. Ростова-на-Дону в 2021 г. проходили обследование 2 пациента с фиброзной дисплазией костей черепа и синхронными онкологическими заболеваниями. Пациентам был выполнен комплекс диагностических исследований: спиральная рентгеновская компьютерная томография головы, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с рентгеновской компьютерной томографией, костей скелета, пункционная биопсия под ультразвуковым контролем. В приведённых клинических наблюдениях наглядно показаны примеры поэтапного диагностического онкологического поиска у больных с отсутствием патогномичных клинических проявлений и множественным характером поражения костей черепа. Повышению диагностической информативности при дифференциальной диагностике фиброзной дисплазии костей скелета и костных метастазов способствует проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с рентгеновской компьютерной томографией. Комплекс этих двух гибридных технологий предоставляет возможность одномоментно определить объём и локализацию очагов поражения, своевременно провести дифференциальную диагностику и, в свою очередь, максимально оптимизировать обследование и тактику ведения больных данной категории.

Ключевые слова: фиброзная дисплазия, остеосцинтиграфия, однофотонная эмиссионная томография, кистозная остеодистрофия, фиброзный остит.

Для цитирования: Максимова Н.А., Арзамасцева М.А., Агаркова Е.И., Ильченко М.Г., Енгибарян М.А., Пандова О.В. Опыт одновременного применения однофотонной эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии у онкологических пациентов с фиброзной дисплазией. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):688–695. DOI: 10.17816/KMJ2022-688.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-688

Experience of simultaneous use of single-photon emission and X-ray computed tomography in cancer patients with fibrous dysplasia

N.A. Maksimova¹, M.A. Arzamastseva¹, E.I. Agarkova^{1*}, M.G. Ilchenko¹, M.A. Yengibaryan¹, O.V. Pandova^{1,2}

¹National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

*Для переписки: agarkovaei82@mail.ru

Поступила 02.11.2021; принята в печать 27.12.2021;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: agarkovaei82@mail.ru

Submitted 02.11.2021; accepted 27.12.2021;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

Abstract

Aim — to present the results of using single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography in the process of diagnosing osteodestructive changes in cancer patients with a rare comorbidity — fibrous dysplasia. In the consultative and diagnostic department of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, in 2021, 2 patients with fibrous dysplasia of the skull bones and synchronous oncological diseases were examined. The patients underwent a complex of diagnostic tests: spiral X-ray computed tomography of the head, chest, abdominal cavity and small pelvis, bone scintigraphy, single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography of the skeleton bones, and puncture biopsy under ultrasound control. The described clinical observations clearly demonstrate examples of a phased diagnostic oncological search in patients without pathognomonic clinical manifestations and with multiple lesions of the skull bones. An increase in diagnostic information content in the differential diagnosis of fibrous dysplasia of the skeleton bones and bone metastases is facilitated by single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography. The combination of these two hybrid technologies provides an opportunity to simultaneous determination of the volume and localization of lesions, timely conduction of differential diagnostics and, in turn, maximum optimization of the examination and management of patients in this category.

Keywords: fibrous dysplasia, osteoscintigraphy, single-photon emission tomography, cystic osteodystrophy, fibrous osteitis.

For citation: Maksimova NA, Arzamastseva MA, Agarkova EI, Ilchenko MG, Yengibaryan MA, Pandova OV. Experience of simultaneous use of single-photon emission and X-ray computed tomography in cancer patients with fibrous dysplasia. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):688–695. DOI: 10.17816/KMJ2022-688.

Введение

Фиброзная дисплазия (ФД) имеет синонимы — фиброзный остит, кистозная остеодистрофия, деформирующая остеодистрофия — и представляет собой опухолевидное поражение костной ткани [1]. При ФД возникает аномалия развития остеобластической мезенхимы, при которой она преобразуется в волокнистую соединительную ткань, теряя способность трансформироваться в костную и хрящевую ткани [2]. ФД как самостоятельную нозологическую форму выделил в 1938 г. Лихтенштейн. В 1927 г. В.Р. Брайцев первым высказался за диспластическую природу данного заболевания как проявления врождённой аномалии развития остеобластической мезенхимы, поэтому вполне оправдано название ФД «болезнь Лихтенштейна–Брайцева» [3].

Выделяют три гистологические формы ФД. Основная форма ФД характеризуется разрастанием клеточно-волокнистой ткани, на фоне которой фиксируются разбросанные костные образования в виде немногочисленных балочек. При пролиферирующей форме ФД характерно плотное расположение клеток на отдельных участках вместе с зонами костных балочек. При остеокластической форме ФД происходит формирование узелков из большого количества остеокластов [4].

ФД по локализации подразделяют на монооссальную форму, встречающуюся в 70–85% случаев, мономелическую, при которой поражены соседние кости одной конечности, тазо-

вого или плечевого пояса, и полиоссальную форму, составляющую около 15–20% случаев [5]. По степени поражения костной ткани ФД разделяют на активную и стабилизировавшуюся формы. По характеру поражения костной ткани выделяют очаговое, диффузное и смешанное поражение [6].

ФД составляет от 2 до 18% опухолеподобных образований костей скелета и чаще всего встречается в детском возрасте [7]. От 20 до 40% ФД приходится на поражение костей челюстно-лицевого скелета. Чаще всего ФД диагностируется в возрасте 6–15 лет, когда происходят смена и рост зубов, рост лицевого скелета. В структуре заболевания преобладает женский пол [8].

Чаще всего пациенты с черепно-лицевой локализацией ФД имеют монооссальную форму поражения, что создаёт наибольшие диагностические трудности. При полиоссальной форме ФД (множественном поражении костей) 50% случаев приходится на кости черепа. В большинстве случаев в процесс вовлекаются клиновидная, решетчатая, лобная, верхнечелюстная кости черепа [9]. При полиоссальной форме ФД характерно проявление различной степени деформации и асимметрии костей черепа, как правило, первоначально лицевой части с формированием болезненного уплотнения мягких тканей в поражённой области. Кожа в области припухлости истончена, обычного цвета. Описанные изменения развиваются довольно медленно, в течение длительного периода формирования костей скелета [7].

Дифференциальная диагностика ФД челюстно-лицевого скелета и других патологических состояний ЛОР-органов¹ нередко затруднительна, поскольку одним из ранних проявлений этого состояния могут быть местные воспалительные процессы (воспалительные инфильтраты мягких тканей, отиты, синуситы) [10].

ФД обладает способностью к быстрому деструктивному росту, сдавлению и нарушению функций соседних органов, поэтому она ближе к злокачественным опухолям по клиническому течению, однако по своей морфологической структуре ФД — доброкачественное заболевание [11]. Вероятность злокачественного перерождения ФД составляет менее 1%. При малигнизации ФД переходит в агрессивные формы, например остеогенную саркому (70% случаев), фибросаркому (19% случаев), хондросаркому (8% случаев) и злокачественную фиброзную гистиоцитому (3% случаев) [12].

Частота диагностических ошибок при ФД костей скелета достаточно велика, поскольку клиника отдельных локализаций этого заболевания изучена мало. Затрудняют диагностику разнообразная клиническая картина, длительный период формирования клинических симптомов различных форм поражения, низкая частота данной патологии [7]. ФД костей скелета отличается разнообразием рентгенологической картины. Рентгенологически при диффузных формах ФД определяются участки уплотнения и разрежения в костной ткани, формируется так называемая картина «матового стекла». Происходят увеличение в объёме и деформация костной ткани, истончение кортикального слоя. При очаговых формах ФД в поражённой кости возникают отграниченные участки просветления овальной или округлой формы с ячеистой структурой [13].

Для диагностики костной патологии возможно применение позитронно-эмиссионной томографии, остеосцинтиграфии, при которых отмечают гиперфиксацию радиофармпрепарата (РФП) в поражённых костях, а также трёхмерной рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), которая позволяет определить анатомическую локализацию процесса и распространённость поражения [14]. Одной из современных технологий радиоизотопной диагностики служит однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с РКТ (ОФЭКТ/КТ), которая даёт возможность одновременного проведения компьютерного томографического и сцинтиграфического ис-

следования [15, 16]. Применение современных методов лучевой диагностики при ФД костей скелета упрощает распознавание данной патологии [17].

Цель

Цель исследования — представить результаты применения ОФЭКТ/КТ в процессе диагностики остеодеструктивных изменений у онкологических больных с редкой сопутствующей патологией — ФД.

Материал и методы исследования

В консультативно-диагностическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии» Минздрава России г. Ростова-на-Дону в 2021 г. проходили обследование 2 пациента с ФД костей черепа и синхронными онкологическими заболеваниями. В наш центр пациенты обратились самостоятельно. Был выполнен комплекс диагностических исследований: спиральная РКТ (СРКТ) головы, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, сцинтиграфия костей скелета, ОФЭКТ/КТ костей скелета, пункционная биопсия мягких тканей под ультразвуковым контролем. По результатам обследования выставлен окончательный диагноз, и больным проведено хирургическое лечение.

Среди обследованных пациентов были мужчина 63 лет с верифицированным злокачественным новообразованием лёгкого и женщина 68 лет с верифицированным злокачественным новообразованием почки.

Для исключения метастатического поражения костей скелета больным были проведены радионуклидные исследования костей скелета с использованием РФП на основе пирфотеха, меченого технецием^{99m}. На первом этапе диагностики проводили планарное сканирование костей скелета, затем вторым этапом выполняли ОФЭКТ/КТ.

Технология обследования ОФЭКТ/КТ:

- 1) планарная остеосцинтиграфия;
- 2) объёмная эмиссионная радиоизотопная томография областей исследования, соответствующих выявленным при остеосцинтиграфии очагам;
- 3) СРКТ областей исследования, соответствующих выявленным при остеосцинтиграфии очагам;
- 4) совмещение полученных ОФЭКТ/КТ-изображений;
- 5) построение трёхмерных изображений;
- 6) компьютерная обработка полученных изображений на рабочей станции, аналитиче-

¹ ЛОР — имеющий отношение к оториноларингологии.

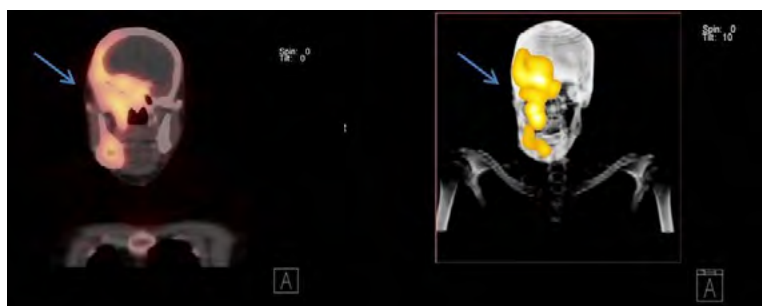


Рис. 1. Пациент Р. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с рентгеновской компьютерной томографией, костей черепа

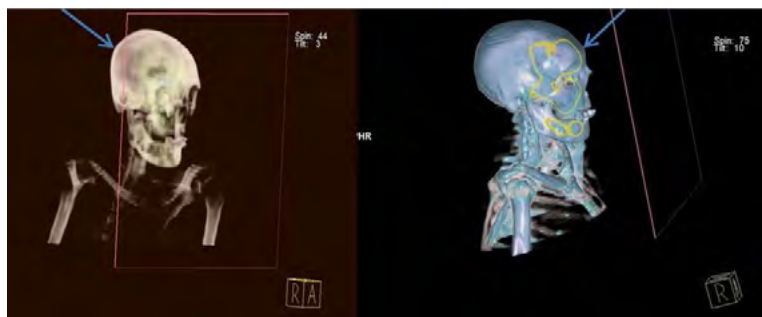


Рис. 2. Пациент Р. Трёхмерная компьютерная томография костей черепа

ская оценка, интерпретация и формулировка диагностического заключения.

Для проведения радиоизотопных исследований был применён комплекс ОФЭКТ/КТ Symbia T16 (Siemens). Это комплекс, одновременно объединяющий технологию ОФЭКТ и СРКТ.

Клинические примеры

Случай №1. Больной Р. 63 лет обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России г. Ростова-на-Дону с жалобами на наличие новообразования правой половины лица. Из анамнеза: с 12 лет ФД костей лицевого скелета справа.

Объективно при осмотре. Лицо асимметрично за счёт деформации лицевого скелета справа, нижняя челюсть раздута, лобная кость деформирована. В мягких тканях правой щеки определяется воспалительный инфильтрат размерами до 2,0 см, с изъязвлением в центре.

В плане обследования было назначено выполнение пункционной биопсии инфильтрата мягких тканей правой щеки под ультразвуковым контролем, СРКТ головы, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ костей скелета.

При СРКТ головы, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза обнаружено периферическое с централизацией опухолевое образование верхней доли правого лёгкого на границе S1/S3 размерами 1,7×1,0×1,5 см с тяжистыми контурами с поражением сегментарных бронхов. Множественные очаги деструкции

костей черепа справа, выраженного вздутия тела нижней челюсти справа с признаками инфильтрации в области правой щеки.

Результат цитологического исследования пункционного биоптата мягких тканей правой щеки: материал представлен фибропластическими элементами, эндотелием сосудов, элементами воспаления (нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, липофаги), тканевыми тяжами. Клеток с признаками злокачественности не обнаружено.

На планарных остеосцинтиграммах определялись множественные участки патологической гиперфиксации РФП до 80% сливного характера в проекции правой половины костей черепа, что однозначно не исключало наличие метастатического поражения костей черепа. Патологического накопления РФП в других отделах костей скелета выявлено не было.

На ОФЭКТ-изображениях участки гиперфиксации РФП в проекции правой половины костей черепа совпадали с зонами литической деструкции при КТ, имели крупно- и мелкоячеистую, трабекулярную структуру с чёткими склеротическими контурами, с отсутствием достоверной визуализации кортикальной кости в данных отделах, выраженного «вздутия» тела нижней челюсти справа, с наличием в данной области участков компактного уплотнения костной ткани (рис. 1, 2). Патологического накопления РФП в других отделах костей скелета выявлено не было.

По решению консилиума врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России г. Рос-



Рис. 3. Пациентка М. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с рентгеновской компьютерной томографией, костей черепа

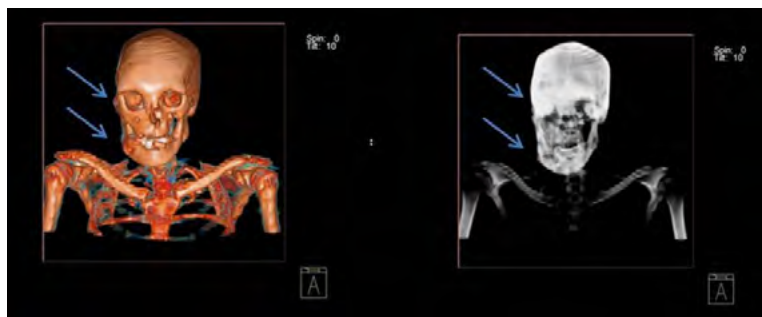


Рис. 4. Пациентка М. Трёхмерная компьютерная томография костей черепа

това-на-Дону был выставлен диагноз: «Злокачественное новообразование правого лёгкого. Синхронная дисплазия костей черепа». Рекомендовано хирургическое лечение в объёме расширенной верхней лобэктомии справа, что и было выполнено.

Результат послеоперационного гистологического исследования: в ткани лёгкого немелкоклеточная карцинома с инвазией в висцеральную плевру и стенку крупного бронха, периневральной и лимфоваскулярной инвазией, с выраженной лимфоидной инфильтрацией, кровоизлияниями.

Выставлен *заключительный диагноз:* «Периферический рак верхней доли правого лёгкого, pT2aN2M0, стадия IIIA. Состояние после расширенной верхней лобэктомии справа, клиническая группа 2. Сопутствующие заболевания: ФД лицевого скелета справа, воспалительный инфильтрат мягких тканей правой щеки». Рекомендованы наблюдение у онколога по месту жительства и проведение динамической комплексной диагностики по поводу ФД 1 раз в год.

Случай №2. Больная М. 68 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России г. Ростова-на-Дону с жалобами на боли в пояснице, больше справа, и в правой половине лица.

Объективно при осмотре: лицо асимметрично, правый глаз отеснён вправо и кнаружи, деформация лба, верхнечелюстной пазухи.

В плане обследования было назначено выполнение СРКТ головы, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ костей скелета.

При СРКТ головы, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза было выявлено объёмное новообразование правой почки, а также множественные очаги деструкции костей свода черепа, основания черепа, лицевого скелета. На планарных остеосцинтиграммах определялись множественные участки патологической гиперфиксации РФП до 70% сливного характера в проекции костей черепа, что однозначно не исключало наличия метастатического поражения костей черепа. Патологического накопления РФП в других отделах костей скелета выявлено не было.

На ОФЭКТ-изображениях участки гиперфиксации РФП в проекции костей черепа совпадали с зонами литической деструкции при КТ и имели крупно- и мелкоочаговую, трабекулярную структуру с чёткими склеротическими контурами, с визуализацией значительного истончения наружной и внутренней кортикальных пластинок (рис. 3, 4). Патологического накопления РФП в других отделах костей скелета выявлено не было.

По решению консилиума врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России г. Ростова-на-Дону был выставлен диагноз: «Злокачественное новообразование правой почки. Синхронная дисплазия костей черепа». Рекомендовано хирургическое лечение в объёме лапароскопической резекции правой почки, что и было выполнено.

Результат послеоперационного гистологического исследования: почечно-клеточная светлоклеточная карцинома с инвазией в фи-

бронную капсулу почки, без признаков прорастания.

Выставлен *заключительный диагноз*: «Злокачественное новообразование правой почки T1aN0M0, стадия I, состояние после хирургического лечения, клиническая группа 3. Сопутствующие заболевания: ФД костей черепа». Рекомендованы наблюдение у онколога по месту жительства и проведение динамической комплексной диагностики по поводу ФД 1 раз в год.

Результаты и обсуждение

В приведённых клинических наблюдениях наглядно показаны примеры поэтапного диагностического онкологического поиска у больных с отсутствием патогномичных клинических проявлений и множественным характером поражения костей черепа.

Мы сочли целесообразным представить эти редкие клинические наблюдения, так как в клинической практике моносомальная форма ФД у взрослых бывает относительно редким и малоизвестным заболеванием. Представленные клинические примеры наглядно демонстрируют возможности применения ОФЭКТ/КТ в дифференциальной диагностике ФД и костных метастазов у онкологических больных.

Аналогичных клинических случаев сочетания ФД и онкологических заболеваний в архиве наших радиоизотопных исследований костей скелета не обнаружено.

Следует отметить, что данные случаи ФД в сочетании с онкологическими заболеваниями были выявлены у пациентов с интервалом 1 день, так называемый закон парных случаев (феномен Баадера–Майнхоф). Обычно это объясняют законом селективного внимания и склонностью подтвердить свою точку зрения (confirmation bias). Но существует и математическая формула $P(n,d)=1-e^{-n^2/2d}$, подтверждающая совпадение редких диагнозов. Выяснилось, что если существует хоть малейшая корреляция между частотами случайных событий, то это резко увеличивает вероятность парных событий [18].

В приведённых клинических наблюдениях показаны характеристики совмещённых ОФЭКТ/КТ изображений редкой нозологической формы — ФД с обширным поражением костей черепа, что является бесценным опытом в приобретении багажа знаний врачей-радиологов и рентгенологов.

ФД костей скелета характеризуется большим разнообразием клинико-рентгенологических симптомов, на разных этапах диагностики может иметь сходство со многими видами

костной патологии. В таких случаях дифференциальная диагностика опирается на анамнестические, клинические данные, результаты лучевых методов исследования, а при необходимости и на результаты морфологического исследования.

В ходе наших радиоизотопных исследований при использовании ОФЭКТ/КТ выполнили планарную сцинтиграфию костей скелета, объёмную динамическую реконструкцию интересующих очагов поражения, СРКТ и получили совмещённые изображения костей черепа, что позволило определить распространённость и локализацию процесса, отвергнуть метастатическое поражение костей скелета и минимизировать время обследования пациентов.

Выводы

1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещённая с рентгеновской компьютерной томографией, служит высокоинформативным и эффективным методом при комплексной радиоизотопно-рентгенологической диагностике фиброзной дисплазии костей скелета.

2. Объединение этих двух гибридных технологий позволяет одномоментно определить объём и локализацию очагов поражения, провести дифференциальную диагностику с метастатическим поражением костей скелета и, тем самым, максимально оптимизировать обследование онкологических пациентов.

Участие авторов. Н.А.М. — концепция и дизайн работы, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации, редактирование; М.А.А. — сбор информации, редактирование, критический пересмотр содержания; Е.И.А. — сбор материала по опухолям, составление списка литературы, выполнение исследования; М.Г.И. — подготовка иллюстраций, выполнение исследования; М.А.Е. — критический пересмотр содержания; О.В.П. — редактирование статьи, интерпретация результатов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fritzsche H, Schaser K-D, Hofbauer C. Benigne Tumoren und tumorähnliche Läsionen des Knochens. *Der Orthopäde*. 2017;46:484–497. DOI: 10.1007/s00132-017-3429-z.
2. Добротин В.Е. Синдром Олбрайта как форма фиброзной дисплазии. *РМЖ*. 2015;(23):1422–1424. [Dobrotin VE. Albright's syndrome as a form of fibrous dysplasia]

sia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;(23):1422–1424. (In Russ.)]

3. Воронович И.Р., Пашкевич Л.А. Фиброзная дисплазия рёбер. *Медицинские новости*. 2014;(7):61–64. [Voronovich IR, Pashkevich LA. Fibrous dysplasia of ribs. *Meditsinskie novosti*. 2014;(7):61–64. (In Russ.)]

4. Chen YR, Wong FH, Hsueh C, Lo LJ. Computed tomography characteristics of non-syndromic craniofacial fibrous dysplasia. *Chang Gung Med J*. 2002;25(1):1–8. PMID: 11926581.

5. Кугушев А.Ю., Лопатин А.В. Современные подходы к диагностике и лечению фиброзной дисплазии черепно-лицевой области. *Детская хирургия*. 2017;21(2):93–98. [Kugushev AY, Lopatin AV. Modern approaches to diagnostics and treatment of craniofacial fibrous dysplasia. *Detskaya khirurgiya*. 2017;21(2):93–98. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-2-93-98.

6. Singh G, Rock P. Fibrous dysplasia. Reference article, Radiopaedia.org. Last revised by Patrick J Rock on 22 May 2021. <https://radiopaedia.org/articles/fibrous-dysplasia> (access date: 01.10.2021).

7. Свиридов Е.Г., Кадыкова А.И., Редько Н., Дробышев А.Ю., Деев Р.В. Генетическая гетерогенность опухолеподобных поражений костей челюстно-лицевой области. *Гены и клетки*. 2019;14(1):49–54. [Sviridov EG, Kadykova AI, Redko N, Drobyshev AY, Deev RV. Genetic heterogeneity of tumour-like lesions of bones in maxillofacial area. *Genes & cells*. 2019;14(1):49–54. (In Russ.)] DOI: 10.23868/201903006.

8. Gupta D, Garg P, Mittal A. Computed tomography in craniofacial fibrous dysplasia: A case series with review of literature and classification update. *Open Dent J*. 2017;11:384–403. DOI: 10.2174/1874210601711010384.

9. Lee J, FitzGibbon E, Chen Y, Kim HJ, Lustig LR, Akintoye SO, Collins MT, Kaban LB. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;S2:7. DOI: 10.1186/1750-1172-7-S1-S2.

10. *Оториноларингология*. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 960 с. [Otolaryngology. National guidelines. V.T. Palchun, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 960 p. (In Russ.)]

11. Zhang L, He Q, Li W, Zhang R. The value of 99mTc-methylene diphosphonate single photon emission computed tomography/computed tomography in diagnosis of fibrous dysplasia. *BMC Med Imaging*. 2017;17(1):46. DOI: 10.1186/s12880-017-0218-4.

12. Hatano H, Morita T, Ariizumi T, Kawashima H, Ogose A. Malignant transformation of fibrous dysplasia: A case report. *Oncol Lett*. 2014;8(1):384–386. DOI: 10.3892/ol.2014.2082.

13. Терехова Т.Н., Кушнер А.Н., Кармалькова Е.А. *Хирургическая стоматология детского возраста*. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2009. 100 с. [Terekhova TN, Kushner AN, Karmalkova EA. *Khirurgicheskaya stomatologiya detskogo vozrasta*. Uchebno-metodicheskoe posobie. (Pediatric surgical dentistry. Study guide.) Minsk: BGMU; 2009. 100 p. (In Russ.)]

14. Максимова Н.А., Арзамасцева М.А., Агаркова Е.И., Енгибарян М.А. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещённой с рентгеновской томографией, в диагностике объёмных образований шеи. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):330–336. [Maksimova NA, Arzamastseva MA, Agarkova EI, Engibaryan MA. Capabilities of single-photon emission computed tomography combined with computed tomography in diagnosis of neck masses. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):330–336. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018-330.

15. Тимофеева Л.А., Алёшина Т.Н. Значение ОФЭКТ/КТ в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы. *Международный медицинский журнал*. 2016;4(10):34–37. [Timofeeva LA, Aleshina TN. The significance of SPECT-CT for differential diagnosis of palpable abnormalities in thyroid body. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2016;4(10):34–37. (In Russ.)]

16. Al-Bulushi NK, Abouzied ME. Comparison of 18F-FDG PET scan and Tc-99m-MDP bone scintigraphy in detecting bone metastasis in head and neck tumors. *Nucl Med Commun*. 2016;37(6):583–588. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000479.

17. Кит О.И., Дурицкий М.Н., Шелякина Т.В., Максимова Н.А., Легостаев В.М. Современные пути оптимизации организационных форм профилактики злокачественных новообразований. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(4):293. [Kit OI, Duritskiy MN, Shelyakina TV, Maksimova NA, Legostaev VM. Modern ways of optimization of organizational forms of malignant neoplasm prevention. *Modern problems of science and education*. 2015;(4):293. (In Russ.)]

18. Diaconis P, Holmes S, Montgomery R. Dynamical bias in the coin toss. *SIAM Rev*. 2007;49(2):211–235. DOI: 10.1137/S0036144504446436.

Сведения об авторах

Максимова Наталья Александровна, докт. мед. наук, проф., зав. радиоизотопной лабораторией с группой УЗИ-диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону, Россия; maximovanataly@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0400-0302>

Арзамасцева Марина Анатольевна, канд. мед. наук, врач-радиолог радиоизотопной лаборатории с группой УЗИ диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону, Россия; marinaar264@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1926-3463>

Агаркова Елена Игоревна, канд. мед. наук, врач-радиолог радиоизотопной лаборатории с группой УЗИ диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону, Россия; agarkovaei82@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9243-1665>

Ильченко Мария Геннадьевна, канд. мед. наук, врач-радиолог радиоизотопной лаборатории с группой УЗИ диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства

здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону, Россия; maria_ilchenko80@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9126-0646>

Енгибарян Марина Александровна, докт. мед. наук, зав. отд. опухолей головы и шеи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону, Россия; mar457@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

Пандова Ольга Витальевна, канд. мед. наук, врач-невролог, отд. нейроонкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; асс., каф. онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Ростов-на-Дону, Россия; opandova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2218-9345>

Author details

Natalia A. Maksimova, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head, Radioisotope Laboratory with Ultrasonic Diagnostics Group, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; maximovanataly@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0400-0302>

Marina A. Arzamastseva, M.D., Cand. Sci. (Med.), radiologist, Radioisotope Laboratory with Ultrasonic Diagnostics Group, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; marinaarz64@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1926-3463>

Elena I. Agarkova, M.D., Cand. Sci. (Med.), radiologist, Radioisotope Laboratory with Ultrasonic Diagnostics Group, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; agarkovaei82@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9243-1665>

Maria G. Ilchenko, M.D., Cand. Sci. (Med.), radiologist, Radioisotope Laboratory with Ultrasonic Diagnostics Group, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; maria_ilchenko80@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9126-0646>

Marina A. Engibaryan, M.D., D. Sci. (Med.), Head, Depart. of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia; mar457@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7293-2358>

Olga V. Pandova, M.D., Cand. Sci. (Med.), neurologist, Depart. of Neurooncology, National Medical Research Centre for Oncology; Assistant, Depart. of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; opandova@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2218-9345>

Функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки после хирургического лечения геморроя 4-й стадии ультразвуковым скальпелем

О.Ю. Фоменко*, С.А. Фролов, В.Н. Кашников, А.М. Кузьминов,
В.А. Козлов, С.В. Белоусова, И.А. Мухин, М.А. Некрасов

Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии
им. А.Н. Рыжих, г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. Несмотря на совершенствование хирургической техники лечения хронического геморроя, проблема недержания компонентов кишечного содержимого в послеоперационном периоде остаётся актуальной.

Цель. Оценка функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки у пациентов с геморроем 4-й стадии до и после хирургического лечения ультразвуковым скальпелем.

Материал и методы исследования. В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России методом аноректальной манометрии (профилометрии) обследованы 500 пациентов с геморроем 4-й стадии, оперированных ультразвуковым скальпелем за период 2015–2017 гг. Средний возраст больных составил 49,2±12,4 года (от 22 до 65 лет). При этом исходно у 11/500 (2,2%) пациентов ещё до операции были периодические жалобы на недержание газов (недостаточность анального сфинктера I степени; 2,5±1,3 балла по шкале Wexner). Для статистической обработки использовали t-тест Стьюдента или непараметрический одновыборочный критерий Уилкоксона.

Результаты. Манометрические показатели в среднем по группе до операции были в пределах физиологических норм. У 11 пациентов с жалобами на недержание показатели давления в анальном канале исходно были снижены как в покое, так и при волевом сокращении. В то же время среди остальных пациентов без каких-либо жалоб на недержание было выявлено 55/489 (11,2%) случаев субклинической (без проявлений) формы анального недержания только по снижению манометрических показателей тонуса сфинктерного аппарата, что позволило отнести данных больных к группе риска в отношении развития послеоперационного недержания кишечного содержимого. После операции клинические жалобы на недержание газов появились у 14/55 (25,5%) пациентов с субклинической недостаточностью анального сфинктера. Всего к 45-му дню анальное недержание по жалобам и результатам объективного исследования была зарегистрирована у 25/500 (5,0%) пациентов.

Вывод. Клинико-инструментальные признаки недостаточности анального сфинктера после оперативного лечения геморроя 4-й стадии ультразвуковым скальпелем зарегистрированы в 5,0% случаев, при этом в 2,2% они были исходно (у пациентов со снижением внутрианального давления и наличием жалоб), в 2,8% появились после операции (у пациентов с субклиническим течением недостаточности анального сфинктера).

Ключевые слова: геморрой 4-й стадии, ультразвуковой скальпель, аноректальная манометрия, профилометрия, анальная инконтиненция, недержание газов.

Для цитирования: Фоменко О.Ю., Фролов С.А., Кашников В.Н., Кузьминов А.М., Козлов В.А., Белоусова С.В., Мухин И.А., Некрасов М.А. Функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки после хирургического лечения геморроя 4-й стадии ультразвуковым скальпелем. *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):696–703. DOI: 10.17816/KMJ2022-696.

*Для переписки: oksana671@yandex.ru
Поступила 10.06.2021; принята в печать 16.09.2021;
опубликована: 10.08.2022.
© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: oksana671@yandex.ru
Submitted 10.06.2021; accepted 16.09.2021;
published: 10.08.2022.
© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

ORIGINAL STUDY | DOI: 10.17816/KMJ2022-696

Functional state of the obturator apparatus of the rectum after surgical treatment of grade 4 hemorrhoids with an ultrasonic scalpel

O.Yu. Fomenko*, S.A. Frolov, V.N. Kashnikov, A.M. Kuzminov, V.A. Kozlov, S.V. Belousova, I.A. Mukhin, M.A. Nekrasov

National Medical Research Center for Coloproctology named after A.N. Ryzhykh, Moscow, Russia

Abstract**Background.** Despite the improvement of surgical techniques for the treatment of chronic hemorrhoids, the problem of incontinence of the components of the intestinal contents in the postoperative period remains relevant.**Aim.** Evaluation of the functional state of the rectal obturator in patients with grade 4 hemorrhoids before and after surgical treatment with an ultrasonic scalpel.**Material and methods.** At the National Medical Research Centre for Coloproctology named after A.N. Ryzhykh of the Ministry of Health of Russia, 500 patients with grade 4 hemorrhoids operated on with an ultrasonic scalpel for the period 2015–2017 were examined using anorectal manometry (profilometry). The mean age of the patients was 49.2 ± 12.4 years (from 22 to 65 years). At the same time, initially, 11/500 (2.2%) patients even before the operation had periodic complaints of gas incontinence (grade I anal sphincter insufficiency; 2.5 ± 1.3 points on the Wexner scale). For statistical processing, the Student's t-test or the nonparametric single-sample Wilcoxon criterion were used.**Results.** On average, manometric indicators for the group before surgery were within the physiological norms. In 11 patients with complaints of incontinence, the pressure in the anal canal was initially reduced both at rest and during volitional contraction. At the same time, among the rest of the patients without any complaints of incontinence, 55/489 (11.2%) cases of subclinical (without manifestations) form of anal incontinence were identified only by a decrease in the manometric indicators of the sphincter rest tone, which made it possible to refer these patients to the group risk for the development of postoperative anal incontinence. After surgery, clinical complaints of gas incontinence appeared in 14/55 (25.5%) patients with subclinical anal sphincter insufficiency. In total, by the 45th day, anal incontinence according to complaints and the results of an objective study was registered in 25/500 (5.0%) patients.**Conclusion.** Clinical and instrumental signs of anal sphincter insufficiency after surgical treatment of stage 4 hemorrhoids with an ultrasonic scalpel were registered in 5.0% of cases, while in 2.2% they were at baseline (in patients with a decrease in intraanal pressure and complaints), and in 2.8% appeared after surgery (in patients with subclinical anal incontinence).**Keywords:** grade 4 hemorrhoids, ultrasonic scalpel, anorectal manometry, profilometry, anal incontinence, gas incontinence.**For citation:** Fomenko OYu, Frolov SA, Kashnikov VN, Kuzminov AM, Kozlov VA, Belousova SV, Mukhin IA, Nekrasov M.A. Functional state of the obturator apparatus of the rectum after surgical treatment of grade 4 hemorrhoids with an ultrasonic scalpel. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):696–703. DOI: 10.17816/KMJ2022-696.**Актуальность**

Геморрой — одно из самых распространённых колопроктологических заболеваний и наиболее частая причина обращения к профильным специалистам пациентов всех возрастов. В России его распространённость составляет 130–145 на 1000 взрослого населения, а удельный вес в структуре заболеваний толстой кишки колеблется от 34 до 41% [1].

«Золотым стандартом» лечения 4-й стадии заболевания остаётся геморроидэктомия, направленная на ликвидацию трёх основных сосудистых коллекторов. Однако радикальный характер вмешательства имеет ряд недостатков, к которым относятся выраженный болевой синдром у 34–41%, дизурические расстройства у 15–24%, кровотечения у 2–10%, гнойно-воспа-

лительные осложнения у 2–3% оперированных больных, а в отдалённые сроки 1,6–28% пациентов предъявляют жалобы на явления недостаточности анального сфинктера (НАС) [2–4].

НАС в послеоперационном периоде существенно ухудшает качество жизни пациентов, создаёт психоэмоциональный дискомфорт, приводит к социальной дезадаптации и отчуждённости, создаёт предпосылки для развития воспалительных заболеваний мочеполовой сферы [5–9].

Функция запирающего аппарата прямой кишки зависит от множества факторов: пола, возраста, консистенции стула, состояния центральной и периферической нервной системы и др. [10–14]. Различные патологические процессы могут приводить к изменению функции

запирательного аппарата прямой кишки и, соответственно, провоцировать НАС [11, 13].

Патогенез НАС после геморроидэктомии сложен и до конца не изучен, что, к сожалению, создаёт предпосылки для неудовлетворительных функциональных результатов и ухудшения качества жизни пациентов после перенесённого оперативного вмешательства [7, 8]. Целенаправленная оценка функции держания до и после операции у больных геморроем 4-й стадии с исходно разным функциональным состоянием запирательного аппарата прямой кишки даст возможность проанализировать возможные патогенетические звенья анальной инконтиненции.

Цель

В связи с вышеизложенным цель настоящей работы — оценка функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки методом профилометрии у пациентов с геморроем 4-й стадии до и после хирургического лечения ультразвуковым скальпелем.

Материал и методы исследования

В период с декабря 2015 г. по февраль 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проведено одноцентровое проспективное одноступенчатое исследование, в котором осуществлён анализ функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки у 500 пациентов, перенёвших геморроидэктомию ультразвуковым скальпелем. Из них 489/500 (97,8%) пациентов исходно, по данным опроса, удерживали все компоненты кишечного содержимого; у 11/500 (2,2%) больных ещё до операции были периодические жалобы на недержание газов (клинически — НАС I степени).

Функциональное исследование запирательного аппарата прямой кишки проводили в дооперационном периоде, на 10-е и 45-е сутки после проведённого оперативного лечения. Состояние мышц тазового дна и запирательного аппарата прямой кишки оценивали субъективно при помощи шкалы Векснера (Wexner Score) [1, 15] и объективно при помощи инструментального метода обследования — аноректальной манометрии (профилометрии) [16].

Аноректальную манометрию проводили на диагностическом комплексе MMS Solar (Нидерланды). Использовали 6-канальные перфузионные катетеры диаметром 3 мм. Выбор данной методики обусловлен отсутствием боли и дискомфорта у пациента при размещении тонкого датчика в анальном канале, что особенно важно в послеоперационном периоде. Иссле-

дование проводили в чётко воспроизводимых условиях, что существенно повышало точность результатов.

Критерии включения пациентов в исследование:

- комбинированный геморрой 4-й стадии с наличием или отсутствием жалоб на недержание;
- информированное согласие больного на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- анемия (гемоглобин менее 100 г/л);
- воспалительные заболевания толстой кишки и сопутствующая патология анального канала;
- 1-я, 2-я и 3-я стадии геморроя;
- тяжёлые соматические заболевания;
- психические заболевания;
- отказ пациента от продолжения исследования.

Средний возраст больных составил 49,2 года (стандартная ошибка 0,55, стандартное отклонение 12,35, доверительный интервал 48,1–50,3, медиана 50). Большинство пациентов (90,8%) — люди трудоспособного возраста от 22 до 65 лет, что свидетельствует о практической экономической значимости исследования.

У всех (n=500) пациентов диагностирован комбинированный геморрой 4-й стадии. Все больные отмечали выпадение внутренних геморроидальных узлов при дефекации и физической нагрузке. Большинство пациентов имели жалобы на выделение крови различной степени интенсивности и частоты — 450 (90,0%) человек. Дискомфортные ощущения в области заднего прохода испытывали 465 (93,2%) пациентов. Острые перианальные тромбозы с частотой более 3 раз в год — в анамнезе у 24,0%.

Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Stata 14.0 (компания StataCorp). Для более точного сопоставления возможных отклонений ниже физиологической нормы показателей давления у пациентов в рамках всей выборки использовали t-тест Стьюдента, так как распределение показателей нормальное (здесь и далее нормальность распределения тестировали с помощью теста Шапиро–Уилка), следовательно, использование параметрических тестов было возможным. Для отличия от нормального распределения (у пациентов с исходной и субклинической НАС) применяли непараметрический одновыборочный критерий Уилкоксона. При $p < 0,05$ мы утверждаем, что показатель давления статистически значимо отличается от нормы в сторону понижения. При превышении

Таблица 1. Манометрические показатели (профилометрия) у пациентов до операции

Категория пациентов	Показатели, мм рт.ст.			
	СД АКп	МД АКп	СД АКв	МД АКв
В среднем по группе (n=500)	54,6±11,0	99,0±20,5 p=1	98,4±30,7	177,6±49,7
У пациентов с исходной НАС (n=11)	42,0±8,1 p=0,001	74,7±14,7 p=0,0001	73,0±16,3 p=0,29	127,5±35,7 p=0,13
У пациентов с субклинической НАС (n=55)	42,9±1,6 p=0,0005	75,2±20,7 p=0,0002	82,3±21,1	145,1±41,8
Норма [1]	52,2±8,2	100,8±11,4	76,6±8,9	137±12,6

Примечание: СД АКп — среднее давление в анальном канале в покое; МД АКп — максимальное давление в анальном канале в покое; СД АКв — среднее давление в анальном канале при волевом сокращении; МД АКв — максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении; НАС — недостаточность анального сфинктера.

значений нормы статистические тесты не проводили.

Клиническое исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, протокол №30В от 28.10.2015.

Результаты

По данным профилометрического исследования до операции средние показатели внутрианального давления в покое и при волевом сокращении в среднем находились в пределах физиологических норм (табл. 1).

Отклонение ниже нормы для максимального давления в анальном канале в покое является незначительным и статистически не значимо.

При анализе данных опроса пациентов до операции было установлено, что по шкале Векснера у 11/500 (2,2%) пациентов были жалобы на недержание компонентов кишечного содержимого (газов), их балл был отличным от нуля — в среднем 2,5±1,3 балла при норме 0 баллов. Показатели среднего давления в анальном канале в покое у них оказались сниженными на 19,5% по сравнению с нормой, а максимального давления в покое — на 25,9%. В то же время параметры среднего и максимального давления при волевом сокращении были снижены на 5,0 и 7,0% соответственно (см. табл. 1).

Также мы сравнили с нормой исходные показатели внутрианального давления в покое у 489/500 (97,8%) пациентов, не имевших до операции каких-либо жалоб на недержание компонентов кишечного содержимого (0 баллов по шкале Векснера), и выявили 55/489 (11,2%) случаев субклинической (без проявлений) формы НАС — по снижению показателей давления в анальном канале в покое. Параметры среднего и максимального давления в покое у них были снижены ещё до операции относительно физиологических норм — на 17,8 и 25,4% соот-

ветственно. Параметры давления при волевом сокращении находились в пределах нормальных величин (см. табл. 1).

Таким образом, на основании оценки функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки методом профилометрии были выявлены пациенты группы риска в отношении развития послеоперационной НАС — больные с исходной (n=11) и субклинической (n=55) формами НАС.

После операции на 10-й день по данным профилометрии показатели среднего и максимального давления в покое в среднем по группе были снижены на 9,9 и 16,4% по сравнению с нормой (табл. 2).

В то же время на 10-й день после операции у 11 пациентов с исходной НАС мы отмечали закономерное снижение исследуемых показателей среднего и максимального давления в покое на 26,4 и 11,3%. Нами было зарегистрировано снижение параметров при волевом сокращении на 29,9 и 25,4% по сравнению с нормой (см. табл. 2).

У 55 пациентов с субклинической НАС в раннем послеоперационном периоде аналогично отмечено снижение показателей как среднего, так и максимального давления в анальном канале в покое — на 15,9 и 25,1%, что свидетельствовало о снижении тонуса сфинктерного аппарата прямой кишки. Параметры среднего и максимального давления при волевом сокращении были снижены на 10,0 и 5,1%, однако отклонение от нормы в данных случаях не было статистически значимым (см. табл. 2).

Важно обратить внимание, что изучаемые показатели среднего и максимального давления в анальном канале в покое к 45-му дню после оперативного лечения геморроя в среднем по группе были снижены только на 6,3 и 10,5%, снижения параметров давления при волевом сокращении не отмечено (табл. 3).

Таблица 2. Манометрические показатели (профилометрия) у пациентов на 10-й день после операции

Категория пациентов	Показатели, мм рт.ст.			
	СД АКп	МД АКп	СД АКв	МД АКв
В среднем по группе (n=500)	47,0±10,5 p=0,0008	84,3±18,1 p=0,0007	83,5±24,2	147,0±44,2
У пациентов с исходной НАС (n=11)	38,4±14,8 p=0,0001	89,4±17,2 p=0,002	53,7±18,9 p=0,002	102,2±22 p=0,001
У пациентов с субклинической НАС (n=55)	43,9±12,6 p=0,0004	75,5±19,6 p=0,0002	76,3±20,6 p=0,6	130,0±37,4 p=0,33
Норма [1]	52,2±8,2	100,8±11,4	76,6±8,9	137±12,6

Примечание: СД АКп — среднее давление в анальном канале в покое; МД АКп — максимальное давление в анальном канале в покое; СД АКв — среднее давление в анальном канале при волевом сокращении; МД АКв — максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении; НАС — недостаточность анального сфинктера.

Таблица 3. Манометрические показатели (профилометрия) у пациентов на 45-й день после операции (n=500)

Категория пациентов	Показатели, мм рт.ст.			
	СД АКп	МД АКп	СД АКв	МД АКв
В среднем по группе (n=500)	48,9±8,4 p=0,0008	90,2±16,4 p=0,0007	88,6±25,6	163,0±44,3
У пациентов с исходной НАС (n=11)	37,1±7,4 p=0,0001	68,7±16,3 p=0,0001	73,0±16,0 p=0,13	121,3±31,3 p=0,046
У пациентов с субклинической НАС (n=55)	45,7±8,8 p=0,0003	83,1±18,1 p=0,0002	83,5±27,4	142,4±41,7
Норма [1]	52,2±8,2	100,8±11,4	76,6±8,9	137±12,6

Примечание: СД АКп — среднее давление в анальном канале в покое; МД АКп — максимальное давление в анальном канале в покое; СД АКв — среднее давление в анальном канале при волевом сокращении; МД АКв — максимальное давление в анальном канале при волевом сокращении; НАС — недостаточность анального сфинктера.

У пациентов с исходной НАС показатели среднего и максимального давления в покое на 45-й день после хирургического лечения были снижены на 28,9% (p=0,0001) и 31,8% (p=0,0001), что превышало процент снижения показателей на 10-й день после операции. При волевом сокращении параметры среднего и максимального давления имели тенденцию к увеличению по сравнению с показателями на 10-й день, однако сохранялось снижение на 4,6 и 11,5% от нормы соответственно (см. табл. 3).

Среди 55 пациентов с субклинической НАС отмечена положительная динамика — тенденция к увеличению показателей как среднего, так и максимального давления в покое по сравнению с показателями на 10-й день, однако они также оставались сниженными относительно физиологических норм — на 12,5 и 17,6% соответственно (см. табл. 3).

Следует отметить появление клинических жалоб на недержание газов (НАС I степени) у 14/55 (25,5%) пациентов с субклинической НАС. Параметры максимального давления при волевом сокращении по сравнению с 10-м днём не были снижены.

Таким образом, к 45-му дню после операции клинические проявления НАС были у 25/500 (5,0%) оперированных больных. Они сохранялись у всех 11 (2,2%) пациентов с НАС (снижением внутрианального давления и наличием жалоб), а также появились *de novo* у 14/500 (2,8%) пациентов с изначально субклиническим течением НАС (n=55).

Из табл. 1–3 видно, что по всей выборке показатель давления в покое, исходно нормальный, значительно снижается к 10-му дню после операции, но это снижение к 45-му дню имеет тенденцию к восстановлению. В группе пациентов с НАС изначально выраженное снижение показателей тонуса ещё больше снижается к 10-му дню после операции и продолжает снижаться к 45-му дню, демонстрируя, по всей видимости, отсутствие компенсаторных возможностей при существующих нарушениях запирающего аппарата прямой кишки, проявляющихся анальной инконтиненцией.

В то же время, у пациентов с субклинической НАС исходно сниженное давление в покое имеет тенденцию к постепенной нормализации к 10-му и 45-му дням, что может быть предположительно обусловлено компенсаторной

реакцией в виде восстановления тонуса внутреннего сфинктера в ответ на прекращение перерастяжения («дивульсии») выпадающими геморроидальными узлами.

Для максимального волевого сокращения по всей выборке давление от нормы не отклоняется. В группе с субклинической НАС небольшое отклонение зарегистрировано на 10-й день, оно сменяется к 45-му дню полным восстановлением. При исходной НАС отклонение от нормы к 45-му дню зафиксировано на более высоком уровне, чем изначально.

Обсуждение

Важно отметить, что оценка функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки методом профилометрии до операции позволяет выявить пациентов с высоким риском развития послеоперационной НАС: с имеющимися манометрическими признаками снижения давления в анальном канале (субклинической НАС) — 11,0% (55/500) случаев, пациентов с уже существующей анальной инконтиненцией — 2,2% (11/500) наблюдений [НАС функционального, а не послеоперационного (посттравматического) генеза].

Таким образом, в ходе данного исследования нами выявлено, что прогностической группой риска в отношении развития НАС в послеоперационном периоде бывают пациенты с исходно сниженными параметрами внутрианального давления, в данном случае — 66/500 (13,2%).

Необходимо заметить, что НАС, клинически проявляющаяся недержанием газов и сохраняющаяся к 45-му дню после операции, возникла у 14/55 больных с уже существующими до операции признаками субклинической НАС. Таким образом, всего больных с клиническими проявлениями НАС к 45-му дню после операции было 25/500 (5,0%).

Результаты аноректальной манометрии (профилометрии) имеют направленный диагностический вектор, нацеленный на констатацию и прогнозирование анальной инконтиненции, требующей послеоперационной реабилитации у пациентов с комбинированным геморроем 4-й степени.

Вместе с тем, выявление группы пациентов со сниженными показателями внутрианального давления без клинических жалоб на недержание кишечного содержимого (11,0%) подтверждает необходимость более тщательного обследования больных до геморроидэктомии, а также информирования этих пациентов о возможности появления клинических про-

явлений недержания компонентов кишечного содержимого после операции.

Лечение пациентов, входящих в группу риска, следует проводить в специализированных учреждениях, располагающих современным диагностическим оборудованием для проведения манометрического исследования функционального состояния запирающего аппарата прямой кишки, возможностями реабилитации и квалифицированным медицинским персоналом.

Выводы

1. Клинико-инструментальные признаки недостаточности анального сфинктера после оперативного лечения геморроя 4-й стадии ультразвуковым скальпелем зарегистрированы в 5,0% случаев.

2. В 2,2% случаев анальное недержание сопровождает течение геморроидальной болезни и не исчезает после операции, а по манометрическим признакам имеет тенденцию к нарастанию.

3. В 2,8% случаев проявившаяся впервые недостаточность была у пациентов из группы с субклинической недостаточностью анального сфинктера.

Участие авторов. О.Ю.Ф. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста, сбор и обработка материалов, хирургическое лечение, диагностические исследования; С.А.Ф. — концепция и дизайн исследования, обзор литературы, написание текста; С.В.Б., И.А.М. и М.А.Н. — сбор и обработка материалов, хирургическое лечение, диагностические исследования; В.А.К. — анализ полученных данных, статистическая обработка; В.Н.К. и А.М.К. — редактирование текста.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Клинические рекомендации. Колоректология.* Под ред. Ю.А. Шелыгина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 528 с. [*Klinicheskie rekomendatsii. Koloproktologiya.* (Clinical guidelines. Coloproctology.) Shelygin YuA, editor. M.: GEOTAR-Media; 2015. 528 p. (In Russ.)]
2. Zhu WF, Li YD, Xu JH, Lin JJ. Excisional hemorrhoidal surgery and its effect on anal continence. *World J Gastroenterol.* 2012;30(18):4059–4063. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4059.
3. Altomare DF, Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids. *Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:513–521. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.91.
4. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol.* 2012;18:9–17. DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2009.

5. Koughnett JM, Wexner SD. Current management of fecal incontinence: choosing amongst treatment options to optimize outcomes. *World J Gastroenterol*. 2013; 48(19):9216–9230. 10.3748/wjg.v19.i48.9216.
6. Klang E, Sobeh T, Amitai MM, Apter S, Barash Y, Tau N. Post hemorrhoidectomy complications: CT imaging findings. *Clin Imaging*. 2020;60(2):216–221. DOI: 10.1016/j.clinimag.2019.12.015.
7. Кузьминов А.М., Фоменко О.Ю., Мухин И.А., Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Минбаев Ш.Т., Белоусова С.В. Функция анального сфинктера после геморроидэктомии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(3):18–24. [Kuzminov AM, Fomenko OYu, Mukhin IA, Frolov SA, Vyshegorodtsev DV, Korolik VYu, Minbaev ShT, Belousova SV. Anal sphincter function after hemorrhoidectomy. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2019;29(3):18–24. (In Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-3-18-24.
8. Кузьминов А.М., Фоменко О.Ю., Мухин И.А., Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Минбаев Ш.Т., Белоусова С.В. Функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки у пациентов после геморроидэктомии ультразвуковым скальпелем. *Хирург*. 2019;(3–4):24–37. [Kuzminov AM, Fomenko OYu, Mukhin IA, Frolov SA, Vyshegorodtsev DV, Korolik VYu, Minbaev ShT, Belousova SV. Evaluation of anal sphincter function after ultrasonic scalpel hemorrhoidectomy. *Khirurg*. 2019;(3–4):24–37. (In Russ.)] EDN: FVKDEX.
9. Arbmán G, Krook H, Naaraniemi S. Closed vs. open hemorrhoidectomy — is there any difference? *Dis Colon Rectum*. 2000;43:31–34. DOI: 10.1007/BF02237240.
10. Margetis N. Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Ann Gastroentero*. 2019;32:264–272. DOI: 10.20524/aog.2019.0355.
11. Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, Settle BM, McKeon K, Schleck CD, Melton LJ. Risk factors for fecal incontinence: a population-based study in women. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1305–1312. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00553.x.
12. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Веселов В.В., Белоусова С.В., Алешин Д.В. Сфинктерометрические показатели давления в анальном канале в норме. *Колопроктология*. 2016;(2):32–36. [Shelygin YuA, Fomenko OYu, Titov AY, Veselov VV, Belousova SV, Aleshin DV. Normal values of anal sphincter pressure measured with non-perfusion water sphincterometer. *Koloproktologiya*. 2016;(2):32–36. (In Russ.)] EDN: VZEFTN.
13. Whitehead WE, Borrud L, Goode PS, Meikle S, Mueller ER, Tuteja A, Weidner A, Weinstein M, Ye M. Pelvic floor disorders network. Fecal incontinence in US adults: Epidemiology and risk factors. *Gastroenterology*. 2009;137:512–517. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.054.
14. Фоменко О.Ю., Краснополянский В.И., Попов А.А., Бирюков О.М., Козлов М.А., Федоров А.А., Белоусова С.В., Алешин Д.В., Мудров А.А., Ефремова Е.С., Некрасов М.А. Роль тазовой нейропатии в патогенезе анальной инконтиненции у пациенток с пролапсом тазовых органов. *Акушерство и гинекология*. 2020;(2):141–148. [Fomenko OYu, Krasnopol'sky VI, Popov AA, Biryukov OM, Kozlov MA, Fedorov AA, Belousova SV, Aleshin DV, Mudrov AA, Efremova ES, Nekrasov MA. The role of pelvic neuropathy in the pathogenesis of anal incontinence in patients with pelvic organ prolapse. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;(2):141–148. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2020.2.141-148.
15. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(1):77–97. DOI: 10.1007/BF02050307.
16. Шелыгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Морозов С.В., Маев И.В., Никитюк Д.Б., Алешин Д.В., Белоусова С.В., Бирюкова М.Г., Бордин Д.С., Веселов А.В., Кашников В.Н., Гвоздев М.Ю., Индейкина Л.Х., Исаков В.А., Кузьминов А.М., Кучерявый Ю.А., Титов А.Ю., Федоров Е.Д. Междисциплинарный консенсус по использованию русскоязычной терминологии методов аноректальной сфинктерометрии и профилометрии. *Терапевтический архив*. 2020;8(92):128–136. [Shelygin YuA, Fomenko OYu, Morozov SV, Mayev IV, Nikityuk DB, Aleshin DV, Belousova SV, Biryukova MG, Bordin DS, Veselov AV, Kashnikov VN, Gvozdev MU, Indeykina LKh, Isakov VA, Kuzminov AM, Kucheryavyy YuA, Titov AY, Fedorov ED. Interdisciplinary consensus on Russian-language terminology of anorectal sphincterometry and profilometry. *Therapeutic archive*. 2020;8(92):128–136. (In Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000766.

Сведения об авторах

Фоменко Оксана Юрьевна, докт. мед. наук, доц., руководитель лаборатории клинической патофизиологии, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия; oksana671@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Фролов Сергей Алексеевич, докт. мед. наук, зам. директора по научно-образовательной работе, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия; info@gnc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Кашников Владимир Николаевич, докт. мед. наук, зам. директора по научно-лечебной работе, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия; info@gnc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5385-7898>

Кузьминов Александр Михайлович, докт. мед. наук, проф., руководитель отделения общей колопроктологии, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия; info@gnc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Козлов Владимир Александрович, канд. экономич. наук, доц., научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия; info@gnc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1788-1484>

Белоусова Светлана Васильевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия; info@gnc.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1475-2599>

Мухин Иван Анатольевич, врач-колопроктолог консультативной поликлиники, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия; info@gnck.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9219-6976>

Некрасов Максим Андреевич, м.н.с., лаб. клинической патофизиологии, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва, Россия; info@gnck.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5767-0123>

Author details

Oksana Yu. Fomenko, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia; oksana671@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9603-6988>

Sergey A. Frolov, M.D., D. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia; info@gnck.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Vladimir N. Kashnikov, M.D., D. Sci. (Med.), Deputy Director for scientific and medical work, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia; info@gnck.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5385-7898>

Aleksandr M. Kuzminov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of General Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia; info@gnck.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Vladimir A. Kozlov, Cand. Sci. (Econom.), Assoc. Prof., Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia; info@gnck.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1788-1484>

Svetlana V. Belousova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia; info@gnck.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1475-2599>

Ivan A. Mukhin, M.D., Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia; info@gnck.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9219-6976>

Maksim A. Nekrasov, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, Moscow, Russia; info@gnck.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5767-0123>

**Альфред Эрнестович Озол —
яркий пример беззаветного служения науке
(к 130-летию со дня рождения)**

Г.Ш. Исаева

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;
Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии, г. Казань, Россия

Реферат

Статья подготовлена к 130-летию юбилею заведующего кафедрами микробиологии и эпидемиологии Казанского медицинского института профессора Альфреда Эрнестовича Озола. В статье представлены основные вехи биографии А.Э. Озола, яркого представителя Воронежской и Казанской школ эпидемиологов и микробиологов. Представлены материалы о вкладе А.Э. Озола в ликвидацию эпидемий и вспышек инфекционных заболеваний: сыпного тифа, сибирской язвы, туляремии, бруцеллёза, натуральной оспы, дифтерии, брюшного тифа, дизентерии в советский период. Описаны основные научные достижения А.Э. Озола и его вклад в развитие микробиологии и эпидемиологии, представлены данные о его роли в развитии эпидемиологического направления Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии. Статья подготовлена с использованием первоисточников — научных статей и монографий, опубликованных в период его деятельности, личного дела из архива отдела кадров и материалов кафедры микробиологии им. академика В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, а также личного архива семьи А.Э. Озола.

Ключевые слова: Альфред Эрнестович Озол, эпидемиология, микробиология.

Для цитирования: Исаева Г.Ш. Профессор Альфред Эрнестович Озол — яркий пример беззаветного служения науке (к 130-летию со дня рождения). *Казанский мед. ж.* 2022;103(4):704–711. DOI: 10.17816/KMJ2022-704.

HISTORICAL ARTICLE | DOI: 10.17816/KMJ2022-704

Alfred Ernestovich Ozol - a vivid example of selfless service to science (to the 130th anniversary of his birth)

G.Sh. Isaeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

Abstract

The article was prepared for the 130th anniversary of the head of the Departments of Microbiology and Epidemiology of the Kazan Medical Institute, Professor Alfred Ernestovich Ozol. The article presents the main milestones of the biography of A.E. Ozol, a prominent representative of the Voronezh and Kazan schools of epidemiologists and microbiologists. Materials on the contribution of A.E. Ozol to the elimination of epidemics and outbreaks of infectious diseases: typhus, anthrax, tularemia, brucellosis, smallpox, diphtheria, typhoid fever, dysentery in the Soviet period are presented. The main scientific achievements of A.E. Ozol and his contribution to the development of microbiology and epidemiology, data on his role in the development of the epidemiological direction of the Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology are described. The article was prepared using primary sources — scientific articles and monographs published during his activity, a personal file from the archive of the personnel department and materials of the Department of Microbiology named after academician

Для переписки: guisaeva@rambler.ru

Поступила 07.12.2021; принята в печать 18.01.2022;

опубликована: 10.08.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

For correspondence: guisaeva@rambler.ru

Submitted 07.12.2021; accepted 18.01.2022;

published: 10.08.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

V.M. Aristovsky of Kazan State Medical University, as well as the personal archive of the family of A.E. Ozol.
Keywords: Alfred Ernestovich Ozol, epidemiology, microbiology.

For citation: Isaeva GSh. Professor Alfred Ernestovich Ozol — a vivid example of selfless service to science (to the 130th anniversary of his birth). *Kazan Medical Journal*. 2022;103(4):704–711. DOI: 10.17816/KMJ2022-704.

Щедрая татарстанская земля гостеприимно встречает гостей, которые, как правило, с теплотой отзываются о своём визите в республику и стремятся вновь посетить наш край. Многие из них остаются здесь, придавая новый импульс развитию той области знаний, в которой являются высококвалифицированными специалистами. Одним из таких личностей был профессор Альфред Эрнестович Озол (рис. 1), который сделал многое для развития микробиологии и эпидемиологии в нашей республике.

Альфред Эрнестович Озол родился в Риге 13 июля 1891 г. Окончив сначала начальное училище, а затем гимназию, в 1911 г. А.Э. Озол поступил на медицинский факультет Императорского Юрьевского (Тартуского) университета, но скоро из-за болезни отца был вынужден временно прекратить занятия [1]. С осени 1916 г. он продолжил занятия на медицинском факультете и после эвакуации последнего в Воронеж закончил учёбу в январе 1920 г.

Ещё будучи студентом, с ноября 1918 г. он работал лаборантом бактериологической лаборатории одного из военных госпиталей Воронежа, а с 1919 г. — лаборантом санитарно-бактериологической лаборатории при гигиеническом институте Воронежского университета. С декабря 1920 г. он стал врачом-лаборантом в лабораторно-диагностическом отделении организованного в то время Воронежского санитарно-бактериологического института [2]. Работая в этом учреждении, А.Э. Озол прошёл очень солидную микробиологическую школу под руководством профессоров Д.М. Лаврова и М.И. Штуцера¹.

Одновременно Альфред Эрнестович работал врачом сыпнотифозного, затем холерного и дизентерийного отделений ряда военных госпиталей Воронежа и заведовал химико-бактериологической лабораторией при одном из военных госпиталей. Руководство института заметило молодого сотрудника, очень ответственного



Рис. 1. Профессор А.Э. Озол

и пытливого, назначив его с июня 1922 г. заведующим лабораторно-бактериологическим отделом, а с января 1924 г. — заведующим бактериологическим и эпидемиологическим отделами Воронежского института эпидемиологии и микробиологии вплоть до его эвакуации из Воронежа в июле 1942 г.

Руководимые А.Э. Озолом подразделения (бактериологический и эпидемиологический отделы) в составе 14 врачей постепенно преобразовались в крупный научно-исследовательский отдел, в котором была сосредоточена почти вся основная научная работа института. Так, весной 1941 г. только к научной сессии Воронежского медицинского института от отдела, возглавляемого А.Э. Озолом, было подготовлено 11 научных работ. А.Э. Озол обладал незаурядными организаторскими способностями, что позволяло ему совмещать несколько должностей в различных учреждениях.

Работу в Воронежском институте эпидемиологии и микробиологии А.Э. Озол совмещал с заведованием бактериологическим отделением санитарно-бактериологической лаборатории Юго-Восточной железной дороги с 1924 по 1930 г., руководством Воронежской областной бруцеллёзной станцией с июня 1940 по июль 1942 г. Также он был консультантом Воронежской городской санитарно-бактериологической лаборатории с 1933 г., а с 1935 г. — консультантом Воронежского облздравотдела вплоть до эвакуации из Воронежа в июле 1942 г. [2].

Опытный микробиолог и эпидемиолог, начиная с 1928 г., А.Э. Озол возглавлял в Воро-

¹Михаил Иванович Штуцер — известный советский микробиолог, заведовал кафедрой гигиены и микробиологии на медицинском факультете Воронежского университета в 1921–1926 гг., открыл новый серотип возбудителя дизентерии, названный его именем — шигеллы дизентерии (*Sh. dysenteriae*) серотип 2 — палочки Штуцера-Шмитца.

нежской, Курской, Тамбовской и Орловской областях борьбу с крупными вспышками инфекционных заболеваний: сыпного тифа, сибирской язвы, туляремии, бруцеллёза, натуральной оспы, дифтерии, брюшного тифа, дизентерии и др. Скупые строчки автобиографии не позволяют оценить масштаб личности А.Э. Озола, но об огромном вкладе в ликвидацию эпидемий инфекционных заболеваний можно судить по названиям его докладов на научных конференциях: «Сибирская язва у людей в Борисоглебском районе Центрального Чернозёмного округа» (1929), «Эпидемия дифтерии в Косторенском районе Центрального Чернозёмного округа в 1929 году» (1930), «Лёгочная форма сибирской язвы среди рабочих фабрики “Конволос”» (1931), «Дифтерия и дифтерийное бациллоносительство в г. Воронеже» (1936), «Эпидемиологическая эффективность активной иммунизации против дифтерии в г. Воронеже» (1941), «Бруцеллёз в Воронежской области» (1941), «Водные вспышки туляремии в Воронежской области» (1942) и др. [2].

В настоящее время прочитать эти доклады не представляется возможным, так как в доступном для нас перечне научных трудов А.Э. Озола стоит пометка «не подлежат оглашению в печати и имеют оборонное значение» [2], но тот факт, что эти инфекции ликвидированы или встречаются сейчас спорадически, является заслугой учёных и врачей — микробиологов, эпидемиологов, к плеяде которых принадлежит и профессор А.Э. Озол.

Свою научно-исследовательскую деятельность он начал с 1921 г. исключительно как микробиолог, а с 1928 г. наряду с микробиологической тематикой занялся изучением ряда эпидемиологических проблем.

Первые научные исследования А.Э. Озола были посвящены совершенствованию бактериоскопической диагностики туберкулёза. Первыми работами стали статьи «Новейшие способы окрашивания туберкулёзных бацилл» и «Новый метод окраски туберкулёзных бацилл в толстом мазке», опубликованные в 1924 г. в журналах «Вопросы туберкулёза» и «Воронежское здравоохранение». А.Э. Озолом был предложен метод комбинации антиформинного накопления возбудителя туберкулёза с последующим приготовлением толстого мазка, который получил высокую оценку как наиболее чувствительный по сравнению с другими бактериоскопическими методами [3].

Как известно, метод Циля–Нильсена включает окраску карболовым фуксином, обесцвечивание серой кислотой и докраску

метиленовым синим, при этом кислотоустойчивые бактерии окрашиваются в красный цвет, а некислотоустойчивые — в синий на синем фоне. Однако в том случае, когда туберкулёзные палочки содержатся в незначительном количестве, и попытки их обнаружить с помощью известного метода Циля–Нильсена заканчиваются неудачей при наличии клинических проявлений туберкулёза, использование метода толстого мазка в комбинации с антиформинным способом накопления по Озолу повышает вероятность положительного результата [4].

Главное преимущество метода Озола заключалось в том, что благодаря способу приготовления толстого мазка (нанесения на предметное стекло толстого слоя биоматериала), обесцвечиванию смесью Озола, состоящей из 5 объёмных частей 10% раствора сернистокислого натрия и 1 части 96% этилового спирта, и отсутствию контрастной окраски при бактериоскопии обнаруживают ярко-красные палочки на белом или светло-сером фоне. Туберкулёзные палочки видны не только в одном, но и в нескольких слоях: при поворачивании микрометрического винта на различной глубине мазка в одном и том же поле зрения открывается различное количество микобактерий [5]. Согласно результатам многочисленных исследований как советских, так и зарубежных учёных, использование метода Озола увеличивало положительные находки на 13–17%, что служило убедительным доказательством успешности применения этой методики.

Научную работу А.Э. Озол сочетал с педагогической деятельностью. Так, с осени 1921 г. до лета 1923 г. он работал ассистентом кафедры гигиены медицинского факультета Воронежского университета. С 1924 по 1930 г. преподавал микробиологию и эпидемиологию в Воронежской фельдшерской школе. Годовалый перерыв преподавательской деятельности он «объяснял чрезвычайной занятостью и необходимостью осуществления своих идей по разработке методов микробиологической диагностики туберкулёза в Воронежском институте эпидемиологии и микробиологии» [2].

С августа 1930 г. А.Э. Озол перешёл в Воронежский медицинский институт, читал курс общей и частной эпидемиологии с дезинфекцией, но в 1934 г. по собственному желанию ушёл из Воронежского медицинского института в связи с тем, что «считал необходимым закончить цикл своих научно-исследовательских работ по вопросам иммунитета при натуральной оспе и разработки более обоснованных сроков ревакцинации. Совместить разрешение

этой задачи, связанной с длительными выездами в сельскую местность, было невозможно» (из автобиографии) [2].

В 1936 г. он был избран по конкурсу на должность профессора Томского медицинского университета, но выехать в Томск не смог из-за болезни старшего сына. А.Э. Озол продолжал читать лекции по микробиологии и эпидемиологии на циклах усовершенствования врачей, стажировавшихся на базе Воронежского института эпидемиологии и микробиологии, где им было подготовлено много специалистов [2].

В Воронежском медицинском институте на кафедре микробиологии за три предвоенных года (1938–1940) было выполнено и защищено 5 кандидатских диссертаций, в том числе и А.Э. Озол [6]. В марте 1941 г. ему была присуждена учёная степень доктора медицинских наук без защиты диссертации. На тот момент он уже был автором 60 научных трудов, из которых 28 — по микробиологии, 32 — по эпидемиологии. Научные работы были посвящены различным разделам медицинской микробиологии и эпидемиологии — туберкулёзу, сибирской язве, дифтерии, сыпному тифу, натуральной оспе, туляремии, бруцеллёзу, кишечным инфекциям.

Наиболее значимым научным трудом стала его монография «Продолжительность иммунитета после оспенных прививок и сроки ревакцинации». Работы по натуральной оспе были проведены на большом материале «весьма тщательно» и использованы Всесоюзной государственной санитарной инспекцией как основа при разработке утверждённого Советом народных комиссаров СССР законопроекта об обязательном оспопрививании [2].

30-е годы XX столетия ознаменовывались не только успехами в промышленности, образовании и науке первого в мире социалистического государства, но это также было время масштабных «разоблачений» антисоветских шпионско-диверсионных и террористических организаций. Репрессивная машина не проехала мимо А.Э. Озола, и 16 января 1938 г. он был арестован по статье 58 УК РСФСР «Контрреволюционная деятельность». По версии членов семьи А.Э. Озола, поводом для доноса о «враге народа» стал пресловутый квартирный вопрос (его семья занимала в Воронеже большую по тем временам квартиру).

За супруга вступилась Анна Семёновна Озол, которая направилась в Москву и добилась аудиенции у В.М. Молотова — Председателя Совета народных комиссаров СССР. По указанию сверху было начато тщательное рас-

следование, выявлены нестыковки в показаниях свидетелей, что послужило основанием для прекращения дела, и А.Э. Озол 23 октября 1939 г. был освобождён от тюремного заключения за отсутствием улик.

Согласно характеристике руководства Воронежского института эпидемиологии и микробиологии, за время своей долголетней работы Альфред Эрнестович проявил себя «как всесторонне образованный и широко эрудированный специалист, энергичный и настойчивый человек, крупный научный работник» [2]. Однако его деятельность в этом учреждении прервала война.

В июле 1942 г., когда фашисты вплотную подошли к Воронежу, семья А.Э. Озола эвакуировалась из города под обстрелом немецких самолётов. Вот как описывает этот эпизод его приёмная дочь Иветта Альфредовна Реутова (Озол): «В тот памятный день фашисты уже переходили Чернавский мост через реку Воронеж, а мы уходили пешком с противоположной окраины... Помню, на двух подводах везли мешки с мукой и пшеном, а также микроскопы и другое лабораторное оборудование из института эпидемиологии и микробиологии, где тогда работал мой отец. Подводы тянули лошади, иммунизированные вирусом клещевого энцефалита... Добрались до Казани, где и осели» [7].

Семья А.Э. Озола поселилась в доме 6/30 по улице Толстого (в настоящее время этот дом снесён, вместо него построено новое здание Центра аккредитации специалистов Казанского государственного медицинского университета).

После эвакуации в Казань с октября 1942 г. А.Э. Озол работал консультантом Наркомздрава ТАССР и с начала 1943 г. возглавил эпидотдел Казанского института эпидемиологии и микробиологии (КИЭМ). Одновременно с назначением нового руководителя отдел эпидемиологии подвергся реорганизации. Из его штата изъяли все врачебные ставки, так что в отделе остался один сотрудник с высшим медицинским образованием — сам А.Э. Озол. Количество лаборантов в эпидотделе сократилось с шести до трёх.

Конечно, сокращение персонала ограничило возможности отдела, но его задачи существенно изменились. Было признано, что в борьбе с эпидемиями институт имеет специфические задачи и не должен дублировать работу практического здравоохранения. Штат микробиологов в эпидотделе сохранился и затем даже расширился, но объём рутинных бактериологических анализов сократился, что позволило сосредоточиться на анализах, требующих высшей микробиологической квалификации, а также быстро наладить серологическую диагностику

инфекционных заболеваний.

Большая часть работы отдела по-прежнему была связана с исследованием эпидемических вспышек. Общее количество проводимых эпидотделом анализов значительно уменьшилось, но ценность его работы для здравоохранения ТАССР возросла, так как комплексная работа с применением эпидемиологических и микробиологических методов (бактериологических и серологических) позволяла быстро выяснять этиологию вспышки, определять источники и пути заражения и оперативно её ликвидировать [8].

В 1943 г. произошла вспышка холеры в Мордовии, и сотрудники эпидотдела КИЭМ выезжали в Саранск. На территории ТАССР в 1943 г. были обследованы и быстро ликвидированы вспышки сыпного тифа в четырёх сельских районах, в двух городах — вспышки брюшного тифа, дизентерии в одном городе и две вспышки токсикоинфекции в Казани. В этом же году по рекомендациям эпидотдела КИЭМ была реорганизована противэпидемическая служба в Казани: создано эпидбюро, введена исчерпывающая регистрация инфекционных больных, налажен систематический учёт контингентов, подлежащих профилактическим прививкам.

В 1944 г. эпидотделом КИЭМ были исследованы и быстро ликвидированы вспышки сыпного тифа в одной воинской части, двух городах и трёх районах ТАССР. В одном из сельских районов бактериологически и серологически выявлена вспышка брюшного тифа, в другом — вспышка паратифа В. Тогда же для работников здравоохранения было проведено 15 научно-практических конференций (по борьбе с сыпным и брюшным тифами, корью, дифтерией и токсикоинфекциями) [2].

В 1945 г. были изучены вспышки сыпного тифа в пяти районах ТАССР, исследованы практически все зарегистрированные на территории республики с 1902 по 1945 г. случаи возвратного тифа, приняты эффективные меры борьбы с этими заболеваниями. Сотрудники эпидотдела оказали консультативную помощь персоналу инфекционных больниц в Казани и Чистополе, а также коллективу инфекционных отделений трёх сельских больниц.

Доклады А.Э. Озола на конференциях содержали самую актуальную информацию и имели гриф «Не подлежит разглашению в печати»: «Дифтерия в ТАССР» (1943), «Состояние противодифтерийного иммунитета у детей г. Казани» (1949), «Особенности сыпного тифа в ТАССР в 1944 году» (1945), «Сыпной тиф в ТАССР в 1945 году» (1946), «Продолжительность жиз-

ни платяных вшей» (1948), «Локальная вспышка брюшного тифа в г. Зеленодольске» (1943), «Водные вспышки брюшного тифа в сельских районах ТАССР» (1946), «Завозные случаи туляремии в г. Казани в 1943 г.» (1944), «Постановка оспопрививательного дела в ТАССР в годы Великой Отечественной войны» (1946) и др. [2]

Наибольшую эпидемиологическую угрозу в ТАССР представляли в годы как гражданской войны, так и Великой Отечественной войны вспышки сыпного тифа. Закономерно, что преобладающая часть научных исследований краевой эпидемиологии была посвящена именно этой проблеме.

Нужно заметить, что этиология этой инфекции в то время оставалась не до конца изученной. Было уже известно, что в отличие от других тифозных заболеваний сыпной тиф вызывается микроорганизмом из группы риккетсий (впрочем, тогда многие учёные причисляли его к вирусам), но особенности его циркуляции ещё не были выяснены. Существовала, например, теория автохтонного возникновения сыпного тифа, объяснявшая периодические вспышки этого заболевания рецидивами инфекционного процесса у ранее переболевших людей (как это было установлено применительно к возвратному тифу) или крайне длительным сохранением вирулентности возбудителя вне организма.

Под руководством А.Э. Озола была разработана специальная программа установления причин возникновения вспышек сыпного тифа на территории ТАССР, эпидемиологического обследования и практических мероприятий по профилактике этой инфекции в военное время, что также нашло отражение в его работах «Сыпной тиф в Татарской АССР в 1943 году», «Возникновение и способы распространения сыпного тифа в Татарской АССР в годы Великой Отечественной войны» и др.

Яркое представление об условиях, в которых проводили эксперименты, даёт описание «Опытов по использованию мороза для дезинфекции» А.Э. Озола и О.Д. Белой: «В пробирках на открытом воздухе при температуре -18°C и безветрии вши надёжно гибнут после часовой экспозиции, а гниды — через 4 часа. При пребывании вшей и гнид внутри тёплых вещей (в карманах, рукавах и за подкладкой меховой одежды) их устойчивость к холоду повышается: вши надёжно гибнут только после двухчасовой, а гниды — после пятичасовой экспозиции при морозе не меньше -25°C » [8].

Деятельность профессора А.Э. Озола в Казани была тесно связана с КИЭМ. После окон-

чания Великой Отечественной войны Альфред Эрнестович с мая 1945 г. до 31 декабря 1948 г. был научным руководителем КИЭМ, а с 1 января 1949 г. и до выхода на пенсию — его научным консультантом.

Свою работу в КИЭМ А.Э. Озол совмещал с работой в Казанском медицинском институте. С 1942 г. он возглавил кафедру эпидемиологии, приложив много сил и энергии для её создания, организации преподавания эпидемиологии не только на санитарно-гигиеническом, но и других факультетах института. В процессе преподавания он широко использовал местный материал, богатый личный опыт. В 1949 г. ему было присвоено звание профессора (рис. 2).

Кафедрой эпидемиологии он руководил до ухода на пенсию в 1968 г., но оставался профессором-консультантом ещё два года до 1 сентября 1970 г. С 1947 по 1952 г. А.Э. Озол одновременно заведовал кафедрами эпидемиологии и микробиологии (рис. 3). В послевоенные годы на кафедре микробиологии продолжалось изучение проблем лептоспирозов, дифтерии, туберкулёза. Сотрудниками кафедры микробиологии под руководством А.Э. Озола были усовершенствованы микроскопические методы лабораторной диагностики туберкулёза [Алхан-Кемал Р.И., Шром М.Г. (Берим), Брудная К.Б.].

В течение ряда послевоенных лет активно изучалась роль микробного фактора в противодифтерийном иммунитете. В этих исследованиях активно принимали участие сотрудники обеих кафедр. Так, сотрудник кафедры эпидемиологии С.Ф. Немшилов (бывший директор Казанского бактериологического института в 1932–1937 гг.) под руководством А.Э. Озола в 1948 г. защитил диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук «К вопросу о роли микробного фактора в противодифтерийном иммунитете», о которой профессор отзывался как об уникальной работе «в этой области как по количеству опытов, так и по качеству и характеру разработки экспериментальных данных» (из производственной характеристики С.Ф. Немшилова от 11.03.1948, данной заведующим кафедрой, профессором А.Э. Озолом, для присвоения звания доцента). Ассистентом кафедры микробиологии Е.К. Наумовой предложен кровяной агар с теллуридом натрия для обнаружения дифтерийных коринебактерий, ассистентом кафедры микробиологии Н.С. Шамсутдиновым создана фосфатно-буферная среда с манифестатором для быстрого определения токсигенных свойств дифтерийных коринебактерий.



Рис. 2. Профессор А.Э. Озол за работой с микроскопом



Рис. 3. Коллектив кафедры микробиологии в 1950 г. (в центре сидит заведующий кафедрой профессор А.Э. Озол)

А.Э. Озол также был специалистом в области вариационной медицинской статистики, и много десятков научных сотрудников других кафедр Казанского государственного медицинского института и других институтов консультировались с ним при выполнении докторских и кандидатских диссертаций. Всего по микробиологии и эпидемиологии в мединституте он подготовил 17 кандидатов медицинских наук по различным аспектам микробиологии и эпидемиологии.

Его ученики впоследствии работали в различных научных и образовательных учреждениях страны:

- ассистент А.Ф. Троицкая (тема диссертации «Влияние метеорологических факторов на гриппозные заболевания», 1944), ставшая доцентом Астраханского медицинского института;
- сотрудник эпидотдела КИЭМ А.Г. Григорьева-Бернштейн, эвакуированная из Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера и вернувшаяся обратно после окончания войны (тема: «Особенности эпидемиологии дифтерии в военное время», 1945);
- ассистент Д.И. Дранкин, ставший доцентом Чкаловского медицинского института

(ныне — Оренбургский) (тема диссертации «Состояние поствакцинального иммунитета у сельского населения в Таканышском, Корноуховском, Нурлатском и Мамадышском районах ТАССР», 1948);

— ассистент Н.А. Немшилова, впоследствии ставшая директором КИЭМ (1954–1961) и доцентом кафедры эпидемиологии Казанского государственного института усовершенствования врачей (тема диссертации «Лабораторная диагностика бактериальной дизентерии», 1949) и многие другие.

Перу А.Э. Озола принадлежат 92 работы, из которых в период заведывания кафедрой эпидемиологии Казанского государственного медицинского института было опубликовано 35 статей.

За свой значительный вклад в медицинскую микробиологию и эпидемиологию, подготовку медицинских кадров профессор Озол не раз был поощрён денежными премиями и грамотами. За свой труд он был награждён значком «Отличнику здравоохранения» в 1943 г., медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне», почётной грамотой Президиума Верховного Совета ТАССР за плодотворную педагогическую и активную общественную деятельность в 1968 г. [1].

А.Э. Озол принимал активное участие в общественной жизни. С 1936 г. он был членом правления Воронежского отделения Всесоюзного общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. В казанский период своей жизни профессор Озол избирался депутатом Казанского горсовета, был председателем Татарского отделения Всесоюзного общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов, членом медицинского совета Минздрава ТАССР, медицинских советов республиканской и городской санэпидстанций [2].

Альфред Эрнестович отличался высокой эрудицией, педантичным подходом к любому делу, исключительной скромностью, щедростью и большим трудолюбием, он отдавал любимому делу все свои знания и опыт. Верной спутницей Альфреда Эрнестовича была его супруга Анна Семёновна Озол. Альфред Эрнестович был любящим отцом и дедушкой, занимался воспитанием своих трёх сыновей и приёмной дочери, а затем и внуков.

По воспоминаниям членов семьи, он очень любил прогулки в лесу, снимал с семьёй летом дачу в Кызыл-Байраке, рыбачил, очень хорошо плавал, мог переплыть Волгу. Он был закалённым человеком, одевался легко: даже зимой ходил в демисезонном пальто. Любил зани-

маться спортом, ходил не менее 10 километров в день. Был очень эрудированным человеком, много читал, владел в совершенстве четырьмя языками (латышским, немецким, латинским и французским) и менее свободно — древнегреческим и английским. Всегда был элегантен: летом ходил в белоснежном костюме и соломенной шляпе.

Умер Альфред Эрнестович Озол 26 сентября 1979 г. в Казани и похоронен на Арском кладбище. Человечность, чуткость к людям, успешная научная и общественная деятельность помогли снискать ему глубокое уважение коллег и учеников.

Благодарности. Автор выражает признательность внучке профессора А.Э. Озола, кандидату медицинских наук Светлане Альфредовне Озол за помощь в подготовке публикации (предоставление фотографий из семейного архива и личных воспоминаний).

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шафеев М.Ш. Озол Альфред Эрнестович. В кн.: Альбицкий В.Ю., Гурылёва М.Э., Амиров Н.Х., Галлямов А.Б., Поспелова Е.Ю., Абросимова М.Ю., Красильников С.Н., Микусев Ю.Е., Созинов А.С., Артемьева И.Ю. *Казанский государственный медицинский университет. Заведующие кафедрами и профессора. Биографический словарь*. Казань: Магариф; 2004. с. 299–300. [Shafeev MSh. Ozol Alfred Ernestovich. In: Albitskiy VYu, Guryleva ME, Amirov NH, Gallyamov AB, Pospelova EYu, Abrosimova MYu, Krasil'nikov SN, Mikusev YuE, Sozinov AS, Artemyeva IYu. *Kazanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. Zaveduyushchie kafedrami i professora. Biograficheskiy slovar'*. (Kazan State Medical University. Heads of departments and professors. Biographical dictionary.) Kazan: Magarif; 2004. p. 299–300. (In Russ.)]
2. Личное дело «Озол Альфред Эрнестович. Профессор. Заведующий кафедрой эпидемиологии». Архив ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». Фонд Р-6446. Номер дела 17-1970. 148 л. [Personal file "Ozol Alfred Ernestovich. Professor. Head of the Department of Epidemiology". Archive of the Kazan State Medical University. The R-6446 Foundation. Case number 17-1970. 148 p. (In Russ.)]
3. Озол А.Э. Новый метод окраски туберкулёзных бацилл в толстых срезах. *Журнал патологии, микробиологии и инфекционных болезней*. 1929;(6):3–4. [Ozol AE. A new method of staining tuberculosis bacilli in thick sections. *Zhurnal patologii, mikrobiologii i infektsionnykh bolezney*. 1929;(6):3–4. (In Russ.)]
4. Шром М.Г. Сравнительная оценка метода микрочультур и бактериоскопии для обнаружения туберкулёзных палочек в мокроте. *Труды Казанского государствен-*

ного медицинского института. Казань; 1957. с. 59–72. [Shrom MG. Comparative evaluation of the method of microcultures and bacterioscopy for the detection of tubercle bacilli in sputum. *Trudy Kazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta*. Kazan; 1957. p. 59–72. (In Russ.)]

5. Алхан-Кемал Р.И. К методике бактериоскопического исследования мокроты на туберкулёзные палочки. *Труды Казанского государственного медицинского института*. Казань; 1957 с. 91–97. [Alkhan-Kemal RI. On the method of bacterioscopic examination of sputum for tubercle bacilli. *Trudy Kazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo instituta*. Kazan; 1957. p. 91–97. (In Russ.)]

6. История кафедры микробиологии. Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко. <http://vrngmu.ru/academy/structure/mikrobiologiya/3826/> (дата обращения: 14.11.2021). [Istoriya kafedry mikrobiologii. Voronezhskiy gosudars-

tvennyy meditsinskiy universitet imeni N.N. Burdenko. (History of the Department of Microbiology. Voronezh State Medical University named after NN Burdenko.) <http://vrngmu.ru/academy/structure/mikrobiologiya/3826/> (access date: 14.11.2021). (In Russ.)]

7. Реутова И.А. Как это было. В сб. *Победу приближали как могли...* Сост. Л.А. Козлов, А.С. Семёнова, Н.А. Гадельшина. Казань: КГМУ; 2016. с. 219–221. [Reutova IA. How it was. In: *Pobedu priblizhali kak mogli...* (The victory was brought as close as possible...) Comp. LA Kozlov, AS Semenova, NA Gadelshina. Kazan: KSMU; 2016. p. 219–221. (In Russ.)]

8. Труды Казанского НИИЭМ (1900–2000). Исторический очерк. Документы. Воспоминания. Казань; 2003. с. 59–61. [Proceedings of the Kazan NIEM (1900–2000). Historical essay. Documents. Memories. Kazan; 2003. p. 59–61. (In Russ.)]

Сведения об авторе

Исаева Гузель Шавхатовна, докт. мед., наук, доц., зав. каф., каф. микробиологии имени академика В.М. Аристовского, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; зам. директора по инновационному развитию, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора РФ; guisaeva@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-8734>

Author details

Guzel Sh. Isaeva, M.D., D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Depart., Depart. of Microbiology named after Academician V.M. Aristovsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Deputy Director for Innovative Development, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia; guisaeva@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-8734>

DOI: 10.17816/KMJ2022-712

Опиоиды у новорождённых, находящихся на искусственной вентиляции лёгких (перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Опиоиды у новорождённых, находящихся на искусственной вентиляции лёгких». Оригинальная публикация: Bellù R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschettini M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Issue 3. Art. No.: CD013732. DOI: 10.1002/14651858.CD013732.pub2.

Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation (Russian Translation of Cochrane Plain Language Summary)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Bellù R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschettini M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Issue 3. Art. No.: CD013732. DOI: 10.1002/14651858.CD013732.pub2.

Вопрос обзора. Сохраняют ли жизни такие препараты, как морфин и фентанил (опиоиды), уменьшают ли они боль или улучшают ли долгосрочное развитие новорождённых, нуждающихся в искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ)?

Актуальность. Дыхательные аппараты (аппараты для ИВЛ) широко используются у новорождённых, рождённых в срок (≥ 37 нед гестационного возраста) и недоношенных (< 37 нед гестационного возраста) с проблемами дыхания. Дыхательные аппараты могут причинять боль младенцам. Более того, их использование требует помещения в трахею трубки (соединяет гортань с бронхами), через которую отсасывают содержимое дыхательных путей, что вызывает дополнительную боль и дистресс. Поскольку новорождённые очень чувствительны к боли, что может плохо сказаться на их дальнейшем развитии, уменьшение боли с помощью лекарств (включая опиоиды, такие как морфин и фентанил) может быть очень важным. Боль у младенцев оценивают взрослые с помощью различных шкал, которые ориентированы на внешний вид и поведение ребёнка, а также на другие параметры.

Характеристика исследований. Мы собрали и проанализировали все подходящие исследования, чтобы ответить на этот вопрос, и нашли 23 исследования с участием 2023 детей. В большинстве исследований были дети, родившиеся раньше положенного срока (до 37 нед гестационного возраста). В 8 исследованиях сравнивали применение морфина с пла-

цебо (вещество, не имеющее терапевтической ценности) или отсутствием вмешательства, а в 7 — с фентанилом. Мы проанализировали остальные исследования отдельно, поскольку исследователи сравнивали применение этих двух лекарств с другими опиоидами или другими анальгетиками.

Основные результаты. У нас нет определённости, влияют ли опиоиды на боль и результаты развития нервной системы в 18–24 мес; использование морфина или фентанила, вероятно, мало влияет или не влияет совсем на продолжительность искусственной вентиляции лёгких и неонатальную смертность. Необходимы дальнейшие исследования.

Определённость доказательств. Определённость доказательств — от очень низкой до умеренной, поскольку в целом только в малом числе исследований изучали это вмешательство, в эти исследования было включено мало детей, и некоторые из этих исследований могли бы быть лучше разработаны (могли бы иметь лучший дизайн).

Насколько актуален этот обзор? Мы провели поиск исследований, опубликованных к 29 июля 2020 г.

Заметки по переводу

Перевод: Зиганшин Айрат Усманович. Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. Координация проекта по переводу на русский язык: Кокрейн Россия — Cochrane Russia, Cochrane Geographic Group. По вопросам, связанным с этим перево-

дом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу:
cochranerussia@gmail.com.

Обзор следует цитировать таким образом

Bellù R, Romantsik O, Nava C, de Waal KA, Zanini R, Bruschetti M. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Issue 3. Art. No.: CD013732. DOI: 10.1002/14651858.CD013732.pub2.

Ссылки:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33729556/>
https://www.cochrane.org/ru/CD013732/NEONATAL_opioidy-u-novorozhdennyh-nahodyashchisya-na-is-kusstvennoy-ventilyacii-legkih

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

Новый способ борьбы с дифтерией

Е.М. Лепский



Отдел II. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

Новый способ борьбы с дифтерией.

(Литературный обзор).

Е. М. Лепского.

Со времени введения антидифтерической сыворотки в терапию дифтерии смертность от этой болезни значительно понижалась, но свести ее до нуля до сих пор не удалось. Постоянно наблюдаются случаи, где вследствие-ли слишком позднего применения сыворотки, вследствие ли слабой сопротивляемости организма, высокой вирулентности микробов, или по другим причинам, сывороточное лечение тоже оказывается бессильным; поэтому и теперь даже в культурных странах ежегодно умирает от дифтерии 20—30 человек на каждые 100,000 жителей.

Слабой стороной сывороточного лечения дифтерии является еще в том, что противодифтерийная сыворотка, как известно, не действует на микробов бактерийного, а человек, оправившийся от дифтерии, может излугу сохранив в себе вирulentную дифтерийную палочку и, таким образом, вызвать рецидивную инфекцию. Даже лица, никогда сами не болевшие дифтерией, но бывшие в близости от дифтерийных больных, могут оказаться бактерионосителями. В больших городах обычно около 1%, всего населения является носителями дифтерийных палочек, а во время эпидемий этот % может повыситься до 10 (Torgaу). Согласно сообщению американских врачей в Нью-Йорке, например, постоянно имеется 160—200 тысяч здоровых бактерионосителей дифтерии. Понятно, что при таких условиях борьба со всем колом заболелыми и только изредка дифтерией. Для прекращения их необходимо было бы изолировать всех бактерионосителей до исчезновения палочек из тела; но при таком большом количестве бактерионосителей, как указано выше, это, конечно, невозможно по финансовым и другим соображениям.

Борьба с распространенной дифтерией при помощи предохранительного введения противодифтерийной антигеносенческой сыворотки тоже невозможно, так как пассивный иммунитет, доставляемый таким гиперсенсибилизацией, держится только несколько недель, а часто повторное гиперсенсибилизировать было бы очень трудно и потому не связано с благоприятными явлениями анафилактики.

Еще со времени введения сывороточного лечения дифтерии не было достигнуто сколько-нибудь значительных успехов в очищении населения, и борьба с дифтерией, как инфекционной болезнью, долгое время стояла на мертвой точке. Поэтому давно уже делается

Каз. Мед. Журн., 1923 г., № 6.

Аннотация

Настоящая публикация является перепечатыванием статьи проф. Е.М. Лепского «Новый способ борьбы с дифтерией», опубликованной в «Казанском медицинском журнале» в 1923 г. Перепечатывание осуществляется в рамках подготовки к празднованию 150-летия первого выпуска «Дневников общества врачей города Казани», правопреемником которых стал «Казанский медицинский журнал». Оригинальная публикация: Лепский Е.М. Новый способ борьбы с дифтерией. *Казанский медицинский журнал*. 1923;19(6):86—91. DOI: 10.17816/kazmj80106.

Abstract

This publication is a reprint of an article by Prof. E.M. Lepsky "A new way to fight diphtheria", published in the Kazan Medical Journal in 1923. Reprinting is carried out in preparation for the celebration of the 150th anniversary of the first issue of the Kazan Doctors' Society Diaries, the assignee of which is the Kazan Medical Journal. Original publication: Lepsky E.M. A new way to fight diphtheria. *Kazan Medical Journal*. 1923;19(6):86—91. DOI: 10.17816/kazmj80106.

Отдел II. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

Новый способ борьбы с дифтерией.

(Литературный обзор).

Е. М. Лепского.

Со времени введения антитоксической сыворотки в терапию дифтерии смертность от этой болезни значительно понизилась, но свести ее до нуля до сих пор не удалось. Постоянно наблюдаются случаи, где, вследствие ли слишком позднего применения сыворотки, вследствие ли слабой сопротивляемости организма, высокой вирулентности микробов, или по другим причинам, сывороточное лечение тоже оказывается беспомощным; поэтому и теперь даже в культурных странах ежегодно умирает от дифтерии 20—30 человек на каждые 100.000 жителей.

Слабая сторона сывороточного лечения дифтерии заключается еще в том, что противодифтерийная сыворотка, как известно, не действует на микробов бактерицидно, и человек, оправившийся от дифтерии, может надолго сохранить в зеве вирулентные дифтерийные палочки и, таким образом, являться разносчиком инфекции. Даже лица, никогда сами не болевшие дифтерией, но бывшие по близости от дифтерийных больных, могут оказаться бациллоносителями. В больших городах обычно около 1% всего населения является носителями дифтерийных палочек, а во время эпидемий этот % может повыситься до 10 (Today). Согласно сообщению американских врачей в Нью-Йорке, например, постоянно имеется 160—200 тысяч здоровых бациллоносителей дифтерии. Понятно, что при таких условиях неизбежны все новые заболевания и целые эпидемии дифтерии. Для прекращения их необходимо было бы изолировать всех бациллоносителей до исчезновения палочек из зева; но при таком большом количестве бациллоносителей, как указано выше, это, конечно, невозможно по финансовым и другим соображениям.

Борьба с распространением дифтерии при помощи предохранительного введения противодифтерийной антитоксической сыворотки тоже невозможна, так как пассивный иммунитет, доставляемый такими впрыскиваниями, держится только несколько недель, а частое повторение впрыскиваний было бы очень неудобно и к тому же связано с неприятными явлениями анафилаксии.

Вообще со времени введения сывороточного лечения дифтерии не было достигнуто больше никаких значительных успехов в этом направлении, и дело борьбы с дифтерией, как инфекционной болезнью, долгое время стояло на мертвой точке. Поэтому давно уже делаются

попытки найти способы более прочной активной иммунизации детей против дифтерии.

Опытами Wassermann'a и др. давно было выяснено, что лица, обладающие иммунитетом к дифтерии, потому именно невосприимчивы к ней, что у них имеется в крови дифтерийный антитоксин. Многие исследователи пытались поэтому искусственно вызвать образование этого антитоксина путем впрыскивания дифтерийного токсина. Но иммунизация одним дифтерийным токсином требует большой осторожности; отнимает много времени и все-таки, небезопасна. Ослабление же ядовитости токсина различными физическими и химическими способами ослабляет также и его иммунизирующую силу.

Значительный успех в этом деле представляло предложение Behring'a (в 1913 г) применять для активной иммунизации токсин, нейтрализованный антитоксином. Соединение токсина с антитоксином представляет собой реакцию обратимую, и при введении этого соединения в организм происходит медленное обратное расщепление его, причем освобождающийся токсин постепенно иммунизирует данный организм, вызывая активный антитоксический иммунитет.

Behring предложил пользоваться для иммунизации такой смесью токсина с антитоксином, в которой токсин не вполне нейтрализован. Park впоследствии применял нейтрализованный вполне токсин, а теперь большинство авторов пользуется, по предложению Loevenstein'a, смесью, содержащей избыток антитоксина.

При испытании на животных этот метод дал очень хорошие результаты; так например, проф. Коршуну удалось при помощи смеси, содержащей на 3 смертельных дозы токсина 3,5 единицы антитоксина, настолько иммунизировать морских свинок, — очень чувствительных, как известно, к дифтерийному токсину, — что они без вреда переносили впрыскивание 50 смертельных доз токсина. Развитие иммунитета идет медленно, и максимум наступает только через 6 месяцев.

В применении к людям этот способ первое время не получил распространения. Иммунизировать таким способом всех людей было бы и нецелесообразно, так как давно известно, что новорожденные, некоторые старшие дети и многие взрослые и без того обладают иммунитетом против дифтерита. Широкое применение получила активная иммунизация против дифтерии по Behring'у лишь после того, как венский педиатр B. Schick открыл способ распознавать, обладает ли данный человек иммунитетом против дифтерии, или нет.

Schick нашел, что, если впрыснуть в толщу кожи небольшое количество дифтерийного токсина ($\frac{1}{50}$ долю минимальной дозы, смертельной для морской свинки весом в 2500), то у субъекта, в сыворотке которого нет противодифтерийного токсина, получится через 1-2 суток воспалительный инфильтрат на месте впрыскивания; у лиц же, восприимчивых к дифтерии, такого воспаления не получается. Эта „реакция Schick'a“ дала возможность выделить лиц, не нуждающихся в иммунизации, чем значительно облегчается за-

дача иммунизации населения; кроме того, реакция Schick'a позволяет контролировать результаты искусственной иммунизации.

Особенно широко применены были исследования детей по Schick'у и иммунизация их по Behring'у в Америке. Для выяснения подробностей практического применения этого метода мы в дальнейшем изложим, на основании отчетов американских врачей, результаты кампании против дифтерии, проведенной в Нью-Йорке, в 1921 году, под руководством Park'a и Zingher'a.

Реакция Schick'a производилась путем впрыскивания в кожу предплечья $\frac{1}{40}$ миним. смертельной для свинки дозы токсина, разведенного в 0,2 к. з. физиолог. раствора. Для контроля в предплечье другой руки вводилось такое же количество токсина, предварительно в течение 10 минут нагретого до 75°C . В случае положительной реакции через 1–1½ суток на месте введения нагретого токсина появляется краснота и инфильтрат, которые постепенно увеличиваются до 4-го дня, достигая 1–2 сант. в диаметре; после этого воспаление постепенно проходит, оставляя пигментацию. На другой руке, где вводится предварительно нагретый токсин, кожа остается нормальной. В случае отрицательной реакции кожа остается нормальной с обеих сторон.

В некоторых случаях, однако, белковые вещества, образующие тело микроба и неизбежно вводимые в кожу вместе с токсином, также могут вызывать раздражение кожи, имитирующее реакцию Schick'a. Решить вопрос, имеется ли тут положительная или отрицательная реакция, можно, сравнивая интенсивность ее на той и другой руке. Если раздражение одинаково интенсивно на обеих руках, то реакцию надо признать отрицательной („отрицательная псевдо-реакция“ по Zingher'у). Если же на месте контрольного укола реакция значительно меньше, чем на другой руке, то это указывает на положительную реакцию Schick'a („комбинированная положительная реакция“ по Zingher'у).

Процент детей, дававших положительную реакцию Schick'a, т. е. восприимчивых к дифтерии, оказался в разных школах Нью-Йорка весьма различным, колеблясь от 13% в наиболее бедных кварталах города, где население живет очень скученно, до 67%—в более богатых районах. Из того факта, что среди скученно живущих детей меньше восприимчивых к дифтерии, чем среди живущих просторно, Zingher делает вывод, что так называемый „естественный иммунитет“ к дифтерии есть результат повторных легких заражений, которые, не вызывая ясной клинической картины дифтерии, постепенно приводят к антитоксическому иммунитету.

Среди лиц разного возраста процент восприимчивых к дифтерии и дающих положительную реакцию Schick'a, также различен: около 12% среди взрослых, 20% среди детей старше 10 лет, 30% в возрасте 5–10 лет; наибольшее число детей с положительной реакцией (именно около 60%) имеется в возрасте от 6 мес. до 5 лет; дети моложе 6 мес. опять дают меньший % восприимчивых; наконец, в первые 3 месяца жизни % восприимчивых приблизительно такой же, как среди взрослых, что, очевидно, объясняется иммунитетом, унаследованным от матери.

Дети, дающие отрицательную реакцию Schick'a, безусловно невосприимчивы к дифтерии; они не нуждаются ни в активной иммунизации по Behring'u ни в пассивной иммунизации антитоксической сывороткой. Park по этому поводу пишет: „На основании восьмилетнего опыта я и мои сотрудники приучились вполне доверять отрицательной реакции Schick'a, если мы уверены, что токсин тщательно был выверен, и что внутрикожная реакция произведена надлежащим образом. Мы настолько полагались на нее, что многих детей с отрицательной реакцией мы не иммунизировали антитоксином, несмотря на то, что они находились в опасности заразиться дифтерией. Мы воздерживались также от введения антитоксина в случаях с подозрительными налетами и положительной культурой, потому что считали отрицательную реакцию Schick'a достаточной гарантией“. Наличие дифтерийных палочек в зеве при заболеваниях горла у детей с отрицательной реакцией Schick'a Park склонен рассматривать, как тонзиллиты недифтерийной, напр., стрептококковой, этиологии у носителей дифтерийных бацилл.

Что касается техники производства пробы Schick'a, то Park подчеркивает необходимость вводить токсин в толщу кожи. Проф. Никаноров сообщил на I Поволжском Съезде Врачей в Казани, что столь же хорошие результаты получаются и в том случае, если производить реакцию Schick'a, как делается реакция Pirquet,—царапиной на коже. Это представляет значительное упрощение техники,—не требуется шприца и т. д.

При иммунизации детского населения против дифтерии по Behring'u следовало-бы, строго говоря, каждый раз производить предварительное обследование всех детей по Schick'u и затем вырыскивать вакцину Behring'a только тем детям, которые дали положительную реакцию Schick'a. Но для упрощения Zingher предлагает, на основании нью-йоркского опыта, руководиться следующими соображениями. Детей до 6 мес. не надо иммунизировать, так как 85—90% среди них имеют врожденный иммунитет. В возрасте от 6 месяцев до 2 лет также нередко встречаются дети невосприимчивые к дифтерии вследствие врожденного иммунитета; но так как этот иммунитет скоро должен прекратиться, то детей этого возраста следует иммунизировать всех, не считаясь с реакцией Schick'a. В возрасте от 2 до 6 лет отрицательная реакция Schick'a указывает уже на стойкий, активно приобретенный иммунитет, но так как % таких детей в этом возрасте еще невелик, то для простоты можно, по Zingher'a, и в этом возрасте иммунизировать всех, не проводя предварительно реакции Schick'a. Только старших детей целесообразно, во избежание излишней иммунизации, предварительно исследовать по Schick'u в виду того, что среди них имеется большой процент с отрицательной реакцией и, следовательно, невосприимчивых к дифтерии.

Понятно, что в различных местностях и в разных условиях количество детей невосприимчивых к дифтерии должно быть различно, так как оно зависит оттого, насколько часто эти дети имели случай встретиться с дифтерийным больным или с бациллоносителем, и получить от них детское иммунизирующее заражение. По-

этому там, где иммунизацию по Behring'у предполагается провести впервые, лучше обследовать по Schick'у всей детей.

Смесь токсина с антитоксином, применявшаяся в Нью-Йорке для иммунизации по Behring'у, готовилась таким образом, чтобы в 1 к. с. ее содержалось 3 предельных смертельных для морской свинки дозы токсина ($L+$) и 3.5 дозы антитоксина (или 5 доз токсина и 6—антитоксина). Желательно, чтобы исходный токсин был как можно более сильный, так чтобы его можно было сильно разбавить физиологическим раствором и тем уменьшить концентрацию примешанных к нему неспецифических раздражающих веществ из питательной среды и из тела микробов. Эта смесь впрыскивалась в колич. 1 к. с. под кожу 2 или 3 раза с промежутками в 1 неделю.

В большинстве случаев эти впрыскивания не вызывают никакой общей реакции и лишь незначительную местную; но у некоторых детей, главным образом у тех, которые при испытании по Schick'у дают „комбинированную положительную реакцию“, на месте впрыскивания могут быть краснота, припухлость и болезненность; иногда наблюдается и общая реакция с небольшим повышением температуры в течение 2—3 дней. Во всяком случае эти впрыскивания совершенно безопасны. Zingher пишет в одном месте своего отчета: „Более 50.000 впрыскиваний токсина с антитоксином, произведенные нами за последние 4 месяца, не давали никаких неприятных последствий и ни одной инфекции“.

Для выяснения того, насколько успешна была иммунизация, через несколько месяцев иммунизированным детям была вторично произведена проба Schick'a. До иммунизации все эти дети давали положительную реакцию, так как только таким и вводилась вакцина Behring'a, теперь же оказалось следующее: среди детей, которым сделана была проба Schick'a через 5 месяцев после иммунизации, было 87.5% невосприимчивых. Среди детей, обследованных по Schick'у через 2—2½ месяца после иммунизации, процент невосприимчивых был меньше. Так как при иммунизации по Behring'у иммунитет наступает, как мы видели выше, очень медленно, то об окончательном эффекте иммунизации можно судить лишь на основании результатов более поздних исследований по Schick'у.

Ответ на этот вопрос дают исследования Schroeder'a на школьниках гор. Бруклина. При испытании по Schick'у детей, иммунизированных 2 года тому назад, 90—95% дали отрицательный результат, т. е. почти все оказались невосприимчивы к дифтерии.

Чрезвычайно важным представляется вопрос, насколько прочен иммунитет, доставляемый иммунизацией по Behring'у. Если бы оказалось, что этот иммунитет очень непродолжителен, то это значительно умаляло бы ценность метода. Но уже из вышеприведенных данных Schroeder'a видно, что невосприимчивость держится годами. Этот автор вместе с Zingher'ом имел возможность исследовать, в 1921 г. по Schick'у 28 детей, которые были иммунизированы по Behring'у еще в 1915 г. Все эти дети также оказались невосприимчивы к дифтерии.

Таким образом прививки по Behring'у не только представляют собой сравнительно-простой и безопасный способ профилак-

тики дифтерии, но и дают иммунитет очень прочный, почти как вакцинация против оспы. Можно надеяться поэтому, что при помощи этого способа удастся сделать дифтерию такую же редкой болезнью, как стала оспа, благодаря открытию Jenner'a.

ЛИТЕРАТУРА.

- 1) K. Kassowitz u. B. Schick. Kl. Woch., 1922, № 5.—
- 2) Проф. Коршун. Докл. на II Всерос. Съезде Детск. Врачей в Москве в мае 1923 г.— 3) С. М. Никаноров. Докл. на I Поволжск. Съезде Врачей в Казани в июне 1923 г.— 4) W. H. Park. Arch. of Ped., vol. 38, p. 329 — 5) M. C. Schroeder. Ibid., p. 368.— 6) F. v. Torday. Jahrb. f. Kindheilk, Bd. 102, H. 3—4.—
- 7) A. Zingher. Arch. of Ped., vol. 38, p. 336.