

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



4

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

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

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

Учредители:

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

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,436
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 2

SCOPUS:

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,15 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

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

Ответственный секретарь: Л.С. Коков

Редакционная коллегия:

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

Зарубежные члены редакционной коллегии:

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

2020/том 75/№4

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве «Почта России» — П4838, в агентстве «Роспечать» — 71488. Свободная цена.

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

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

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

Отпечатано ООО «Полиграфист и издатель»: 119501, Москва, ул. Веерная, 22-3-48. Тел.: +7 (499) 737-78-04.

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

The journal is indexed in Scopus, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index (Web of Science).

Founders:

- Russian Academy of Sciences
- Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

SCOPUS:

- CiteScore 2019 — 0,8 (Q2)
- SJR 2019 — 0,15 (Q4)

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

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

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

Editorial secretary: L.S. Kokov

Editorial board:

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

2020/ 75 (4)

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

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

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

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Russian Post P4838, in the catalogue Rospechat 71488. Free price.

Editorial Office: 11, Dobrolubov street, Moscow, 127254

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

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

Printed by «PRINTER & PUBLISHER» Ltd: 22-3-48, Veernaya street, Moscow, 119501. Tel.: +7 (499) 737-78-04.

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

Д. Риццо, И. Матта, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, А.Д. Макацария

Прогнозирование преждевременных родов: оценка ультразвукового исследования шейки матки и цервикально-влагалищных биомаркеров

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОНКОЛОГИИ**

О.И. Кит, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, Э.Ю. Геворкян

Особенности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями и проведение клинических исследований в области онкологии в условиях пандемии COVID-19: опыт зарубежных стран

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ГЕНЕТИКИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

А.Н. Рожков, Д.Ю. Шчекочихин, Н.М. Баулина, Н.А. Матвеева, О.О. Фаворова, А.С. Аксельрод, Е.С. Тебенкова, Д.Г. Гогниева, Ф.Ю. Копылов

Анализ уровней циркулирующих микро-РНК у пациентов с коронарной болезнью сердца при различной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Корреляция с данными МСКТ-КА

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ**

О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): взгляд дерматолога

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Г.Г. Онищенко, И.А. Кириллов, А.А. Махлай, С.В. Борисевич 300

Ортопоксвирусы: прошлое, настоящее и будущее

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ**

А.Д. Макацария, Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, М.В. Третьякова, В.И. Цибизова, А.С. Шкода, Э. Грандоне, И. Элалами, Д. Риццо, Ж.-К. Грис, С. Шульман, Б. Бреннер

COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений

**OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY:
CURRENT ISSUES**

269 *G. Rizzo, I. Mappa, V.O. Bitsadze, J.Kh. Khizroeva, A.D. Makatsariya*

Prediction of Preterm Birth: the Role Cervical Assessment by Ultrasound and Cervico-Vaginal Biomarkers

**ONCOLOGY:
CURRENT ISSUES**

278 *O.I. Kit, Yu.A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina, E.Y. Gevorkyan*

Cancer Treatment and Research in the Context of COVID-19 Pandemic: the Experience of Foreign Countries

**MOLECULAR MEDICINE AND GENETICS:
CURRENT ISSUES**

283 *A.N. Rozhkov, D.Yu. Shchekochikhin, N.M. Baulina, N.A. Matveeva, O.O. Favorova, A.S. Akselrod, E.S. Tebenkova, D.G. Gognieva, Ph.Yu. Kopylov*

Analysis of Circulating miRNA Levels in Coronary Heart Disease Patients with Varying Degrees of Cardiovascular Complications Risk. Correlations with the MSCT-CA Data

**DERMATOLOGY AND VENEROLOGY:
CURRENT ISSUES**

292 *O.Yu. Olishova, E.M. Anpilogova*

New Coronavirus Infection (COVID-19): from the Dermatologist's View

**INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES**

300 *G.G. Onishchenko, I.A. Kirillov, A.A. Makhlai, S.V. Borisevich*

Ortopoxviruses: Past, Present and Future

**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY:
CURRENT ISSUES**

306 *A.D. Makatsariya, E.V. Slukhanchuk, V.O. Bitsadze, J.Kh. Khizroeva, M.V. Tret'yakova, V.I. Tsibizova, A.S. Shkoda, E. Grandone, I. Elalami, G. Rizzo, J.-C. Gris, S. Schulman, B. Brenner*

COVID-19, Hemostasis Disorders and Risk of Thrombotic Complications

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников
COVID-19: окислительный стресс и актуальность
антиоксидантной терапии

*Л.Н. Афанаскина, С.Н. Деревцова, Л.В. Синдеева,
Е.А. Хапилина, Н.Н. Медведева*
Бурая жировая ткань: особенности биологии,
участие в энергетическом обмене и ожирении
(обзор литературы)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПСИХОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

*Б.Д. Цыганков, Г.Р. Иванова, Д.А. Шелег,
В.И. Савенкова*
Организация психиатрической помощи
и психические нарушения у жителей стран,
находящихся в условиях пандемии COVID-19 2020 г.
(обзор литературы)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

*И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, М.А. Левкович,
А.А. Григорьянц, Ю.А. Петров, А.А. Никашина,
А.Л. Чикин*
Динамика сывороточной и плацентарной
продукции цитокинов, окситоцина и релаксина
женщин с гестационным сахарным диабетом

PATHOPHYSIOLOGY: CURRENT ISSUES

318 *M.A. Darenskaya, L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov*
COVID-19: Oxidative Stress and the Relevance
of Antioxidant Therapy

326 *L.N. Afanaskina, S.N. Derevtsova, L.V. Sindeeva,
E.A. Hapilina, N.N. Medvedeva*
Brown Adipose Tissue: Features of Biology,
Participation in Energy Metabolism and Obesity
(Literature Review)

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY: CURRENT ISSUES

331 *B.D. Tsygankov, G.R. Ivanova, D.A. Sheleg,
V.I. Savenkova*
Psychiatric Care Organization
and Mental Health Disorders
in People of Countries Affected by the COVID-19
Pandemic 2020 (Review)

ENDOCRINOLOGY: CURRENT ISSUES

340 *I.I. Krukier, V.V. Avrutskaya, M.A. Levkovich,
A.A. Grigoryants, Yu.A. Petrov, A.A. Nikashina,
A.L. Chikin*
Dynamics of Serum and Placental Products
of Cytokines, Oxytocin and Relaxin of Women
with Gestational Diabetes Mellitus

Д. Риццо^{1,2}, И. Маппа¹, В.О. Бицадзе²,
Д.Х. Хизроева², А.Д. Макацария²

¹ Римский Университет Тор Вергата, Рим, Италия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Прогнозирование преждевременных родов: оценка ультразвукового исследования шейки матки и цервикально-влагалищных биомаркеров

Преждевременные роды (ПР) — одно из наиболее распространенных и серьезных осложнений беременности. Преждевременные роды приблизительно в 70% приводят к ранней неонатальной смертности и являются основной причиной возникновения заболеваний у новорожденных, включая респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит и длительные неврологические нарушения. Профилактика ПР и их осложнений включает прежде всего выявление женщин с высоким риском развития ПР, требующих пренатального введения кортикостероидов. Трансвагинальная ультразвуковая оценка длины шейки матки (цервикометрия) является прогностическим показателем развития ПР: так, длина шейки матки < 15 мм свидетельствует о том, что около 70% женщин родят в течение 1 нед. Если значение при цервикометрии в пределах 15–30 мм, то определяют биомаркеры ПР в шеечно-влагалищном содержимом (фетальный фибронектин, фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, плацентарный альфа-микроглобулин, цитокины) и другие эхографические цервикальные измерения (такие как задний шейный угол, эластография) для улучшения прогнозирования развития ПР у женщин из группы риска. У женщин без клинической картины цервикометрия может быть применена в качестве скрининга. Также она была предложена при одноплодной беременности в качестве универсального скрининга во втором триместре. Нахождение указанного показателя в пределах ≤ 25 мм связано с повышенным риском развития ПР (чувствительность от 30 до 60%), данные являются более точными при комбинации с биомаркерами. Бессимптомным женщинам с длиной шейки матки ≤ 25 мм должно быть предложено лечение микронизированным прогестероном для профилактики ПР и неонатальной заболеваемости. Роль цервикального серкляжа и пессария остается спорной. В данном обзоре обсуждается доказательная роль ультразвукового исследования шейки матки и цервикально-вагинальных биомаркеров в прогнозировании развития ПР у симптоматических и бессимптомных женщин.

Ключевые слова: преждевременные роды, ультразвуковое исследование шейки матки, длина шейки матки, цервикально-вагинальные биомаркеры

Для цитирования: Риццо Д., Маппа И., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д. Прогнозирование преждевременных родов: оценка ультразвукового исследования шейки матки и цервикально-влагалищных биомаркеров. *Вестник РАМН.* 2020;75(4):269–277. doi: 10.15690/vramn1275.

269

G. Rizzo^{1,2}, I. Mappa¹, V.O. Bitsadze², J.Kh. Khizroeva², A.D. Makatsariya²

¹University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

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

Prediction of Preterm Birth: the Role Cervical Assessment by Ultrasound and Cervico-Vaginal Biomarkers

Preterm delivery (PTB) is one of the most common and serious complications of pregnancy. PTB accounts for approximately 70% of neonatal deaths and is a major cause of neonatal morbidity including respiratory distress syndrome, necrotising enterocolitis and long-term neurological disabilities. Prevention of PTB and its complications include identification among symptomatic women those at high risk of immediate delivery requiring prenatal corticosteroids administration. Transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervical length (CL) is predictive of PTB and a value < 15 mm identifies among symptomatic women approximately 70% of women who will deliver within one week. In the range of CL within 15 and 30 mm biomarkers in cervical-vaginal fluids (fetal fibronectin, phosphorylated insulin-like growth factor protein-1, placental alpha-microglobulin-1, cytokines) and other ultrasonographic cervical variables (posterior cervical angle, elastography) improve the identification of women at risk. In asymptomatic women CL can be applied as screening and has been proposed as a universal screening during the second trimester in singleton gestations. The finding of a CL ≤ 25mm is associated with an increased risk of subsequent PTB with a sensitivity between 30 and 60% that is improved with the combination of biomarkers. Asymptomatic women with a CL ≤ 25mm should be offered vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth and neonatal morbidity. The role of cerclage and pessary is still controversial. In this review we discuss the evidence-based role of ultrasonographic cervical assessment and cervicovaginal biomarkers in the prediction of PTB in symptomatic and asymptomatic women.

Keywords: preterm labor, ultrasonography, cervical length measurement, biomarkers

For citation: Rizzo G, Mappa I, Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Makatsariya AD. Prediction of Preterm Birth: the Role Cervical Assessment by Ultrasound and Cervico-Vaginal Biomarkers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):269–277. doi: 10.15690/vramn1275.

Введение

Ранние, или преждевременные, роды (ПР) во всем мире являются основной причиной развития у новорожденных серьезных неонатальных заболеваний, таких как респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит, с риском формирования инвалидности у детей и неонатальной смертности. На долю ПР при этом приходится около 70% смертей новорожденных [1].

Точное прогнозирование ПР имеет первостепенное значение, поскольку позволяет выявить женщин высокого риска, для которых могут быть рассмотрены соответствующие вмешательства с целью предотвращения развития ПР, улучшения неонатальных исходов, а также избежания ненужной госпитализации и потенциально вредных методов лечения у женщин низкого риска.

Частота преждевременных родов в мире

Каждый год приблизительно 15 млн детей во всем мире рождаются недоношенными (при соотношении > 1 при ПР на каждые 10) [2]. Более 1 млн детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с ПР. Новорожденные, которые выживают, часто становятся инвалидами по физическому и психическому развитию. Это одни из данных, которые прозвучали в докладе ВОЗ «Рожденные слишком рано: Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов», опубликованном в мае 2012 г. [2].

Согласно докладу, доля ПР увеличилась за последние 20 лет почти во всех странах, рассматриваемых ВОЗ. В дополнение к размаху проблемы в докладе описываются различия в частоте ПР между разными географическими районами и странами. Более 60% ПР происходит в Африке и Южной Азии. Однако эта картина неоднородна в более северных странах мира. Достаточно вспомнить, что в США приблизительно 12% новорожденных появляются на свет преждевременно, хотя в странах с высоким уровнем дохода этот показатель составляет в среднем 9%, а в Италии — 7%. Существует также большая разница в данных о выживаемости этих детей между различными странами. Так, доля смертности детей, родившихся до 28 нед, в странах с низким и высоким уровнями дохода составляет 90 и 10% соответственно [2]. В 2005 г. в Соединенных Штатах ежегодный социально-экономический ущерб, связанный с ПР, составил по меньшей мере 26,2 млрд долл., или 51 600 долл. за каждого недоношенного [3].

Идентификация ПР

Созревание шейки матки — один из первых этапов в подготовке родовых путей к родам, и этот процесс обычно начинается за несколько недель до родов [4]. Уменьшение длины шейки матки во втором триместре является предиктором спонтанных ПР [5, 6].

Для повышения точности диагностики ПР были предложены два метода: трансвагинальная ультразвуковая оценка длины шейки матки и измерение биомаркеров в цервикально-вагинальных выделениях [6, 7].

Трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТУЗИ) шейки матки в оценке риска ПР является более

точным, чем вагинальное пальцевое исследование шейки матки, поскольку изменения начинаются на внутренней поверхности шейки матки и прогрессируют каудально. Ультразвуковое исследование часто может обнаружить изменения в шейке матки до того, как они диагностируются при физикальном осмотре [8].

ТУЗИ шейки матки безопасно, надежно и легко воспроизводится при выполнении обученными специалистами [9]. Обучение и сертификация доступны через несколько образовательных онлайн-программ, например программу Perinatal Quality Foundation по изучению и обзору длины шейки матки (CLEAR) (URL: <https://clear.perinatalquality.org/>), и через Фонд фетальной медицины по оценке состояния шейки матки (URL: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification/certificates-of-competence/cervical-assessment-1>).

Методика ТУЗИ хорошо описана и обеспечивает стандартизированное, воспроизводимое измерение с погрешностью всего 5–10%. Исследование проводится в течение приблизительно 5 мин, что позволяет провести оценку любого динамического укорочения [10, 11].

Основные этапы ТУЗИ:

- при обследовании мочевого пузыря должен быть пустым;
- датчик осторожно вводится в передний свод влагалища до тех пор, пока не будет визуализирована шейка матки. Изображение шейки матки должно быть увеличено до заполнения 75% картинки;
- визуализируются пустой мочевой пузырь, внутренний и наружный зевы матки, а также цервикальный канал с применением только минимального давления, необходимого для получения четкого изображения. Избыточное давление на шейку матки может искусственно увеличить кажущуюся длину шейки;
- передняя и задняя губы шейки матки имеют приблизительно одинаковую толщину. Если шейка матки асимметричная (тонкая спереди и толще сзади), то это говорит об избыточном давлении ультразвукового датчика;
- длина шейки матки представляет собой расстояние между точками, размещенными от внутреннего зева к внешнему. Если внутренний зев открыт, цервикальная длина измеряется от кончика воронки к внешнему зеву (рис. 1, 2);
- если цервикальный канал изогнут, длина шейки матки может быть измерена двумя способами: прямая линия

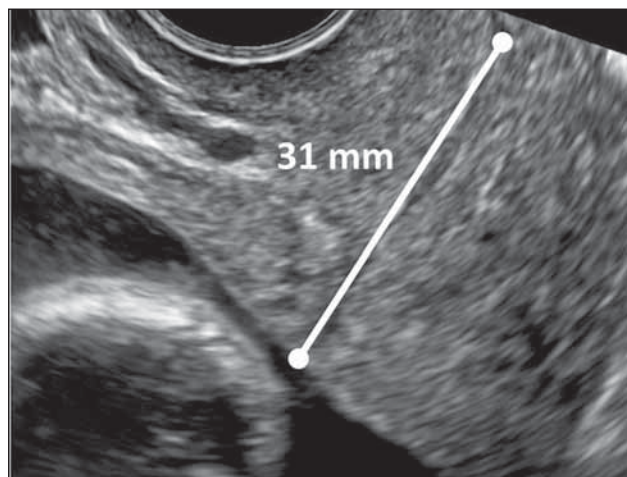


Рис. 1. Пример нормальной шейки матки — визуализируется внутренний и внешний зев и выполняется измерение вдоль канала шейки матки, в результате длина шейки матки — 31 мм

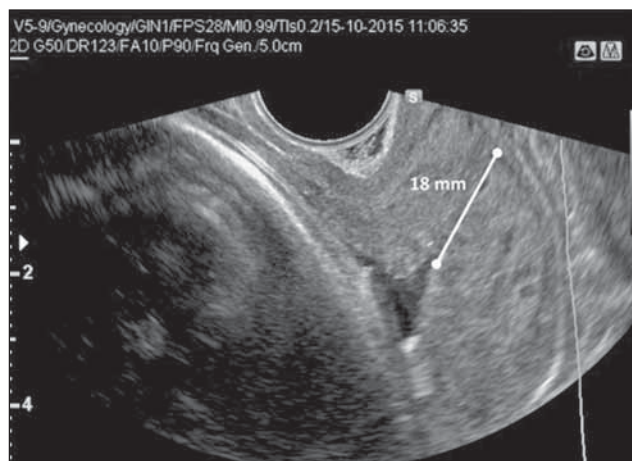


Рис. 2. Пример короткой шейки матки, ее длина — 18 мм

от внутреннего до внешнего зева или как сумма двух отдельных участков, если расстояние между углом и прямой линией от внутреннего зева к внешнему зеву составляет более 5 мм;

- проводят три измерения, удовлетворяющие критериям измерения и изменяющиеся менее чем на 10%, выбирается и регистрируется наименьшее из них.

Умеренное или сильное ручное трансабдоминальное давление, прикладываемое поперек дна матки по направлению оси матки в течение 15 с, может помочь обследованию, выявляя «динамическую» шейку матки (т.е. укорочение шейки матки, которая изначально была нормальной длины). Важно выделить не менее 5 мин на общий осмотр [11].

Есть некоторые «подводные камни», которые могут привести к неправильному измерению длины шейки матки и, как правило, к переоценке данных: это чрезмерное давление на шейку матки во время исследования, что создает искусственно удлиненную шейку матки из-за пережатия передней губы и нижнего маточного сегмента.

Схватки во время осмотра могут вызвать ложное впечатление длинной шейки матки или имитировать воронкообразное раскрытие внутреннего зева с нормальной остаточной длиной шейки матки. Кроме того, до 14 нед гестации или при наличии предлежания плаценты сложнее провести различие между нижним сегментом матки и истинной шейкой матки.

В попытке найти более точные предикторы ПР некоторые авторы стремились объединить измерение шейки матки с другими маркерами, включая биологические индикаторы и цервикальную воронку. Цервикальная воронка определяется как дилатация внутреннего зева шейки матки с выпячиванием околоплодных оболочек на 5 мм и более в эндоцервикальный канал [12] (рис. 3). Наблюдаемое воронкообразное выпячивание описывается при ультразвуковом исследовании следующим образом: сначала Т-образная форма, прежде чем произойдет какое-либо расширение, затем Y-образная форма, пока сохраняется некоторая закрытая часть шейки матки; по мере удаления канал открывается почти до наружного зева и шейка матки появляется в виде V; наконец она появляется в виде U, когда расширение прогрессирует. Длина воронки часто неопределенна, потому что ориентиры, такие как плечо внутреннего зева, могут быть неразличимы.

Хотя некоторые исследования включали цервикальную воронку в качестве прогностического маркера,



Рис. 3. Пример шейки матки с воронкообразной формой (обозначена стрелкой)

в целом не было доказано, что она является независимым предиктором ПР, и ее присутствие не добавляло возможности прогнозировать развитие ПР. Если воронкообразная шейка матки присутствует при нормальной остаточной длине шейки матки, то это связано с сокращением нижнего маточного сегмента и практически не имеет клинического значения [13]. Наличие осадка (гиперэхогенного вещества в околоплодных водах вблизи внутреннего зева) свидетельствует о субклинической инфекции и повышенном риске самопроизвольных ПР. Его состав неясен: это может быть сгусток крови или клеточный материал, связанный с инфекцией/воспалением [14].

Дополнительные исследования шейки матки

Недавно была оценена важность скрининга женщин с дополнительными параметрами визуализации шейки матки в качестве потенциальных предикторов развития ПР. К ним относятся такие элементы, как индекс консистенции шейки матки и маточно-цервикальный угол.

Индекс консистенции шейки матки представляет собой измерение сжимаемости шейки матки, т.е. переднезаднего диаметра (anterio-posterior, AP) шейки матки до (AP) и после (AP1) компрессии, сформулированное как $(AP1/AP) \times 100$. Некоторые исследования выявили корреляцию между оценкой этого параметра в середине беременности и при родах. Они предполагают, что индекс консистенции шейки матки может прогнозировать развитие ПР лучше, чем просто определение длины шейки матки, или служить важным дополнением к традиционной оценке длины шейки матки [15, 16].

Угол шейки матки — это измерение угла, который расположен на пересечении линий, проведенных вдоль цервикального канала и по касательной к передней или задней стенке матки на уровне внутренней поверхности шейки матки (рис. 4, 5). Исследование, в котором участвовали 275 женщин (в том числе 34 женщины, родившие ранее 34 нед беременности), показало, что женщины, которые в итоге родили раньше срока, имели более широкий средний маточно-шейный угол в середине беременности [17].

Определение переднего шейного угла и длины шейки матки на 20–24-й нед беременности в популяции пациенток низкого риска развития ПР позволяет прогнозировать около 40% тяжелых ПР. Маточно-цервикальные углы величиной ≥ 95 и ≥ 105 , выявленные во втором триместре, указывали на повышенный риск развития ПР на сроке < 37 и < 34 нед соответственно [17].



Рис. 4. Пример нормального заднего угла шейки матки



Рис. 5. Пример аномального заднего шейного угла

Длина шейки матки — это только морфологический показатель, шейка матки меняет свою консистенцию и структуру во время родов. До недавнего времени консистенция шейки матки оценивалась только вручную, но в 2007 г. была введена первая эластографическая визуализация шейки матки во время беременности [18].

Эластография обеспечивает способность ткани деформироваться под давлением (рис. 6). Чем мягче ткань, тем легче она меняет свою форму. Для оценки эластографии шейки матки описаны два метода: компрессионная эластография и эластография сдвиговой (поперечной) волны. Статический метод измеряет смещение тканей в ответ на ручное сжатие или физиологические движения сосудов, динамический определяет скорость распространения сдвиговой волны. Независимо от метода эластография дает информацию о внутренней жесткости зева, которую невозможно оценить вручную. Эти методы перспективны, но существуют ограничения в их технической реализации. Поэтому эластография шейки матки, которая еще не является четко идентифицированным предметом, предлагается в качестве возможной альтернативы в будущем и может быть объединена с определением длины шейки матки [19, 20].

Цервикальные биомаркеры

За последние несколько лет было изучено несколько биомаркеров, связанных с растяжением/сокращением

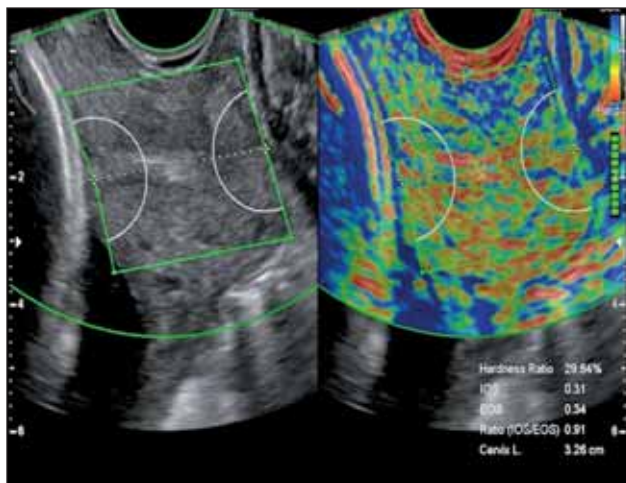


Рис. 6. Эластография шейки матки — на двумерное изображение нанесены цветовая карта деформации эластографии, эластограмма с твердой (синяя) и мягкой (красная) тканью¹

матки, децидуальным воспалением / инфекцией и активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Наиболее известные методы прогнозирования ПР основаны на определении фетального фибронектина (fetal fibronectin, fFN), фосфорилированного белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1, pHIGFBP-1), и плацентарного альфа-1-микроглобулина (placental alpha-microglobulin-1, PAMG-1). Данные биомаркеры тестировались в разных клинических условиях, и в зависимости от демографических и других показателей исследуемых групп результаты существенно различались.

Фетальный фибронектин — это гликопротеин внеклеточного матрикса, находящийся на границе мать–плод и высвобождающийся за 1–2 нед до родов. Этот гликопротеин широко изучен для прогнозирования ПР как у женщин с симптомами ПР, так и без них [21]. Ложноположительные результаты теста были ассоциированы с половым актом, цифровым цервикальным исследованием, вагинальным кровотечением и вагинальной смазкой [21]. Уровень фетального фибронектина сам по себе или в сочетании с длиной шейки матки является предиктором ПР у женщин с появлением симптомов ПР или без них и способствует более точной диагностике ПР [22–24]. В нормальных условиях очень низкие уровни fFN обнаруживаются в цервикально-вагинальном содержимом (< 50 нг/мл) в середине беременности. Уровни более 50 нг/мл на сроке 22–27 нед беременности или после него были ассоциированы с повышенным риском развития ПР.

Качественный тест (положительный > 50 нг/мл) обладает ограниченной прогностической способностью, так как его чувствительность и положительная прогностическая ценность низки. Однако отрицательный тест на фетальный фибронектин имеет высокую прогностическую ценность вплоть до 34 нед гестации и предполагает, что ПР не начнутся в течение следующих недель. Лучшие результаты были получены при количественном определении: например, Abbot et al. проспективно оценивали прогностическую точность количественного определения фетального фибронектина для риска развития ПР у бессимптомных женщин высокого риска между 22-й и 27-й нед беременности. Исследования показали, что частота ПР

¹ Цветной вариант изображения см. в электронной версии статьи по адресу: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1275>

на сроке меньше 34 нед беременности увеличивается с ростом концентрации фетального фибронектина; более того, порог концентрации fFN 200 нг/мл имел положительное прогностическое значение в 37,7%, специфичность — 96% и площадь под кривой — 0,78 (доверительный интервал 0,73–0,84) для прогнозирования ПР до 34 нед [21, 24, 25].

В настоящее время необходимы дальнейшие исследования, для того чтобы узнать, может ли широкое использование количественного определения фетального фибронектина в сочетании с другим методом скрининга, таким как длина шейки матки, оптимизировать исходы для женщин с риском развития ПР независимо от предшествующего анамнеза.

Белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (pHIGFBP-1), по-видимому, значительно выше в выделениях из шейки матки у пациенток с ПР, поэтому он был предложен в качестве маркера для прогнозирования ПР. В сочетании с длиной шейки матки pHIGFBP-1 был предложен в качестве альтернативы определению фетального фибронектина для выявления группы женщин с угрозой ПР в течение ближайших 7 дней [26, 27].

Недавний обзор показал, что *плацентарный альфа-1-микроглобулин (PAMG-1)* обладает высокой прогностической точностью при преждевременных родах в течение 7 дней у женщин с признаками и симптомами ПР. Положительная прогностическая ценность PAMG-1 была значительно выше, чем у тестов на выявление pHIGFBP-1 и фетального фибронектина, которые использовались до сих пор из-за их высоких отрицательных прогностических значений [28, 29].

Провоспалительные цитокины и естественные антимикробные вещества в шеечно-вагинальном содержимом также были исследованы как предикторы преждевременных родов [30, 31]. Из-за прямой зависимости между концентрациями внутриамниотических и цервикальных цитокинов их анализ в цервикальном секрете может быть использован в качестве показателя внутриматочного воспаления [31]. Необходимы более масштабные исследования для оценки того, могут ли эти биомаркеры улучшить прогноз ПР и выявить случаи вторичной внутриутробной инфекции.

Оценка риска у женщин с симптомами преждевременных родов

В большинстве стран выявление ПР основано только на клинических субъективных данных. Это увеличивает риск госпитализации и финансовые затраты, а также ненужные и потенциально вредные вмешательства, такие как использование токолиза и пренатальное введение кортикостероидов [7].

Симптомы, о которых сообщают беременные женщины с подозрением на ПР, следующие: тазовая боль, вагинальные выделения, боль в спине и менструальноподобная реакция. Несколько исследований показало, что проведение трансвагинальной цервикометрии является важным предиктором оценки ПР у женщин с клиническими проявлениями ПР [32, 33]. Измерение длины шейки матки у таких женщин может выявить значительную долю тех, кто родит в течение ближайшей недели, и помочь оптимизировать их ведение [34]. Длина шейки матки менее 15 мм является предиктором родов на 34-й нед примерно в 70% случаев. И напротив, длина более 30 мм имеет благоприятный прогноз: у большинства женщин с такой длиной шейки матки ПР на 34-й нед не происходит [34]. Однако у большинства пациенток с клиническими проявлениями

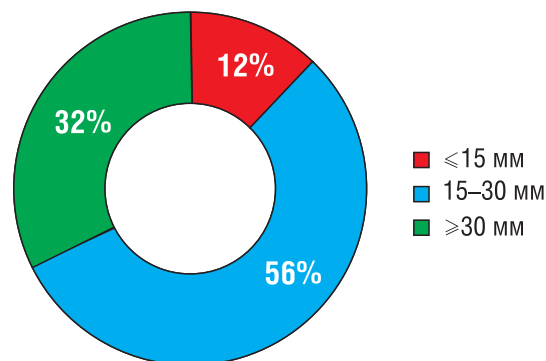


Рис. 7. Распределение длины шейки матки у женщин с подозрением на угрожающие преждевременные роды

ми ПР длина шейки матки находится в пределах от 15 до 30 мм. Анализ нашего опыта оказания первой медицинской помощи при подозрении на угрожающие ПР свидетельствует, что у более 50% женщин длина шейки матки находится в пределах от 15 до 30 мм (рис. 7).

У таких пациенток использование биомаркеров в отдельности или в дополнение к другим ультразвуковым показателям (например, заднего угла шейки матки, эластографии) имеет наибольшую прогностическую ценность (рис. 8). Согласно данным литературы, чаще всего речь идет о тесте, основанном на выявлении плацентарного альфа-1-микроглобулина [7].

Оценка риска у женщин без симптомов ПР

Хороший скрининг-тест должен быть безопасным, недорогим и легко воспроизводимым, а его полезность зависит от частоты заболевания. Кроме того, чтобы быть клинически полезным, прогностический тест должен быть связан с вмешательством, которое снижает риск ПР и перинатальной смертности.

В наше время доступны три профилактических средства для предотвращения ПР, а именно прогестерон, швы на шейку матки и акушерский цервикальный пессарий.

Прогестерон

Рандомизированные клинические исследования и метаанализ данных пациентов показали, что вагинальный прогестерон значительно снижает риск ПР у женщин без клинических проявлений с короткой шейкой матки. Как следствие, женщинам без клинических проявлений ПР с сонографически короткой (≤ 25 мм) шейкой матки независимо от их акушерского анамнеза следует назначать лечение вагинальным прогестероном для профилактики ПР и неонатальной заболеваемости [35–37].

Цервикальный серкляж (наложение швов на шейку матки)

Шов на шейку матки не предотвращает развитие ПР у всех женщин с короткой шейкой матки. Тем не менее имеются данные, что в группе женщин с одноплодной беременностью и спонтанными ПР в анамнезе наложение швов на шейку матки снижает риск ПР, перинатальной заболеваемости и смертности [38, 39].

Цервикальный пессарий

Цервикальный пессарий — силиконовое устройство, которое используется для предотвращения ПР. Ведущи-

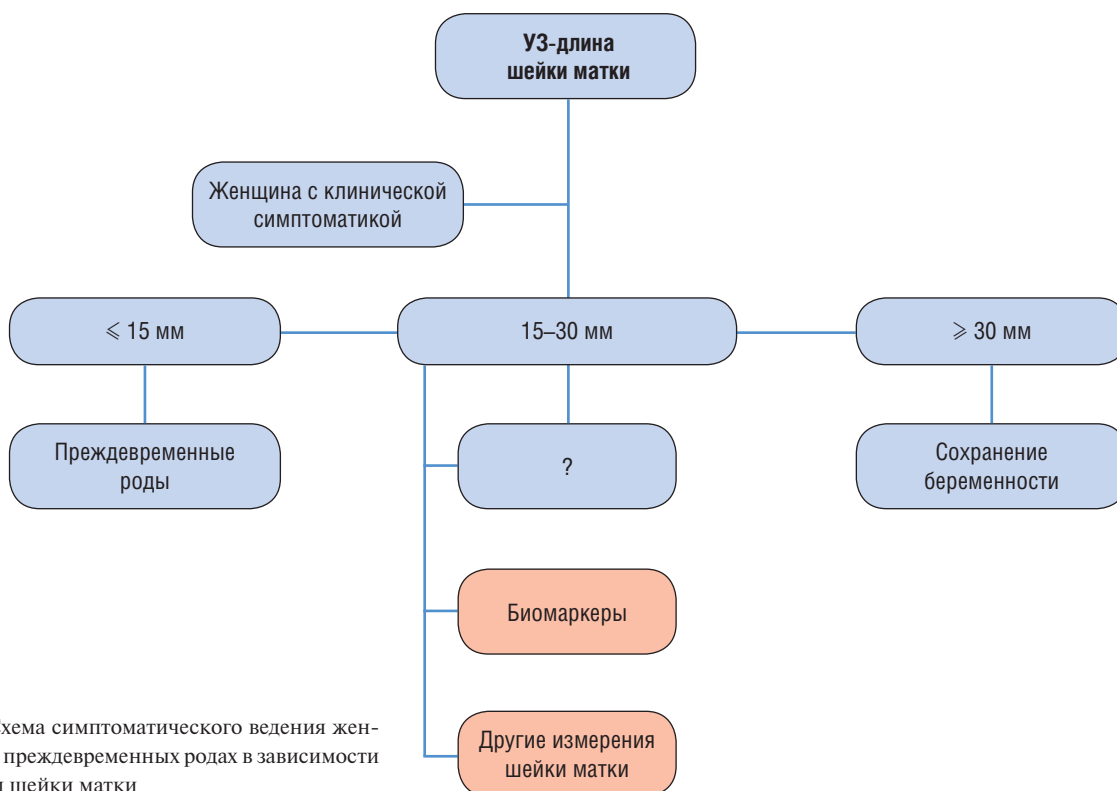


Рис. 8. Схема симптоматического ведения женщин при преждевременных родах в зависимости от длины шейки матки

274

ми гипотезами, объясняющими механизм его действия, являются две: пессарий помогает удерживать цервикальный канал закрытым и пессарий изменяет наклон цервикального канала таким образом, чтобы вес беременной матки не был направлен непосредственно на область внутреннего зева.

Недавно проведенные рандомизированные исследования, изучающие профилактическое влияние установки цервикального пессария на развитие ПР у женщин без симптомов ПР при одноплодной беременности с короткой шейкой матки, дали противоречивые результаты [40, 41]. Метаанализ показал, что профилактическое применение цервикального пессария при одноплодной беременности с длиной шейки матки ≤ 25 мм на сроке от 20 до 24 нед не предотвращает ПР и не улучшает перинатальный исход [42]. Дальнейший метаанализ отдельно взятых пациентов позволит прояснить, является ли цервикальный пессарий полезным в подгруппах женщин с одноплодной беременностью с и без ПР в анамнезе или требуются другие cut-off, отличные от 25 мм [42].

Все характеристики, такие как длина шейки матки, диагностированная с помощью ТУЗИ, и биомаркеры, являются полезным скрининговым тестом для прогнозирования спонтанных ПР.

При нормальной беременности длина шейки матки не изменяется между 14-й и 28-й нед, ее длина определяется следующим образом: 15 мм — 2-й перцентиль; 20 мм — 5-й перцентиль; 25 мм — 10-й перцентиль; 35 мм — 50-й перцентиль; 45 мм — 90-й перцентиль

После 28–32 нед гестации постепенное уменьшение длины шейки матки нормально [43]. Во втором триместре длина шейки матки менее 25 мм считается короткой, так как 25 мм соответствует 10-му перцентилю для данного гестационного возраста [7, 43]. В одном многоцентровом проспективном исследовании (The Preterm Prediction Study) оценивалась выборка женщин низкого и высоко-

го риска, которым требовалась дородовая консультация и/или терапия. Известно, что длина шейки матки меньше 25 мм занимает видное место в литературе как порог значимости для прогнозирования ПР и имеет широкое клиническое применение. Однако положительная прогностическая ценность короткой шейки матки оказалась низкой при оценке в нормальной антенатальной популяции, включающей женщин с низким и высоким риском. Только 18% женщин в этом исследовании с длиной шейки матки < 25 мм родили до 35-й нед беременности [4]. В мире существуют определенные различия в отношении порогового значения, при котором следует начинать терапию женщин без клинических проявлений. В разных клинических рекомендациях используются различные пороговые значения, включая < 15 мм, < 20 мм, < 25 мм. Американская коллегия акушеров и гинекологов (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) использует пороговое значение < 20 мм у женщин без предшествующих ПР и < 25 мм у женщин с предшествующими самопроизвольными ПР на сроке < 34 нед беременности [43, 44].

De Carvalho et al. [45] обнаружили, что длина шейки матки короче на сроке 21–24 нед у женщин с предыдущими ранними (< 37 нед) родами в анамнезе и ПР до 34 нед в эту беременность по сравнению с женщинами без анамнеза ПР. Длина шейки матки < 25 мм имела положительное прогностическое значение у 12,5% женщин без ПР в анамнезе и у 33,5% женщин с предшествующими ПР, что указывает на аддитивный эффект прошлого акушерского анамнеза.

В ряде исследований сообщалось, что укорочение длины шейки матки с течением времени связано с повышенным риском ПР. Уменьшение сонографической длины шейки матки, измеренной трансвагинально в динамике несколько раз, было предложено в качестве лучшего предиктора спонтанных ПР, чем просто однократное определение длины шейки матки [46–48].

Вопрос о том, следует ли проводить скрининг длины шейки матки всем беременным женщинам или ограничиваться теми, кто подвержен высокому риску ПР, является предметом дискуссии. Кроме того, метаанализ рандомизированных исследований 2019 г. не нашел достаточных доказательств, чтобы рекомендовать рутинный скрининг длины шейки матки всем беременным женщинам [49].

Существуют некоторые ограничения в сравнении клинических исследований: вариация порогового значения короткой шейки матки и различия в сроках проведения скринингового обследования, а также отсутствие стандартного протокола ведения женщин в зависимости от длины шейки матки. Популяционные характеристики, которые могли бы повлиять на результаты теста, включают соотношение одно- и многоплодной беременности, женщин с симптомами и без, интактных мембран и с разрывом плодных оболочек, предшествующих спонтанных родов и отсутствия предшествующих спонтанных ПР, предшествующих ПР и предшествующих операций на шейке матки. По крайней мере в одном анализе был сделан вывод о том, что у женщин без предшествующих спонтанных ПР универсальный скрининг длины шейки матки был экономически эффективным по сравнению со скринингом на основе риска и без скрининга [50, 51]. Cahill et al. [52] провели анализ принятия решения путем сравнения экономической эффективности четырех стратегий, таких как: 1) универсальный ультразвуковой скрининг всех беременных путем измерения длины шейки матки в сочетании с лечением вагинальным прогестероном; 2) ультразвуковой скрининг измерения длины шейки матки только среди женщин с повышенным риском ПР и последующее лечение вагинальным прогестероном; 3) лечение женщин высокого риска с помощью 17 альфа-гидроксипрогестерона капроат, без ультразвукового скрининга; 4) отсутствие скрининга и лечения. Универсальный ультразвуковой скрининг с терапией вагинальным прогестероном был доминирующей стратегией и привел к наибольшему снижению ПР до 34 нед. В целом экономический анализ показывает, что универсальный скрининг длины шейки матки с применением вагинального прогестерона представляется

экономически эффективным ввиду значительных затрат на тяжелую неонатальную заболеваемость, связанную с ПР, по сравнению с относительно скромными затратами на ультразвуковое исследование и вагинальный прогестерон.

Мы предлагаем проводить универсальный скрининг длины шейки матки во время второго триместра, если позволяют местные ресурсы в плане квалификации, оборудования и средств.

Заключение

Ультразвуковое измерение длины шейки матки позволяет выявлять женщин из группы риска развития ПР не только при появлении симптомов, но и без типичной симптоматики и может использоваться в качестве теста первой линии. Этот ультразвуковой скрининг-тест требует соответствующей подготовки и может быть выполнен во время сканирования в середине беременности.

Не было обнаружено ни одного биомаркера или комбинации маркеров, которые были бы достаточно точными для прогнозирования ПР.

Комбинация с биохимическими и УЗИ-маркерами может улучшить идентификацию беременностей с риском ПР, но выбор наилучшего биохимического маркера еще предстоит установить.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на собственные средства авторов.

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

Участие авторов. Риццо Д., Маппа И., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Ю. — обзор публикаций, анализ полученных данных, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760–765. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl1):S2. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>.
- Behrman RE, Butler AS, eds. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11362/>. doi: <https://doi.org/10.17226/11622>.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996;334:567.
- Hughes K, Kane SC, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Cervical length as a predictor for spontaneous preterm birth in high-risk singleton pregnancy: current knowledge. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:7–15. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.15781>.
- Berghella V, Roman A, Daskalakis C, et al. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007;110:311. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000270112.05025.1d>.
- Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, Lamont RF, Mikhailov AI, Papantoniou N, Radzinsky V, Shennan A, Ville Y, Wielgos M, Visser GHA. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:2011–2030. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>.
- Gomez RI, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Gonçalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(4):956–964. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90014-0).
- Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG*. 2018;125:1361–1369.

10. Pinton A, Severac F, Meyer N, et al. A comparison of vaginal ultrasound and digital examination in predicting preterm delivery in women with threatened preterm labor: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:447–453.
11. Guzman ER, Vintzileos AM, McLean DA, Martins ME, Benito CW, Hanley ML. The natural history of a positive response to transfundal pressure in women at risk for cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:634–638.
12. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Can shortened midtrimester cervical length predict very early spontaneous preterm birth? *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004;191(1):298–303. doi: <https://doi.org/10.1016/ajog.2003.11.025>.
13. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:204–210.
14. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:706. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.4081>.
15. Parra-Saavedra M, Gomez L, Barrero E, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:44–45. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.9010>.
16. Baños N, Murillo-Bravo C, Julià C, Migliorelli F, Perez-Moreno A, Ríos J, Gratacós E, Valentin L, Palacio M. Mid-trimester sonographic Cervical Consistency Index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:629–636. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17482>.
17. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, Pivo S, Roman AS. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):376.e1–376.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.033>.
18. Yamaguchi S, Kamei Y, Kozuma S, Taketani Y. Tissue elastography imaging of the uterine cervix during pregnancy. *J Med Ultras.* 2007;34:209–210. doi: <https://doi.org/10.1007/s10396-007-0150-2>.
19. Fruscalzo A, Mazza E, Feltovich H, Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J Med Ultras.* 2016;43:493–504. doi: <https://doi.org/10.1007/s10396-016-0723-z>.
20. Kim H, Hwang HS. Elastographic measurement of the cervix during pregnancy: Current status and future challenges. *Obstetrics & Gynecology Science.* 2017;60:1–7. doi: <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.1>.
21. Abbot DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:122.e1–122.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.890>.
22. Zhou MX, Zhou J, Bao Y, Chen YQ, Cai C. Evaluation of the ability of cervical length and fetal fibronectin measurement to predict preterm delivery in asymptomatic women with risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:153–157. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.909801>.
23. Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Seed PT, Kurtzman J, Shennan AH. The value of combined cervical length measurement and fetal fibronectin testing to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:928–932. doi: [10.3109/14767058.2010.535872](https://doi.org/10.3109/14767058.2010.535872).
24. Conde-Agudelo A, Papageorgiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *Br J Obstet Gynecol.* 2011;118:1042–1054. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02923.x>.
25. Lucaroni F, Morciano L, Rizzo G, D'Antonio F, Buonuomo E, Palombi L, Arduini D. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;3:726–734. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297404>.
26. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):57–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.060>.
27. Dawes LK, Prentice LR, Huang Y, Groom KM. The Biomarkers for Preterm Birth Study—A prospective observational study comparing the impact of vaginal biomarkers on clinical practice when used in women with symptoms of preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019. Sep 13. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13729>.
28. Wing DA, Haeri S, Silber AC, Roth CK, Weiner CP, Echebiri NC, Franco A, Pappas LM, Yeast JD, Brebnor AA, Quirk JG, Murphy AM, Laurent LC, Field NT, Norton ME. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared with Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol.* 2017;130:1183–1191. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002367>.
29. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219:610.e1–610.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.016>.
30. Manning R, James CP, Smith MC, Innes BA, Stamp E, Peebles D, Bajaj-Elliott M, Klein N, Bulmer JN, Robson SC, Lash GE. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. *Sci Rep.* 2019;9:11246. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47756-7>.
31. Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E, Grassi C, Romanini C. Ultrasonographic assessment of the uterine cervix and interleukin-8 concentrations in cervical secretions predict intrauterine infection in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynaecol.* 1998;12:86–92. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12020086.x>.
32. Gates M, Pillay J, Featherstone R, Hartling L, Wilson RD. Effectiveness and Accuracy of Tests for Preterm Delivery in Symptomatic Women: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41:348–362. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.06.019>.
33. Domin CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q.* 2010;26:241–248. doi: <https://doi.org/10.1097/ruq.0b013e3181fe0e05>.
34. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:54–64. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.7457>.
35. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *AJOG.* 2018;219(1):10–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.028>.
36. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:18–31. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.9017>.
37. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vagi-

276

- nal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:124.e1–124.e19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.003>.
38. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, Nicolaides KH, Roman A, Saccone G. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:569–577. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17457>.
 39. Story L, Shennan A. Cervical cerclage: an established intervention with neglected potential? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:17–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.01.013>.
 40. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, et al. Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1800–1806. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60030-0).
 41. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Rodriguez Calvo J. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med.* 2016;374:1044–1052. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511014>.
 42. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, Visentin S, Gizzo S, Volpe N, Maruotti GM, Rizzo G, Martinelli P, Berghella V. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2017;36(8):1535–1543. doi: <https://doi.org/10.7863/ultra.16.08054>.
 43. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG.* 2018;125:1361. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15173>.
 44. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120:964. Reaffirmed 2018. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182723b1b>.
 45. Pagani G, Stagnati V, Fichera A, Prefumo F. Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2016;48(1):56–60. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.15668>.
 46. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:234.e1–234.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.11.017>.
 47. Bastek JA, Hirshberg A, Chandrasekaran S, et al. Biomarkers and cervical length to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Obstet Gynecol.* 2013;122:283–289. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829ab714>.
 48. Iams JD. Cervical length-time to report the rate of change? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.030>.
 49. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD007235. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007235.pub4>.
 50. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, Thung SF. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:32–37. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.8911>.
 51. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:100.e1–100.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.192>.
 52. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamilio DM, Hassan SS, Macones GA, Romero R. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:548.e1–548.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.12.005>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Джузеппе Риццо, д.м.н., профессор [*Giuseppe Rizzo*, MD, PhD, Professor]; адрес: Италия, 00167, Рим, Ospedale Кристо; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8-2 [address: Ospedale Cristo Re, 00167, Roma, Italy; 8-2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; e-mail: giuseppe.rizzo@uniroma2.it, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>

Ильения Манна, ассистент кафедры [*Penia Mappa*, Assistant]; e-mail: giuseppe.rizzo@uniroma2.it, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9866-3050>

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор РАН [*Victoria O. Bitsadze*, MD, PhD, Professor, Professor of the RAS]; e-mail: vikabits@mail.ru, SPIN-код: 5930-0859, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

Хизроева Джамия Хизроевна, д.м.н., профессор [*Jamilya Kh. Khizroeva*, MD, PhD, Professor]; e-mail: jamatotu@gmail.com, SPIN-код: 8225-4976, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Макацария Александр Давидович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexander D. Makatsariya*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: gemostasis@mail.ru, SPIN-код: 7538-2966, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

О.И. Кит¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹,
Э.Ю. Геворкян²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Особенности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями и проведение клинических исследований в области онкологии в условиях пандемии COVID-19: опыт зарубежных стран

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) быстро охватила весь мир. Онкологические пациенты составляют особую группу риска, так как и само заболевание, и терапия, которую они получают, часто оказывают иммуносупрессивное действие. Исследователи разных стран предоставили первые рекомендации по лечению онкологических больных в период пандемии. Индивидуальные планы лечения должны корректироваться с целью минимизации рутинных посещений, процедур и исследований. Врачам-онкологам необходимо рассмотреть перевод пациентов на пероральное и подкожное введение препаратов вместо инфузионного, а также приостановление лучевой терапии или использование гипофракционирования. Также рекомендуется разработать профилактические меры и план действий в чрезвычайных ситуациях для оказания помощи пациентам. Пандемия новой коронавирусной инфекции оказала разрушительное воздействие на проведение клинических исследований в области гематологии и онкологии, так как многие научные сотрудники и ресурсы были направлены в институты и больницы для оказания помощи возросшему потоку пациентов с COVID-19. Следует ожидать резкое сокращение числа участников текущих исследований, задержки планируемых запусков новых гематологических и онкологических исследований, а также пагубные финансовые последствия и возможные задержки поставок перспективных лекарств пациентам. При проведении любых исследований в настоящее время обеспечение безопасности пациентов имеет первостепенное значение. Пандемия COVID-19 оказала серьезное негативное воздействие и на лечение больных с онкологическими заболеваниями, и на исследования в этой области. И лишь поддержка всех заинтересованных сторон поможет обеспечить помощь пациентам в это непростое время.

Ключевые слова: COVID-19, прогрессирующая онкопатология, иммуносупрессия, клинические исследования

Для цитирования: Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Геворкян Э.Ю. Особенности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями и проведение клинических исследований в области онкологии в условиях пандемии COVID-19: опыт зарубежных стран. Вестник РАМН. 2020;75(4):278–282. doi: 10.15690/vramn1384.

Введение

Вспышка коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) быстро переросла в глобальную пандемию. Пациенты с онкологическими заболеваниями [1, 2], а также реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составляют особую группу риска, поскольку они, как правило, старше по возрасту, страдают от множественных сопутствующих заболеваний и их иммунитет часто снижен вследствие онкологического заболевания или терапии. Нами проведен анализ данных литературы (использовались базы данных PubMed, Scopus), который свидетельствует, что онкологические заболевания оказывают влияние на течение новой коронавирусной инфекции. Так, ретроспективный анализ 355 пациентов, умерших от COVID-19 в Италии, показал, что у 20% из них были прогрессирующие онкологические заболевания [3, 4]. Однако в настоящее время для полного понимания влияния COVID-19 на пациентов с онкологическими заболеваниями данных пока недостаточно [5].

Особенности течения COVID-19 у пациентов с онкологическими заболеваниями и тактика ведения таких больных

По данным зарубежной литературы, приток большого числа пациентов с COVID-19, нуждающихся в интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких, привел к перегрузке всех звеньев системы здравоохранения в пострадавших регионах и странах, нарушив алгоритмы рутинного лечения гематологических и онкологических больных, которые представляют собой особенно уязвимую группу населения и чье состояние может значительно ухудшиться при задержке в оказании стандартной медицинской помощи. Ограничения на передвижение, нормативные указания, а также беспокойство пациентов привели к тому, что многие амбулаторные визиты заменились телефонными консультациями, а рутинные процедуры и исследования отложились.

Оценка соотношения риска и пользы от введения потенциально иммуносупрессивного лечения пациентам с онкологическими заболеваниями при недостаточ-

ной изученности нового инфекционного заболевания COVID-19, а также балансирование индивидуальных и общественных потребностей в новой реальности ограниченных ресурсов поставили онкологов перед новыми дилеммами. Исследователи, правительственные учреждения и научные общества предоставили первые рекомендации по лечению онкологических больных в течение существующего периода кризиса. Так, система здравоохранения Великобритании рекомендует заменять рутинные посещения пациентов на телефонные консультации или переносить их, лекарственные препараты — доставлять пациентам на дом, а сбор и обработку биологических образцов — проводить в ближайшем к месту жительства пациента медицинском учреждении. Индивидуальные планы лечения должны корректироваться по мере необходимости в течение всего периода пандемии [6].

Группу особого риска по COVID-19 составляют пациенты с лейкозом, лимфомой или миеломой, пациенты, получающие радикальную лучевую терапию при раке легких, цитотоксическую химиотерапию, иммунотерапию, моноклональные антитела, ингибиторы протеинкиназы или ингибиторы поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), а также те, кто недавно перенес трансплантацию костного мозга или стволовых клеток [6]. Европейское общество медицинской онкологии и Национальная служба здравоохранения Англии предложили многоуровневый подход для классификации пациентов по принципу необходимости безотлагательной терапии онкологических заболеваний во время пандемии. В первую очередь приоритет отдается пациентам, чье состояние является критическим или клинически неустойчивым, или же ожидается, что вмешательство приведет к существенному увеличению выживаемости или улучшению качества жизни. Онкологам рекомендуется рассмотреть возможность перевода пациентов с инфузионного введения препаратов

на подкожное или пероральное, увеличения интервалов между процедурами иммунотерапии, переноса несрочной поддерживающей терапии, использования гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора в качестве первичной профилактики фебрильной нейтропении, а также приостановления лечения пациентам, получающим длительную терапию [6]. Лучевая терапия должна быть приоритетной для пациентов с быстро пролиферирующими опухолями и тех, чья плановая лучевая терапия уже началась, а изменение фракционирования должно рассматриваться как вариант сокращения продолжительности лечения. Пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, при развитии COVID-19 рекомендовано лечить в пульмонологических отделениях или отделениях интенсивной терапии, а не в онкологических или радиотерапевтических отделениях [2].

Для сохранения ресурсов системы здравоохранения и уменьшения контакта пациентов с медицинскими учреждениями Американское общество клинической онкологии (The American Society of Clinical Oncology) рекомендует на время отложить процедуры онкоскрининга, требующие посещения медицинских учреждений (например, маммографию и колоноскопию). Необходимость проведения подобных «опциональных» процедур должна оцениваться с учетом соотношения риска и пользы в период пандемии.

В целом, в соответствии с рекомендациями Центров по контролю за заболеваемостью (CDC, США), любые посещения клиники, которые могут быть отложены без риска для пациента, должны быть отложены. Это касается пациентов с подозрением на онкологическое заболевание с низким риском быстрого прогрессирования (например, при незначительных подозрительных результатах при маммографии), а также пациентов с относительно низким риском рецидива.

O.I. Kit¹, Yu.A. Gevorkyan¹, N.V. Soldatkina¹, E.Y. Gevorkyan²

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

Cancer Treatment and Research in the Context of COVID-19 Pandemic: the Experience of Foreign Countries

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) has rapidly swept the world. Patients with cancer could be at particular risk of COVID-19, since they are often immunosuppressed by their therapy. Assessing the risk-benefit ratio of potentially immunosuppressive treatment for patients with cancer with insufficient knowledge of this new disease and balancing individual and community benefits poses acute ethical dilemmas for oncologists. Researchers provided the first guidelines for cancer patients treatment. Individual treatment plans should be adjusted to minimise routine visits, procedures and tests. Patients should be categorised into different priorities for receiving active cancer therapy during the pandemic. Oncologists should consider changing intravenous treatments to subcutaneous or oral routes, as well as suspending radiation therapy or using hypofractionation. In case of developing COVID-19 patients with cancer should be treated in the respiratory or intensive care units rather than in the oncology units. Preventive measures and emergency plans to help patients should also be developed. The COVID-19 pandemic has had a devastating impact on clinical research in haematology and oncology. A dramatic reduction in the number of participants in current research and delays in planned haematology and oncology research, as well as adverse financial consequences and potential delays in the delivery of promising drugs to patients should be expected. Regulatory agencies provided guidelines on managing clinical trials during the COVID-19 pandemic, emphasising the importance of pragmatism and flexibility in routine visits, procedures and tumour assessments and clearly documenting protocol deviations. Ensuring patients' safety during the pandemic is of primary priority. Every trial participant should be contacted before the planned visit to ensure they don't have any COVID-19 symptoms. Laboratory and radiological assessments should be done at the closest to patient medical facility, and some investigational products, such as oral medications, should be delivered directly to patient to avoid hospital visits. The COVID-19 pandemic has had a serious negative impact on both treatment of cancer patients and research in this area. The support of all stakeholders is the only thing that can help ensure the best possible care for patients at this difficult time.

Keywords: COVID-19, cancer, immunosuppression, clinical trials

For citation: Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV, Gevorkyan EY. Free Cancer Treatment and Research in the Context of COVID-19 Pandemic: the Experience of Foreign Countries. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):278–282. doi: 10.15690/vramn1384.

Руководство Центров по контролю за заболеваемостью для медицинских учреждений предлагает, по возможности, перенести плановые операции в стационарных учреждениях. Американская коллегия хирургов опубликовала руководство по сортировке онкологических больных, требующих оперативного лечения. Предлагается разделить эпидемиологические этапы распространения COVID-19 в условиях функционирования клиники на три фазы:

- I фаза (полуургентная) — незначительное количество больных с COVID-19 в клинике, больничные ресурсы не исчерпаны, в учреждении по-прежнему есть в достаточном количестве свободные аппараты искусственной вентиляции легких, а распространение COVID-19 не находится в стадии быстрой эскалации;
- II фаза (ургентная) — большое количество пациентов с COVID-19 в клинике, ограничены возможности проведения ИВЛ или распространение COVID в клинике приобретает нарастающий характер;
- III фаза (критическая) — все ресурсы клиники направлены на лечение пациентов с COVID-19 [7].

Однако онкологи должны подбирать варианты лечения пациента в индивидуальном порядке, учитывая потенциальный вред переноса необходимых операций, во многих случаях эти операции нельзя считать «опциональными». Кроме того, если операция требует послеоперационной интенсивной терапии, текущая загруженность отделения реанимации и интенсивной терапии также влияет на окончательное решение.

Общество хирургической онкологии сообщило результаты анализа данных о переносе онкологических операций для различных типов опухолей. Sud A. et al. [8] сообщают об увеличении 5-летней смертности, связанной с 6-месячной задержкой хирургического вмешательства при различных видах рака на стадиях 1, 2 или 3. Они оценивают существенное увеличение (> 30%) смертности от 3-й стадии заболевания разных типов в любом возрасте. Единственными ситуациями, при которых увеличение смертности было незначительным или отсутствовало, были заболевания 1-й стадии нескольких типов (например, рак молочной железы, меланома) и рак простаты на любой стадии в любом возрасте, кроме старческого. Что касается рака простаты, Ginsburg K. et al. [9] сообщили об отсутствии связи между задержкой радикальной простатэктомии у пациентов с раком простаты до 12 мес и неблагоприятными исходами.

В некоторых ситуациях (например, на ранней стадии рака молочной железы), когда неoadъювантная терапия обычно не рассматривается, может быть целесообразным начать именно ее при переносе плановой операции. Риски прогрессирования опухоли при переносе операции должны быть сопоставлены со сложностью случая, состоянием пациента, а также риском возникновения и воздействия COVID-19 на больного. Следует учитывать, что неoadъювантная терапия также требует посещения больницы и контакта между врачом и пациентом и, кроме того, сама по себе является иммуносупрессивной.

До тех пор пока не появится более точная информация, решения о коррекции или прекращении противоракового лечения у пациентов с активным COVID-19 должны основываться на оценке рисков: необходимо сравнить риск прерывания лечения рака и еще недостаточно определенный риск неблагоприятных исходов COVID-19 [10].

Распространенность онкологических заболеваний среди пациентов с COVID-19 варьируется в разных отчетах. Например, некоторые исследования, в основном

описывающие пациентов из Уханя (Китай), показывают, что распространенность онкологических заболеваний среди пациентов с COVID-19 составляет приблизительно 1–2%. С другой стороны, в отчете из Италии 8% пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии для лечения COVID-19, имели в анамнезе злокачественные новообразования, а 20% случаев смерти от COVID-19 составили пациенты с прогрессирующим раком.

Данные о клинических характеристиках больных онкологическими заболеваниями, инфицированных SARS-CoV-2, ограничены небольшими объемами выборки. Например, согласно отчету о 28 пациентах с COVID-19 из трех больниц в Ухане (Китай) [1]:

- 67% были мужчинами, средний возраст составлял 65 лет, а наиболее частым видом онкологического заболевания был рак легких (7 из 28), у 8% подозревалась нозокомиальная инфекция;
- клинические характеристики включали лихорадку (у 82% пациентов), сухой кашель (у 81%) и одышку (у 5%), лимфопения присутствовала у 82%, а страдали анемией 75% пациентов;
- с точки зрения клинического течения состояние более половины пациентов было тяжелым (15 из 28), а 6 (21%) нуждались в интенсивной терапии. Среди 7 пациентов, получавших химиотерапию, лучевую терапию, таргетную терапию или иммунотерапию в течение последних 14 дней, наблюдалось более тяжелое течение по сравнению с теми, кто не получал лечение в течение последних 14 дней (95%). Обнаружение консолидации на КТ при поступлении также было связано с более высоким риском тяжелого течения (95%);
- ретроспективный анализ показал, что 8 пациентов умерли (29%), 10 были выписаны, а 10 остались в больнице.

В проспективном когортном исследовании из Китая среди приблизительно 1600 пациентов с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 у 18 пациентов были злокачественные новообразования. Состояние этих 18 пациентов было более тяжелым и чаще требовало искусственной вентиляции легких и перевода в отделение реанимации по сравнению с пациентами без злокачественных новообразований (39 против 8%). Однако эти 18 пациентов представляют гетерогенную группу и не являются идеальным представлением всей популяции больных онкологическими заболеваниями. Такое небольшое количество пациентов и отсутствие информации о потенциальных влияющих факторах, таких как сопутствующие заболевания, не связанные с онкологическим процессом, не позволяют сделать вывод или провести точное сравнение риска COVID-19 между пациентами с прогрессирующим онкологическим заболеванием, получающими терапию, и теми, кто находится в стадии ремиссии.

Зарубежные рекомендации для врачей-онкологов в период пандемии COVID-19

Зарубежные рекомендации для врачей-онкологов в период пандемии COVID-19 заключаются в следующем:

- поддерживать связь с местными административными органами с целью разработки профилактических мер и планов действий в чрезвычайных ситуациях для оказания помощи пациентам с онкологическими заболеваниями в условиях пандемии COVID-19;
- совместно с местными административными органами изучать стратегии разделения медицинского персона-

ла, работающего с онкологическими заболеваниями, на операционные и резервные бригады, чередующиеся в «сменах», эпидемиологически совместимых с инкубационным периодом COVID-19, составляющим 14 дней;

- изучить возможности телефонных или онлайн-конференций для консультации пациентов, особенно получающих пероральную терапию;
- внедрить стратегии телефонной сортировки для выявления пациентов с гриппоподобными симптомами и уменьшения массового скопления пациентов в залах ожидания;
- обсудить преимущества и риски паллиативной терапии в условиях пандемии COVID-19 и местных ограничений, учитывая все соответствующие факторы — прогноз заболевания, сопутствующие заболевания, предпочтения пациента, вероятность и риски от инфекции COVID-19;
- обсудить преимущества и риски поддерживающей терапии и варианты «терапевтических каникул» во время пандемии;
- пересмотреть схемы лечения с целью сокращения числа посещений больниц во время пандемии (раз в две или три недели в отличие от еженедельных, пероральных или подкожных альтернативы внутривенному введению);
- обсудить более короткие/ускоренные или гиподифракционированные схемы облучения с радиотерапевтами;
- использовать переливание компонентов крови только в случае острой необходимости;
- цитировать только достоверную информацию из научно обоснованных источников;
- разрабатывать информационные материалы для онкологических больных, а также проекты психологической поддержки для специалистов здравоохранения и пациентов.

Особенности проведения клинических исследований в области онкологии в условиях пандемии COVID-19

По данным зарубежных коллег, пандемия COVID-19 оказала разрушительное воздействие на проведение клинических исследований в области гематологии и онкологии, причем как с ближайшими, так и с отсроченными последствиями. Научные сотрудники, а также ресурсы были направлены в медицинские учреждения для оказания помощи возросшему потоку пациентов с COVID-19, а рутинная клиническая исследовательская деятельность была приостановлена. Приоритетным направлением исследований стало тестирование методов лечения COVID-19. Из-за ограничений на передвижение были затруднены отбор и квалификация объектов исследования, проверка исходных данных, предоставление отчетности по лекарственным средствам, аудит и обучение персонала объектов исследовательскими организациями. В период пика пандемии резко сократится число участников текущих исследований и возникнут задержки планируемых запусков новых гематологических и онкологических исследований. Кроме того, вероятны задержки при формировании базы данных клинических исследований из-за того, что координаторы работают удаленно с ограниченным доступом к исходным данным. Поскольку во время пандемии больницы и лаборатории перегружены, а также

для снижения риска заражения COVID-19 участников исследований некоторые предусмотренные протоколом консультации, процедуры и исследования, такие как, например, биопсия, были отложены или отменены. Большинство регулирующих органов требуют, чтобы инфекция COVID-19 и связанные с ней серьезные нежелательные явления, такие как одышка и острый респираторный дистресс-синдром, были сразу же зафиксированы и зарегистрированы [11].

В средне- и долгосрочной перспективе задержки с набором персонала, вызванные пандемией, негативно скажутся на сроках разработки лекарств, что повлечет пагубные финансовые последствия и потенциальные задержки поставок перспективных лекарств пациентам. Можно ожидать увеличение числа отклонений от протокола в течение всего периода пандемии, что потенциально повлияет на безопасность участников исследования из-за отсутствия или задержки сообщения о нежелательных явлениях. Синдром высвобождения цитокинов, который может являться последствием Т-клеточной терапии химерным рецептором антигена, также встречается в подгруппе пациентов с COVID-19 [12], но его влияние на текущие иммунотерапевтические исследования в настоящее время неизвестно.

Регулирующие органы, такие как Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США, Европейское агентство по лекарственным средствам и Британское агентство по регулированию лекарственных средств и медицинских изделий, выпустили руководства по ведению клинических испытаний во время пандемии COVID-19, подчеркивая важность прагматизма и гибкости в отношении плановых посещений, защиты безопасности пациентов, а также четкого документирования отклонений от протокола [13–15].

Согласно разработанным зарубежным рекомендациям, обеспечение безопасности пациентов во время пандемии имеет первостепенное значение. Следует проводить обучение по выявлению симптомов и лечению COVID-19, а также использованию средств индивидуальной защиты. За день до запланированного визита необходимо связаться с участником исследования по телефону, чтобы узнать, есть ли у него какие-либо симптомы COVID-19. Доступ в больницу должен быть ограничен для поставщиков, посетителей, наблюдателей исследования и аудиторов. Для участников исследования необходимо внедрить виртуальные службы поддержки, а наблюдателям исследования должен быть предоставлен удаленный доступ к медицинским картам для просмотра, проверки и подачи запросов. Такие системы должны иметь надежную защиту и контрольные журналы отчетности. В этой новой реальности приходится адаптировать свои обычные процессы и разрабатывать новые методы дистанционного, безопасного мониторинга испытаний, обучения персонала на местах, отчетности по лекарствам, а также проверки и анализа исходных данных, признавая и уважая различия в государственном законодательстве разных стран в отношении удаленного доступа к медицинским записям и прямой доставки лекарств пациентам.

Рекомендуется также рассмотреть возможность отмены опциональных процедур (например, биопсии) и разрешить проведение лабораторных и рентгенологических исследований в аккредитованном медицинском учреждении, расположенном ближе всего к месту жительства пациента. Некоторые исследуемые продукты, такие как пероральные препараты, которые пациенты обычно принимают самостоятельно, следует доставлять альтернативными без-

опасными методами, чтобы избежать дополнительного посещения больниц пациентами. Реализацию таких альтернативных процессов следует максимально согласовать с протоколом, а клинические исследователи должны документировать причины любых принятых чрезвычайных мер. Клинические исследователи должны также сообщать, как ограничения, связанные с COVID-19, привели к изменениям в проведении исследования, а также какие участники исследования были затронуты и как.

Заключение

Согласно данным зарубежной литературы, пандемия COVID-19 оказала огромное негативное влияние на лечение онкологических заболеваний и научные исследования в этой области. Однако при поддержке всех заинтересованных сторон пациенты с онкологическими заболеваниями и участники исследований смогут по-

лучить наилучшую помощь даже в это исключительно трудное время.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией данной статьи.

Участие авторов. О.И. Кит — концепция и дизайн исследования; Ю.А. Геворкян — обработка материала и оформление текста статьи; Н.В. Солдаткина — научное редактирование, подготовка статьи; Э.Ю. Геворкян — сбор, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование, оформление библиографии. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020. Published online March 26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>.
- You B, Ravaud A, Canivet A, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020. Published online March 25. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30204-7).
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. Published online March 23. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
- Eichenberger EM, Soave R, Zappetti D, et al. Incidence, significance, and persistence of human coronavirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(7):1058–1066. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0386-z>.
- Saini KS, de las Heras B, de Castro J, Venkitaraman R, Poelman M, Srinivasan G, Lamba Saini M, Verma S, Leone M, Aftimos Ph, Curigliano G. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30123-X).
- National Health Service England. Clinical guide for the management of noncoronavirus patients requiring acute treatment: cancer. March 23, 2020. Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf> (accessed: 01.04.2020).
- Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А., Корниецкая А.Л., Рубцова Н.А., Феденко А.А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. *Сибирский онкологический журнал*. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 5–22. [Kaprin AD, Gameeva EV, Polyakov AA, Kornetskaya AL, Rubtsova NA, Fedenko AA. Impact of the COVID-19 Pandemic on the oncological practice. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(3):5–22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>.
- Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, Nicol DL, Jhanji S, Boyce SA, Gronthoud F, Ward P, Handy JM, Yousaf N, Larkin J, Suh Y-E, Scott S, Pharoah PDP, Swanton C, Abbosh C, Williams M, Lyratzopoulos G, Houlston R, Turnbull C. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.009>.
- Ginsburg KB, Curtis GL, Timar RE, George AK, Cher ML. Delayed Radical Prostatectomy is Not Associated with Adverse Oncologic Outcomes: Implications for Men Experiencing Surgical Delay Due to the COVID-19 Pandemic. doi: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001089>.
- ASCO Coronavirus Resources. Available from: www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19.
- National Cancer Institute. Guidance for collection of adverse events related to COVID-19 infection. March 25, 2020. Available from: https://ctep.cancer.gov/content/docs/Adverse_Event_Guidance_COVID-19_Final_3-25-20.pdf (accessed: 06.04.2020).
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–1034. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30628-0).
- European Medicines Agency. Guidance to sponsors on how to manage clinical trials during the COVID-19 pandemic. March 20, 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/guidance-sponsors-how-manage-clinical-trials-during-covid-19-pandemic_en.pdf (accessed: 01.04.2020).
- US FDA. FDA guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 pandemic. March 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/136238/download> (accessed: 01.04.2020).
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Managing clinical trials during Coronavirus (COVID-19). March 19, 2020. Available from: <https://www.gov.uk/guidance/managing-clinical-trials-during-coronavirus-covid-19> (accessed: 01.04.2020).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Солдаткина Наталья Васильевна, д.м.н., в.н.с. [Natalya V. Soldatkina, MD, PhD, Leading Research Associate]; адрес: 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63 [address: 63 14th Liniya str., 344037, Rostov-on-Don, Russian Federation]; e-mail: snv-rnioi@yandex.ru, SPIN-код: 8392-6679, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>

Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Oleg I. Kit, MD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: rnioi@list.ru, SPIN-код: 1728-0329, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Геворкян Юрий Артушевич, д.м.н., профессор [Yurii A. Gevorgyan, MD, Professor]; e-mail: gevorgyan.000@mail.ru, SPIN-код: 8643-2348, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>

Геворкян Эльвина Юрьевна, студентка [Elvina Y. Gevorgyan, Student]; e-mail: elvina.gev@gmail.com, SPIN-код: 9968-1260, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1594-1746>

А.Н. Рожков¹, Д.Ю. Щекочихин¹, Н.М. Баулина²,
Н.А. Матвеева², О.О. Фаворова², А.С. Аксельрод¹,
Е.С. Тебенькова¹, Д.Г. Гогниева¹, Ф.Ю. Копылов¹

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

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Российская Федерация

Анализ уровней циркулирующих микро-РНК у пациентов с коронарной болезнью сердца при различной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Корреляция с данными МСКТ-КА

Обоснование. Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти людей во всем мире. Изучение роли регуляторных некодирующих РНК, к числу которых относятся короткие одноцепочечные молекулы микро-РНК, позволяет более детально понять патологические процессы, лежащие в основе прогрессирования атеросклероза. **Цель исследования** — сопоставить уровни циркулирующих микро-РНК у асимптомных пациентов с выявлением атеросклеротического поражения по данным мультиспиральной компьютерной томографии-коронарографии (МСКТ-КА) с рисками сердечно-сосудистых осложнений и клинико-демографическими характеристиками. Провести сравнительную оценку профилей циркулирующих микро-РНК в группах пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками. **Методы.** Уровни микро-РНК в плазме периферической крови пациентов определяли с использованием набора miScript miRNA PCR Array MHS-105Z (Qiagen). Значимость различий в уровнях микро-РНК между сравниваемыми группами определяли с помощью U-теста Манна–Уитни. Корреляции уровней циркулирующих микро-РНК с клинико-демографическими показателями оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Оценка рисков сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов проводилась по валидированным шкалам (ACC/АНА, Framingham, Score, MESA). Поражение коронарного русла, а также стабильность атеросклеротических бляшек при их выявлении оценивали с помощью МСКТ-КА. **Результаты.** Исследование показало значимое ($p < 0,05$) снижение уровней микро-РНК miR-16, miR-211, miR-195 в плазме пациентов с коронарной болезнью сердца, которое коррелировало с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкалам ACC/АНА, Framingham и MESA. При сравнении групп пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками у последних выявлено повышение уровня циркулирующей микро-РНК let-7b-5p ($p < 0,05$). **Заключение.** Выявлены значимые ассоциации трех исследуемых микро-РНК с расчетным риском ССО. Важным является выделение циркулирующей let-7b-5p в группе пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками. Установлены корреляции между уровнями циркулирующих микро-РНК и клинико-демографическими показателями пациентов. Исследование показывает участие некоторых микро-РНК в регуляции атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, стабильная атеросклеротическая бляшка, нестабильная атеросклеротическая бляшка, циркулирующие микро-РНК, let-7b-5p

Для цитирования: Рожков А.Н., Щекочихин Д.Ю., Баулина Н.М., Матвеева Н.А., Фаворова О.О., Аксельрод А.С., Тебенькова Е.С., Гогниева Д.Г., Копылов Ф.Ю. Анализ уровней циркулирующих микро-РНК у пациентов с коронарной болезнью сердца при различной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Корреляция с данными МСКТ-КА. Вестник РАМН. 2020;75(4):283–291. doi: 10.15690/vramn1325.

Обоснование

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых наиболее распространены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острое нарушение мозгового кровообращения [1], являются главной причиной смерти людей во всем мире. В основе патогенеза ИБС лежит процесс атеросклероза, центральную роль в котором играют факторы воспаления, иммунного ответа, вазоактивные молекулы и др. [2].

В течение последних двух десятилетий активно изучается вопрос участия микро-РНК (коротких одноцепочечных регуляторных молекул РНК) в различных биологических процессах. Многие исследования указывают на важную роль микро-РНК в инициации и прогрессировании ССЗ [3]. Показано, что они вовлечены в регуляцию локальных иммунных процессов при атероскле-

розе, а также в ремоделировании сосудов, способствуя или, наоборот, препятствуя их структурным изменениям [4]. Изменения уровней определенных микро-РНК ассоциированы с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ИБС [5, 6].

Основные исследования сфокусированы на анализе связи тех или иных микро-РНК с отдельными клиническими и демографическими показателями или с сердечно-сосудистыми событиями [6–8]. При этом существуют лишь единичные работы, связанные с определением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на основании интегральной оценки демографических, клинических и средовых (модифицируемых) признаков с помощью имеющихся широкодоступных инструментов — шкал [9, 10]. С клинической точки зрения дополнительный интерес представляет возможность использовать уровни микро-РНК в крови для оценки стабильности ате-

росклеротической бляшки, поскольку она определяет риски сосудистых событий и тактику лечения пациента [11]. В нашем исследовании проведено сравнение уровней различных микро-РНК, вовлеченных в воспалительный процесс, у пациентов со стабильными и нестабильными (мягкими) атеросклеротическими бляшками.

Цель исследования — сопоставить уровни циркулирующих микро-РНК у амбулаторных асимптомных пациентов с факторами риска атеросклероза коронарных артерий до начала исследования с данными МСКТ-КА, а также со степенью риска сердечно-сосудистых катастроф, оцененной по стандартным шкалам SCORE, ACC/AHA, Framingham и MESA.

Методы

Дизайн исследования

Данная работа по дизайну представляет собой исследование серии случаев. В ней проводится анализ уровней микро-РНК в плазме крови бессимптомных пациентов с факторами риска атеросклероза, которым была выполнена МСКТ-КА как скрининг в рамках научного протокола (Clinicaltrials.gov ID: NCT038558910), характеризующихся разной степенью риска ССО в соответствии с независимыми критериями: прогностические шкалы ССО SCORE, ACC/AHA, Framingham и MESA, ряд независимых клинико-демографических показателей и наличие нестабильных атеросклеротических бляшек.

Общими показателями, включенными во все четыре шкалы, являются: пол, статус курения, возраст, систолическое артериальное давление (АД), уровни общего холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), наличие сахарного диабета. Все шкалы, кроме SCORE, учитывают расовую принадлежность. Дополнительными показателями шкалы MESA являются коронарный кальциевый индекс (ККИ) по данным бесконтрастного МСКТ-исследования и отягощенный анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

Независимыми клинико-демографическими показателями были: индекс массы тела (ИМТ), уровни триглицеридов, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), креатинин плазмы крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ).

Нестабильность атеросклеротической бляшки определяли по следующим критериям: неровность внутреннего контура бляшки; низкая плотность бляшки (< 30 НУ); наличие микрокальцинатов; индекс ремоделирования сосуда > 1,1; признаки разрыва капсулы бляшки [12, 13]. При отсутствии таких изменений бляшки считались стабильными.

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- возраст 18–80 лет;
- пациенты, которым показано проведение МСКТ-КА, — бессимптомные пациенты с факторами риска ССО.

A.N. Rozhkov¹, D.Yu. Shchekochikhin¹, N.M. Baulina², N.A. Matveeva², O.O. Favorova²,
A.S. Akselrod¹, E.S. Tebenkova¹, D.G. Gognieva¹, Ph.Yu. Kopylov¹

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

²National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

Analysis of Circulating miRNA Levels in Coronary Heart Disease Patients with Varying Degrees of Cardiovascular Complications Risk. Correlations with the MSCT-CA Data

Rationale. Cardiovascular diseases remain the leading cause of human death in the world. Studying the role of regulatory non-coding RNAs, which include short single-stranded miRNA molecules, allows a more detailed understanding of the pathological processes underlying the progression of atherosclerosis. **Objective** — to compare the levels of circulating miRNAs in patients with coronary heart disease, confirmed by multislice computed tomography-coronarography (MSCT-CA), with risks of cardiovascular complications and clinical and demographic characteristics. To compare the profiles of circulating miRNAs in groups of patients with stable and unstable atherosclerotic plaques. **Methods.** MicroRNA levels in the plasma of peripheral blood of patients with coronary heart disease were determined using the miScript miRNA PCR Array MIHS-105Z kit (Qiagen). The significance of differences in miRNA levels between the compared groups was determined using the Mann–Whitney U-test. The correlations of the levels of circulating miRNAs with clinical and demographic parameters were evaluated using the Spearman correlation coefficient. Risk assessment of cardiovascular complications in these patients was carried out using validated scales (ACC/AHA, Framingham, SCORE, MESA). Atherosclerotic plaque stability was evaluated using MSCT-CA. **Results.** The study showed a significant ($p < 0.05$) decrease in miR-16, miR-211, miR-195 miRNA levels in the plasma of patients with coronary heart disease, which correlated with an increase in cardiac vascular risk (CVR) according to ACC/AHA, Framingham and MESA. When comparing groups of patients with stable and unstable atherosclerotic plaques, the latter revealed an increase in the level of let-7b-5p circulating microRNA ($p < 0.05$). **Conclusion.** Significant associations of the three studied microRNAs with the estimated risk of CVR were identified. It is important to find circulating let-7b-5p in a group of patients with unstable atherosclerotic plaques. Correlations were established between the levels of circulating microRNAs and clinical and demographic characteristics of patients. The study shows the involvement of some microRNAs in the regulation of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, stable atherosclerotic plaque, unstable atherosclerotic plaque, circulating miRNAs, let-7b-5p

For citation: Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, Baulina NM, Matveeva NA, Favorova OO, Akselrod AS, Tebenkova ES, Gognieva DG, Kopylov PY. Analysis of Circulating miRNA Levels in Coronary Heart Disease Patients with Varying Degrees of Cardiovascular Complications Risk. Correlations with the MSCT-CA Data. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):283–291. doi: 10.15690/vramn1325.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- беременность, кормление грудью;
 - нарушения углеводного обмена, в том числе сахарный диабет;
 - известная ИБС или типичная стенокардия;
 - любые оперативные вмешательства на сердце и крупных артериях в анамнезе (в том числе эндоваскулярные);
 - недостаточность кровообращения (I–IV классы по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации NYHA);
 - инфаркт миокарда в анамнезе;
 - ИМТ 35 и более;
 - наличие на момент исследования тяжелой соматической патологии (в том числе онкологических заболеваний, нарушений функции печени, почек, системных заболеваний, воспалительных процессов), за исключением атеросклероза коронарных артерий.
- Критерии исключения пациентов из исследования:
- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
 - выявление критерия невключения в исследовании на любом этапе наблюдения пациента.

Условия проведения

В исследование были включены пациенты Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Университетская клиническая больница № 1). Информированное добровольное согласие было получено от каждого участника.

Продолжительность исследования

Включение пациентов осуществлялось с января по июнь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Риск сердечно-сосудистых катастроф оценивали по четырем шкалам — SCORE, ACC/АНА, Framingham, MESA. По шкале SCORE риски оценивались как низкие (1–3%), средние (4–6%), высокие (7–9%) и очень высокие ($\geq 10\%$). По шкалам ACC/АНА и MESA риски оценивались как низкие ($< 5\%$), пограничные (5–7,5%), умеренные (7,5–10%) и высокие ($\geq 10\%$). По шкале Framingham риски оценивались как низкие ($< 10\%$), пограничные (10–15%), умеренные (15–20%) и высокие ($\geq 20\%$).

МСКТ-КА проводилась на 640-срезовом томографе нового поколения Toshiba Aquilion ONE с введением контрастного препарата «Ультравист 370». Одномоментно при подготовке к исследованию осуществлялся забор 8–10 мл венозной крови в пробирки с ЭДТА для последующего анализа уровней микро-РНК в плазме.

Получение свободной от тромбоцитов плазмы. Пробирку с цельной кровью центрифугировали при 1000g в течение 10 мин. Плазму, освобожденную от тромбоцитов, получали путем ее дополнительного двойного центрифугирования при 2500g в течение 15 мин.

Выделение РНК. Микро-РНК из плазмы, свободной от тромбоцитов, выделяли с помощью коммерческого набора miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen) согласно протоколу производителя. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (ThermoFisher Scientific).

Оценка уровней микро-РНК. Обратную транскрипцию выделенной РНК проводили с помощью набора miScript II RT Kit (Qiagen) согласно протоколу производителя. Количество РНК-матрицы для обратной транс-

крипции каждого образца составляло 250 нг. Сравнение уровней микро-РНК проводили с использованием набора miScript miRNA PCR Array MHS-105Z (Qiagen). Список 84 микро-РНК в этом наборе представлен в табл. 1. Оценку уровней микро-РНК проводили методом количественной ПЦР в реальном времени с последующим расчетом относительного уровня микро-РНК с использованием дельта-дельта C_t ($\Delta\Delta C_t$) метода. Для нормализации уровней микро-РНК использовали cel-miR-39-3p, добавляемую на этапе выделения микро-РНК.

Основной исход исследования

Выявление различий в уровнях отдельных циркулирующих микро-РНК из панели 84 микро-РНК, вовлеченных в воспалительный процесс, в группах пациентов с коронарной болезнью сердца с различной степенью сердечно-сосудистого риска в соответствии с прогностическими шкалами и с учетом присутствия нестабильных атеросклеротических бляшек.

Этическая экспертиза

Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Роль регуляторных РНК в оценке нестабильности атеросклеротических бляшек коронарных артерий». Исследование принято заседанием Локального этического комитета от 5 декабря 2018 г. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 11-18.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Количественные данные представлены в виде средних со стандартным (среднеквадратическим) отклонением. Для оценки значимости различий в уровнях микро-РНК между сравниваемыми группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимым считали результаты с $p < 0,05$. Корреляции оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Вычисления проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24 (США, 2018).

Результаты

Участники исследования

В исследование вошло 10 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. У одного участника исследования максимальная степень стенозирования коронарных артерий составила 55%, в то время как у остальных пациентов были выявлены атеросклеротические бляшки, сужающие просвет сосуда на 20–45%. Анализ ассоциаций уровней микро-РНК проводился при разделении пациентов на две группы — или по клиническим критериями (риски ССО, клинко-демографические показатели), или по наличию стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек.

В плазме крови пациентов определяли уровни 84 циркулирующих микро-РНК. В дальнейшее исследование были включены микро-РНК miR-16, miR-195, miR-211, miR-29a, miR-30a, miR-30e, miR-410, miR-449a, miR-656 и miR-9, присутствие которых в плазме крови наблюдали более чем у 60% пациентов, и let-7b-5p, «уникальная» для одной из двух групп пациентов, сравниваемых по стабильности атеросклеротических бляшек. Разделив пациентов на группы в соответствии с классификацией риска по различным шкалам, сопоставили уровни

Таблица 1. Перечень микро-РНК, уровень которых оценивается с помощью набора miScript miRNA PCR Array MHS-105Z

№	Микро-РНК	№	Микро-РНК	№	Микро-РНК
1	hsa-let-7a-5p	29	hsa-miR-19a-3p	57	hsa-miR-374a-5p
2	hsa-let-7b-5p	30	hsa-miR-19b-3p	58	hsa-miR-381-3p
3	hsa-let-7c-5p	31	hsa-miR-202-3p	59	hsa-miR-410-3p
4	hsa-let-7d-5p	32	hsa-miR-20a-5p	60	hsa-miR-424-5p
5	hsa-let-7e-5p	33	hsa-miR-20b-5p	61	hsa-miR-449a
6	hsa-let-7f-5p	34	hsa-miR-21-5p	62	hsa-miR-449b-5p
7	hsa-let-7g-5p	35	hsa-miR-211-5p	63	hsa-miR-454-3p
8	hsa-let-7i-5p	36	hsa-miR-23a-3p	64	hsa-miR-497-5p
9	hsa-miR-101-3p	37	hsa-miR-23b-3p	65	hsa-miR-511-5p
10	hsa-miR-106b-5p	38	hsa-miR-29a-3p	66	hsa-miR-513b-5p
11	hsa-miR-125a-5p	39	hsa-miR-29b-3p	67	hsa-miR-519c-3p
12	hsa-miR-125b-5p	40	hsa-miR-29c-3p	68	hsa-miR-519d-3p
13	hsa-miR-128-3p	41	hsa-miR-300	69	hsa-miR-520d-3p
14	hsa-miR-130a-3p	42	hsa-miR-301a-3p	70	hsa-miR-520e
15	hsa-miR-130b-3p	43	hsa-miR-301b-3p	71	hsa-miR-524-5p
16	hsa-miR-1324	44	hsa-miR-302a-3p	72	hsa-miR-543
17	hsa-miR-144-3p	45	hsa-miR-302b-3p	73	hsa-miR-545-3p
18	hsa-miR-145-5p	46	hsa-miR-302c-3p	74	hsa-miR-548c-3p
19	hsa-miR-15a-5p	47	hsa-miR-30a-5p	75	hsa-miR-548d-3p
20	hsa-miR-15b-5p	48	hsa-miR-30b-5p	76	hsa-miR-548e-3p
21	hsa-miR-16-5p	49	hsa-miR-30c-5p	77	hsa-miR-590-5p
22	hsa-miR-17-5p	50	hsa-miR-30d-5p	78	hsa-miR-607
23	hsa-miR-181a-5p	51	hsa-miR-30e-5p	79	hsa-miR-655-3p
24	hsa-miR-181b-5p	52	hsa-miR-340-5p	80	hsa-miR-656-3p
25	hsa-miR-181c-5p	53	hsa-miR-34a-5p	81	hsa-miR-875-3p
26	hsa-miR-181d-5p	54	hsa-miR-34c-5p	82	hsa-miR-9-5p
27	hsa-miR-186-5p	55	hsa-miR-372-3p	83	hsa-miR-93-5p
28	hsa-miR-195-5p	56	hsa-miR-373-3p	84	hsa-miR-98-5p

286

этих микро-РНК с клиническими параметрами. Аналогичный анализ был проведен и при распределении пациентов по типу атеросклеротических бляшек (вне зависимости от классификации пациентов по различным шкалам).

Ассоциация уровней микро-РНК с риском сердечно-сосудистых катастроф

При анализе ассоциации уровней выбранных микро-РНК с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф были выявлены значимые различия для некоторых из них (рис. 1–5). Уровни miR-16 и miR-195 в плазме крови пациентов были ниже при более высоком уровне риска развития ССО согласно шкале MESA. Кроме того, уровни еще одной микро-РНК — miR-211 — также были ниже у пациентов более высокого риска при определении по классическим шкалам ACC/ANA и Framingham.

Проводили также аналогичное сопоставление уровней микро-РНК с различными клинико-демографическими характеристиками (см. дизайн исследования). Значимые ассоциации представлены в табл. 2. Показано, что уровень циркулирующей miR-16 имеет положительную корреляцию с ИМТ ($p = 0,034$). Уровень miR-30a также положительно коррелирует с ИМТ ($p = 0,029$) и с уровнем ЛПНП в крови ($p = 0,029$). Уровни miR-30a, miR-30e

и miR-29a имеют положительную корреляцию с уровнем ЛПНП ($p = 0,029$ для обеих микро-РНК). Анализ уровня miR-195 выявил отрицательную корреляцию с ИМТ ($p = 0,003$), положительную — с уровнем ЛПВП ($p = 0,005$). Уровень miR-211 повышался с возрастом ($p = 0,021$), других значимых корреляций для этой микро-РНК не выявлено. Положительная корреляция с возрастом, а также с уровнем общего холестерина в крови была показана для miR-9 ($p = 0,001$; $p = 0,016$ соответственно). Уровень циркулирующей miR-410 был повышен у пациентов женского пола ($p = 0,046$) и снижен у курильщиков ($p = 0,046$). Уровень циркулирующей miR-656 положительно коррелирует с уровнем креатинина в плазме крови ($p = 0,038$). Уровень микро-РНК let-7b-5p положительно коррелирует с уровнем креатинина ($p < 0,05$) и ЛПНП ($p < 0,05$). Таким образом, показано изменение уровней всех исследованных циркулирующих микро-РНК, кроме miR-449a, при наличии коронарного атеросклероза.

Ассоциация уровней микро-РНК с типом атеросклеротических бляшек

Сравнение клинических характеристик пациентов со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками представлено в табл. 3. Пациенты из двух групп значимо не различались по возрасту и полу, а также по основным клиническим показателям, в том числе степени

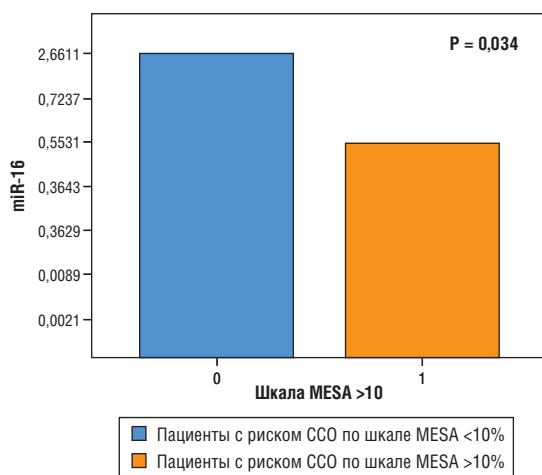


Рис. 1. Значимые различия в уровнях miR-16 у пациентов с риском ССО по шкале MESA менее и более 10% за 10 лет

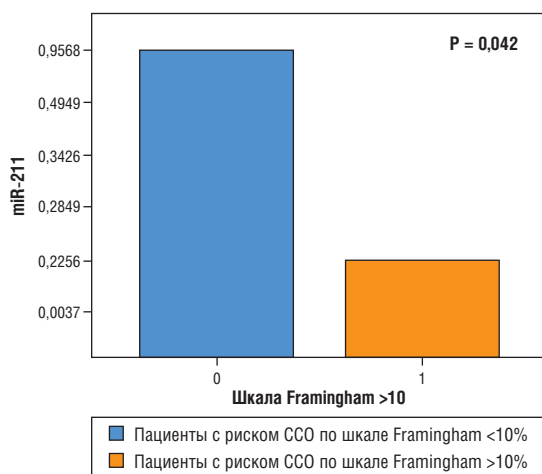


Рис. 2. Значимые различия в уровнях miR-211 у пациентов с риском ССО по шкале Framingham менее и более 10% за 10 лет

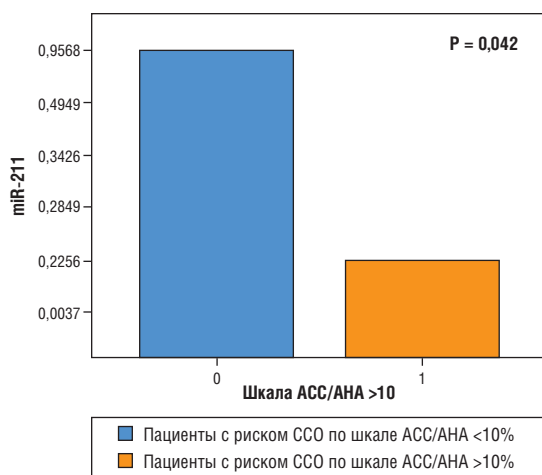


Рис. 3. Уровни miR-211 у пациентов с риском ССО по шкале ACC/AHA менее и более 10% за 10 лет

стенозирования коронарных артерий. Хотя в сравниваемых группах наблюдается большая разница средних значений ККИ, значимого отличия по этому показателю из-за их высокого разброса не выявлено. Согласно классическим шкалам, определяющим сердечно-сосудистый риск (ACC/AHA, Framingham, Score), пациенты с нестабильными бляшками имеют тенденцию к более высокому сердечно-сосудистому риску, однако при использовании

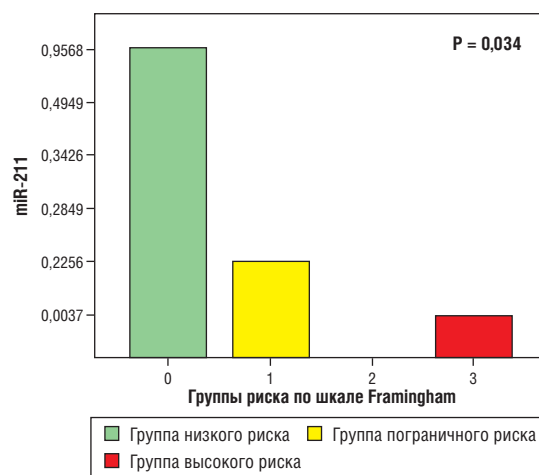


Рис. 4. Уровни miR-211 у пациентов с очень низким, низким, умеренным и высоким рисками по шкале Framingham

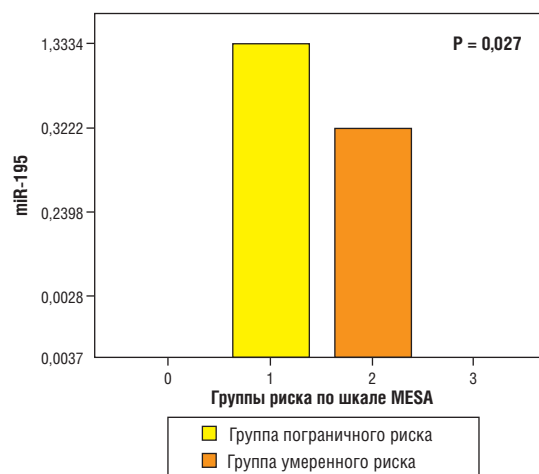


Рис. 5. Уровни miR-195 у пациентов с низким, пограничным, умеренным и высоким рисками по шкале MESA

шкалы MESA наблюдается противоположная тенденция. Тем не менее значимой разницы между группами не выявлено.

При сравнительном анализе уровней микро-РНК в зависимости от типа бляшки обнаружено значимое ($p < 0,05$) различие в уровне let-7b-5p: ее присутствие в плазме наблюдали только у пациентов с нестабильными бляшками. У пациентов со стабильными бляшками она отсутствовала.

Нежелательные явления

За время проведения исследования ни у одного из пациентов не возникло нежелательных явлений, связанных с проведением МСКТ-КА или с процедурой забора венозной крови.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые проведен анализ ассоциации уровней циркулирующих в плазме крови микро-РНК, вовлеченных в процесс воспаления, у пациентов с ИБС различной степени риска ССО. Степень риска определялась с помощью инструментов интегральной оценки — классических шкал (ACC/AHA, SCORE и Framingham), а также актуальной современной шкалы MESA со специфическим показателем ККИ, от-

Таблица 2. Корреляции между уровнями циркулирующих микро-РНК и клинико-демографическими показателями пациентов

Микро-РНК	ИМТ	Креатинин	ОХ	ЛПНП	ЛПВП	Возраст	Курение	Женский пол
miR-9	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,016$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-16	$p = 0,034$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-195	$p = 0,003$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,005$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-211	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,021$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-29a	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,029$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-30a	$p = 0,029$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,029$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-30e	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,029$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
miR-410	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,046$	$p = 0,046$
miR-656	$p > 0,05$	$p = 0,038$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
let-7b	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечание. Салатовым цветом обозначены положительные корреляции, голубым — отрицательные.

Таблица 3. Сравнение клинических характеристик двух групп пациентов — с нестабильными и стабильными атеросклеротическими бляшками

Показатель	Больные с нестабильными атеросклеротическими бляшками (N = 5)	Больные со стабильными атеросклеротическими бляшками (N = 5)	P-value
Возраст, годы	69,4±10,5	63,4±7,4	0,33
Женский пол, %	40	40	1,00
Курящие, %	40	40	1,00
ИМТ, кг/м ²	27,99±2,45	26,73±3,86	0,55
Креатинин, мкмоль/л	82,12±5,45	95,7±14,48	0,08
рСКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	71,74±16,79	62,05±7,09	0,27
Общий холестерин, ммоль/л	5,86±1,06	5,29±1,04	0,42
Триглицериды, ммоль/л	1,60±0,93	1,20±0,43	0,41
ЛПНП, ммоль/л	3,31±1,29	3,25±0,82	0,93
ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,18	1,62±0,61	0,40
Артериальная гипертензия, %	100	60	0,31
Отягощенный анамнез, %	60	60	1,00
Антигипертензивная терапия, %	100	60	0,31
Прием статинов, %	100	80	0,69
Кальциевый индекс по шкале Agatson, баллы	35,6	196,6	0,08
Шкала CadRads, баллы	2,0	2,2	0,35
Шкала ACC/АНА, баллы	22,2	11,2	0,13
Шкала Framingham, баллы	15,3	7,6	0,12
Шкала SCORE, баллы	7,0	5,6	0,71
Шкала MESA, баллы	9,8	15,04	0,23

Примечание. CadRads — шкала рентгенологической классификации тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла, основанная на рекомендациях Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), American College of Radiology (ACR) и North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI) [33].

ражающим стабилизацию атеросклеротической бляшки [14, 15].

Следует отметить, что, несмотря на ряд исследований, описывающих взаимосвязь уровней циркулирующих микро-РНК с прогнозом сердечно-сосудистых катастроф при ИБС, данные по сопоставлению с классическими шкалами ограничены, а со шкалой MESA отсутствуют. Стоит отметить исследование Zampetaki et al., в котором указывается на потенциальную (диагностическая значи-

мость не была достигнута) способность miR-126, miR-197 и miR-223 для оценки стандартного риска ССО по шкале Framingham.

Тем не менее авторы отметили общее улучшение точности в стратификации риска с применением данных микро-РНК [9]. Keller et al. для улучшения стратификации риска ССО согласно шкалам Framingham и SCORE использовали уровни циркулирующих в плазме крови miR-34a, miR-133, miR-223, miR-378 и miR-499. В ре-

зультате исследования улучшение чистой реклассификации без категорий (NRI) составило 0,42 для Framingham и 0,49 для SCORE ($p = 0,014$ и $0,005$ соответственно), что указывает на возможность использования этих микро-РНК для более точной оценки риска развития ССО [10].

Полученные нами данные об уровнях циркулирующих miR-16, miR-195 и miR-211 у пациентов из разных групп риска ССО получены впервые и требуют дальнейшей валидации на более крупной выборке пациентов.

Большая часть исследований miR-16 при ССЗ указывает на защитную функцию данной микро-РНК, поскольку она тормозит пролиферацию и миграцию клеток эндотелия [16], а также снижает провоспалительную активацию макрофагов в атеросклеротических бляшках при исследовании на мышах [17]. В исследовании O'Sullivan et al. уровень miR-16 значимо повышен в группе 50 пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля [18]. В исследовании уровней микро-РНК, ассоциированных с ЛПВП, полученного при заборе крови из коронарного синуса, правого предсердия и восходящего отдела аорты пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией (в том числе с острым коронарным синдромом (ОКС)) и группой контроля, было обнаружено, что уровни miR-223, miR-92a и miR-16 из правого предсердия были связаны с активностью ИБС. Так, уровень miR-16 при ОКС был достоверно выше, чем в контрольной группе. Более того, он был несколько выше, чем в группе стабильной ИБС. Авторы выдвинули предположение о том, что сердце может или захватывать, или выделять специфические микро-РНК в зависимости от природы повреждения миокарда или активности течения ИБС [19–21]. Интересно, что в нашей работе уровень miR-16 у пациентов более высокого риска ССО по шкале MESA был ниже, чем у пациентов более низкого риска. Вероятно, это связано с истощением защитных сил организма по мере прогрессирования заболевания.

Анализ корреляций уровней микро-РНК с клинико-демографическими данными пациентов с коронарным атеросклерозом в нашем исследовании показал отрицательную корреляцию уровня miR-195 с ИМТ, положительную — с уровнем ЛПВП; пониженный уровень miR-195 ассоциирован с более высоким риском ССО по шкале MESA. По данным Bras J. et al., miR-195 регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток стенки сосудов и препятствует провоспалительной активности макрофагов, что в конечном итоге обеспечивает антиатерогенную функцию miR-195 [22]. Полученные нами данные согласуются с результатами этого исследования, однако несколько противоречат данным Long G. et al., в исследовании которых значимое повышение уровня циркулирующих miR-195 (равно как и miR-30a и let-7b) в плазме крови наблюдали у пациентов с инфарктом миокарда (по сравнению с группой контроля) [23].

Участие miR-211 в патогенезе ССЗ изучено недостаточно. В исследовании Jiang Y. et al. показано повышение уровня циркулирующей miR-211 в плазме пациентов с атеросклерозом по сравнению с группой контроля [24]. В то же время в другой работе было показано, что частота инсультов (как ишемических, так и геморрагических) ниже у пациентов с аллелем rs2507800*Т гена ангиопоэтина-1 (*ANGPT1*), который ассоциирован с резистентностью к тормозящему влиянию miR-211 на экспрессию гена *ANGPT1* [25]. Продукт этого гена ангиопоэтин-1 участвует в патологических процессах, в основе которых лежит воспаление [26, 27].

Обращает на себя внимание уникальность let-7b-5p для группы пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками. Сведения о вовлеченности let-7b-5p в процессы атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки ограничены. Так, Brennan E. et al. описывают снижение уровня экспрессии let-7b в культурах гладкомышечных клеток, а также препаратах атеросклеротических бляшек человека при сахарном диабете, что ассоциировано с повышением маркеров внутрисосудистого воспаления [28]. В то же время в работе Parahuleva M. et al. показано снижение уровня let-7b в атеросклеротической бляшке у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с уровнями этой микро-РНК в стенках интактных артерий [29]. Интересно, что при сравнении уровней циркулирующих let-7b у пациентов с инфарктом миокарда и у группы здоровых добровольцев Long J. et al. получили противоположные данные [23]. Уровень let-7b-5p снижался в течение часа у пациентов, которым проводили разрушение бляшки при баллонной ангиопластике, однако при валидации на крупной выборке достоверной разницы получено не было [30]. В исследовании Bao M. et al. было показано, что let-7b наряду с let-7a участвует в функционировании эндотелия посредством ингибирования экспрессии рецепторов окисленных липопротеинов низкой плотности (LOX-1), которые под воздействием окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL) инициируют воспаление и гибель клеток эндотелия, что способствует развитию атеросклероза. При этом избыток oxLDL подавляет экспрессию let-7b, что, в свою очередь, увеличивает количество LOX-1 и замыкает порочный круг [31]. Также описано противовоспалительное действие let-7b при атеросклерозе за счет воздействия на провоспалительный интерлейкин-6 [32].

На основании этих данных можно высказать предположение, что в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки изменение уровня let-7b-5p происходит нелинейно: в начале процесса дестабилизации ее уровень компенсаторно увеличивается, обеспечивая снижение повреждения эндотелия, однако затем под воздействием внешних провоцирующих факторов уровень этой микро-РНК снижается, что способствует разрыву бляшки. В пользу этого предположения могут свидетельствовать данные о нелинейной динамике изменения уровней ряда микро-РНК при ССЗ, например после инфаркта миокарда. Гипотеза о диагностической значимости динамики изменений уровня let-7b-5p при дестабилизации атеросклеротической бляшки требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является малый размер выборки.

Заключение

Настоящее исследование показало значимые ассоциации miR-16, miR-211 и miR-195 с расчетным риском ССО согласно валидированным шкалам Framingham, ACC/АНА и MESA. Кроме того, было выявлено присутствие циркулирующей let-7b-5p в группе пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками в отличие от пациентов со стабильными бляшками, у которых данная микро-РНК в плазме не обнаружена. Также были выявлены корреляции уровней ряда микро-РНК с клинико-демографическими данными пациентов.

Результаты работы указывают на участие некоторых микро-РНК в регуляции атеросклероза, однако требуются дополнительные исследования для валидации полученных данных и уточнения их функциональной роли.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства гранта РФФИ № 18-54-53036 и зарегистрировано на Clinicaltrials.gov (ID: NCT038558910).

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

Участие авторов. Ф.Ю. Копылов — руководитель проекта; Ф.Ю. Копылов, Е.С. Тебенькова — руководители

группы клинической части; О.О. Фаворова — руководитель группы биологической части; Ф.Ю. Копылов, О.О. Фаворова, Д.Ю. Шекочихин — концепция исследования; А.Н. Рожков, Д.Ю. Шекочихин, А.С. Аксельрод, Е.С. Тебенькова, Д.Г. Гогниева — набор пациентов, подготовка биоматериала и проведение обследований; Н.М. Баулина, Н.А. Матвеева — выделение микро-РНК и оценка их уровней в плазме крови; А.Н. Рожков, Н.М. Баулина, Н.А. Матвеева — статистическая обработка результатов; А.Н. Рожков, Д.Ю. Шекочихин, Д.Г. Гогниева — написание текста; А.С. Аксельрод, О.О. Фаворова, Ф.Ю. Копылов — редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайсенко О.В., Рожков А.Н., Лишута А.С. Гиполипидемическая терапия в аспекте профилактики острых нарушений мозгового кровообращения: существующие стандарты, данные доказательной медицины и реальная практика // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — № 14 (3). — С. 434–440. [Gaisenk O V, Rozhkov AN, Lishuta AS. Hypolipidemic therapy in stroke prevention: existing standards, evidence-based medicine data and real practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(3):434–440. (In Russ.)] doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-434-440.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32:2045–2051. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
3. Zhang X, Dong H, Tian Y. MicroRNA Detection and Pathological Functions: Introduction. In: Zhang X, Dong H, Tian Y. eds. *MicroRNA Detection and Pathological Functions*, 1–6. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015.
4. Wei Y, Schober A, Weber C, Pathogenic arterial remodeling: the good and bad of microRNAs. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2013;304:H1050–9. doi: 10.1152/ajpheart.00267.2012.
5. Siddeek B, Mauduit C, Zydorczyk C, Benahmed M, Simeoni U. At the heart of programming: the role of micro-RNAs. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2018;9(6):615–631. doi: 10.1017/S2040174418000387.
6. Kim JS, Pak K, Goh TS, Jeong DC, Han ME, Kim J, Oh SO, Kim CD, Kim YH. Prognostic Value of MicroRNAs in Coronary Artery Diseases: a Meta-Analysis. *Yonsei Medical Journal*. 2018;59(4):495–500. doi: 10.3349/ymj.2018.59.4.495.
7. Li Y-H, Lin G-M, Lai C-P, Lin C-L, Wang J-H. The “smoker’s paradox” in Asian versus non-Asian patients with percutaneous coronary intervention longer than 6 months follow-up: a collaborative meta-analysis with the ET-CHD registry. *International Journal of Cardiology*. 2013;168:4544–4548. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.093.
8. McManus DD, Rong J, Huan T, Lacey S, Tanriverdi K, Munson PJ, Larson MG, Joehanes R, Murthy V, Shah R, Freedman JE, Levy D. Messenger RNA and MicroRNA transcriptomic signatures of cardiometabolic risk factors. *BMC Genomics*. 2017;18:139. doi: 10.1186/s12864-017-3533-9.
9. Zampetaki A, Willeit P, Tilling L, Drozdov I, Prokopi M, Renard J-M, Mayr A, Weger S, Schett G, Shah A, Boulanger CM, Willeit J, Chowniczky PJ, Kiechl S, Mayr M. Prospective study on circulating MicroRNAs and risk of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:290–299. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.056.
10. Keller T, Boeckel J-N, Groß S, Klotsche J, Palapies L, Leistner D, Pieper L, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, Pittrow D, Maerz W, Dörr M, Wittchen H-U, Baumeister SE, Völker U, Felix SB, Dimmeler S, Zeiher AM. Improved risk stratification in prevention by use of a panel of selected circulating microRNAs. *Scientific Reports*. 2017;7:4511. doi: 10.1038/s41598-017-04040-w.
11. Raitoharju E, Oksala N, Lehtimäki T. MicroRNAs in the atherosclerotic plaque. *Clinical Chemistry*. 2013;59:1708–1721. doi: 10.1373/clinchem.2013.204917.
12. Веселова Т.Н., Терновой С.К. Выявление нестабильных бляшек в коронарных артериях с помощью мультиспиральной компьютерной томографии // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. — 2014. — № 4. — С. 7–13. [Veselova TN, Ternovoy SK. MDCT in detection of unstable coronary plaques. *REJR*. 2014;4:7–13. (In Russ.)]
13. Yoo SM, Lee HY, Jin KN, Chun EJ, Ann FA, White CS. Current Concepts of Vulnerable Plaque on Coronary CT Angiography. *Cardiovascular Imaging Asia*. 2017;1:4. doi: 10.22468/cvia.2016.00073.
14. Van Rosendaal AR, Narula J, Lin FY, van den Hoogen IJ, Gianni U, Hussein A, Alawamlh O, Dunham PC, Peña JM, Lee S-E, Andreini D, Cademartiri F, Chinnaiyan K, Chow BJW, Conte E, Cury RC, Feuchtnr G, Hadamitzky M, Kim Y-J, Leipsic J, Maffei E, Marques H, de Araújo Gonçalves P, Plank F, Pontone G, Raff GL, Villines TC, Weirich HG, Al’Aref SJ, Baskaran L, Cho I, Danad I, Han D, Heo R, Lee JH, Rivzi A, Stuijzand WJ, Gransar H, Lu Y, Sung JM, Park H-B, Samady H, Stone PH, Virmani R, Budoff MJ, Berman DS, Chang H-J, Bax JJ, Min JK, Shaw LJ. Association of High-Density Calcified IAK Plaque with Risk of Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiology*. 2020;5(3):282. doi: 10.1001/jamacardio.2019.5315.
15. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, Carr JJ, Budoff MJ, Allison MA. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA*. 2014;311:271–278. doi: 10.1001/jama.2013.282535.
16. Stather PW, Sylvius N, Wild JB, Choke E, Sayers RD, Bown MJ. Differential microRNA expression profiles in peripheral arterial disease. *Circulation. Cardiovascular Genetics*. 2013;6:490–497. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.000053.
17. Liang X, Xu Z, Yuan M, Zhang Y, Zhao B, Wang J, Zhang A, Li G. MicroRNA-16 suppresses the activation of inflammatory macrophages in atherosclerosis by targeting PDCD4. *International Journal of Molecular Medicine*. 2016;37:967–975. doi: 10.3892/ijmm.2016.2497.
18. O’Sullivan JF, Neylon A, McCorrigan C, Blake GJ. MiRNA-93-5p and other miRNAs as predictors of coronary artery disease and

- STEMI. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:310–316. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.016.
19. Choteau SA, Cuesta Torres LF, Barraclough JY, Elder AMM, Martínez GJ, Chen Fan WY, Shrestha S, Ong KL, Barter PJ, Celermajer DS, Rye K-A, Patel S, Tabet F. Transcoronary gradients of HDL-associated MicroRNAs in unstable coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2018;253:138–144. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.190.
 20. De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, Assmus B, Dimmeler S, Zeiher AM. Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs. *Circulation*. 2011;124:1936–1944. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037572.
 21. Marques FZ, Vizi D, Khammy O, Mariani JA, Kaye DM. The transcardiac gradient of cardio-microRNAs in the failing heart. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18:1000–1008. doi: 10.1002/ejhf.517.
 22. Bras JP, Silva AM, Calin GA, Barbosa MA, Santos SG, Almeida MI. MiR-195 inhibits macrophages pro-inflammatory profile and impacts the crosstalk with smooth muscle cells. *PLoS One*. 2017;12:e0188530. doi: 10.1371/journal.pone.0188530.
 23. Long G, Wang F, Duan Q, Yang S, Chen F, Gong W, Yang X, Wang Y, Chen C, Wang DW. Circulating miR-30a, miR-195 and let-7b associated with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2012;7: e50926. doi: 10.1371/journal.pone.0050926.
 24. Jiang Y, Wang H-Y, Li Y, Guo S-H, Zhang L, Cai J-H, Cao H-M, Wang C-Y, Wang H, Liu L. Peripheral blood miRNAs as a biomarker for chronic cardiovascular diseases. *Scientific Reports*. 2014;4:5026. doi: 10.1038/srep05026.
 25. Chen J, Yang T, Yu H, Sun K, Shi Y, Song W, Bai Y, Wang X, Lou K, Song Y, Zhang Y, Hui R. A functional variant in the 3'-UTR of angiopoietin-1 might reduce stroke risk by interfering with the binding efficiency of microRNA 211. *Human Molecular Genetics*. 2019;19:2524–2533. doi: 10.1093/hmg/ddq131.
 26. Fujisawa T, Wang K, Niu X-L, Egginton S, Ahmad S, Hewett P, Kontos CD, Ahmed A. Angiopoietin-1 promotes atherosclerosis by increasing the proportion of circulating Gr1+ monocytes. *Cardiovascular Research*. 2017;113:81–89. doi: 10.1093/cvr/cvw223.
 27. Ou X, Gao J-H, He L-H, Yu X-H, Wang G, Zou J, Zhao Z-W, Zhang D-W, Zhou Z-J, Tang C-K. Angiopoietin-1 aggravates atherosclerosis by inhibiting cholesterol efflux and promoting inflammatory response. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2020;1865:158535. doi: 10.1016/j.bbali.2019.158535.
 28. Brennan E, Wang B, McClelland A, Mohan M, Marai M, Beuscart O, Derouiche S, Gray S, Pickering R, Tikellis C, de Gaetano M, Barry M, Belton O, Ali-Shah ST, Guiry P, Jandeleit-Dahm KAM, Cooper ME, Godson C, Kantharidis P. Protective Effect of let-7 miRNA Family in Regulating Inflammation in Diabetes-Associated Atherosclerosis. *Diabetes*. 2017;66:2266–2277. doi: 10.2337/db16-1405.
 29. Parahuleva MS, Lipps C, Parviz B, Hölschermann H, Schieffer B, Schulz R, Euler G. MicroRNA expression profile of human advanced coronary atherosclerotic plaques. *Scientific Reports*. 2018;8:7823. doi: 10.1038/s41598-018-25690-4.
 30. Li S, Lee C, Song J, Lu C, Liu J, Cui Y, Liang H, Cao C, Zhang F, Chen H. Circulating microRNAs as potential biomarkers for coronary plaque rupture. *Oncotarget*. 2017;8:48145–48156. doi: 10.18632/oncotarget.18308.
 31. Bao M-H, Zhang Y-W, Lou X-Y, Cheng Y, Zhou H-H. Protective effects of let-7a and let-7b on oxidized low-density lipoprotein induced endothelial cell injuries. *PLoS One*. 2014;9:e106540. doi: 10.1371/journal.pone.0106540.
 32. Hulsmans M, Holvoet P. MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease. *Cardiovascular Research*. 2013;100:7–18. doi: 10.1093/cvr/cvt161.
 33. Cury RC, Abbara S, Achenbach S, Agatston A, Berman DS, Budoff MJ, et al. CAD-RADS™ Coronary Artery Disease – Reporting and Data System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2016;10(4):269–281. doi: 10.1016/j.jcct.2016.04.005.

291

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рожков Андрей Николаевич, врач-кардиолог [Andrey A. Rozhkov, MD]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2, Trubetskaya str. 119992, Moscow, Russia]; e-mail: arozhkov@outlook.com, SPIN-код: 4073-3954, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2735-076X>;

Щекокихин Дмитрий Юрьевич, к.м.н., доцент [Dmitriy Yu. Shchekochikhin, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: agishm@list.ru, SPIN-код 3753-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

Баулина Наталья Михайловна, к.б.н., н.с. [Natalia M. Baulina, MD, PhD in Biology, Research Associate]; e-mail: tati.90@mail.ru, SPIN-код: 4704-0104, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8767-2958>

Матвеева Наталья Алексеевна, к.б.н., н.с. [Natalia A. Matveeva, PhD in Biology, Research Associate]; e-mail: natalijamat@rambler.ru, SPIN-код: 8760-4002, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4369-2882>

Фаворова Ольга Олеговна, д.б.н., профессор [Olga O. Favorova, PhD in Biology, Professor]; e-mail: olga_favorova@mail.ru, SPIN-код: 8500-7456, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5271-6698>

Аксельрод Анна Сергеевна, д.м.н., профессор [Anna S. Akselrod, MD, PhD, Professor]; e-mail: 7402898@mail.ru, SPIN-код: 4566-7759, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3417-794X>

Тебенкова Екатерина Сергеевна, к.м.н., доцент [Ekaterina S. Tebenkova, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: flor670@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4991-675X>

Гогниева Дарья Геннадиевна, врач-кардиолог, аспирант [Daria G. Gognieva, MD, PhD Student]; e-mail: dashkagog@mail.ru, SPIN-код: 4011-5405, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0451-2009>

Копылов Филипп Юрьевич, д.м.н., профессор [Philipp Yu. Kopylov, MD, PhD, Professor]; e-mail: fjk@inbox.ru, SPIN-код: 8287-6897, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5124-6383>

О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова

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

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): взгляд дерматолога

В обзоре представлены актуальные данные по вопросам патогенеза новой коронавирусной инфекции и ее кожных проявлений. Так, авторами чаще всего описываются уртикарные, папуло-везикулезные, пятнистые высыпания, в том числе пурпура, ливедо-ангиит, а также высыпания по типу «обмороженных пальцев». Сыпь появляется одновременно с основными симптомами инфекции или через несколько дней после их манифестации. Высыпания на коже относительно быстро регрессируют на фоне лечения новой коронавирусной инфекции и улучшения общего состояния пациента. В статье также приводятся данные о том, что у больных с тяжелым псориазом и атопическим дерматитом, инфицированных COVID-19 и получающих биологическую терапию (гуселькумаб, устекинумаб, адалимумаб, секукинумаб, иксекизумаб, этанерцепт, дупилумаб) и ингибиторы фосфодиэстеразы-4, COVID-19 имеет более легкое или бессимптомное течение. Кроме того, у этих пациентов не встречаются кожные проявления, характерные для COVID-19. В настоящий момент еще не разработано специфическое лечение новой коронавирусной инфекции, и полученные данные могут способствовать дальнейшему изучению механизмов действия биологических препаратов на COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, кожные проявления, биологическая терапия

Для цитирования: Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): взгляд дерматолога. Вестник РАМН. 2020;75(4):292–299. doi: 10.15690/vramn1359.

292

Эпидемиология и патогенез COVID-19

Возбудитель новой коронавирусной инфекции (COVID-19) — одноцепочечный РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2 рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae [1]. Происхождение коронавируса SARS-CoV-2 остается неизвестным. Рядом ученых были выдвинуты предположения, что природным резервуаром вируса могут служить летучие мыши [2], змеи [3] или панголины [4, 5]. Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Ранее считалось, что коронавирус способен персистировать в организме в течение 14 сут, однако Zhou F. et al. сообщают о том, что этот период может достигать 37 сут [6]. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем (от человека человеку), а также во время контакта с пищевыми продуктами, поверхностями и предметами, загрязненными вирусом [1].

Основными входными воротами возбудителя являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Заражение организма человека начинается со связывания белка шипа вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ-2). Рецепторы АПФ-2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы (ЦНС). Для успешного полного проникновения в клетку SARS-CoV-2 использует трансмембрано-связанную сериновую протеазу (TMPRSS2), которой праймирован белок шипа вируса, что способствует расщеплению АПФ-2 [7]. Обнаружено, что основной мишенью вируса являются альвеолярные клетки II типа легких, что вызывает развитие пневмонии [1].

Одноцепочечная РНК SARS-CoV-2 распознается внутриклеточными цитоплазматическими рецепторами (PRRs), которые стимулируют транскрипционный фактор NF-κB (регулятор воспаления) и регуляторные фак-

O.Yu. Olisova, E.M. Anpilogova

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

New Coronavirus Infection (COVID-19): from the Dermatologist's View

Recently published data on the pathogenesis and cutaneous manifestations of a new coronavirus infection (COVID-19) are presented. The most described lesions are urticarial, papulo-vesicular, erythematous rash, purpura, livedo-angiitis, as well as chilblains. Eruptions mainly appear together with main COVID-19 symptoms or a few days later. The treatment of new coronavirus infection may lead to a quick regression of skin lesions along with improvement of the general state of the patient. The review also provides data on the fact that COVID-19 patients with severe psoriasis and atopic dermatitis receiving biologic therapy (guselkumab, ustekinumab, adalimumab, secukinumab, ixekizumab, etanercept, dupilumab) and phosphodiesterase-4 inhibitors experience mild or asymptomatic COVID-19. Moreover, such patients do not develop cutaneous manifestations of COVID-19. The specific COVID-19 treatment has not been developed yet. We think that these findings might provide better understanding of mechanisms of action of biologic drugs in COVID-19.

Keywords: COVID-19, new coronavirus infection, cutaneous manifestations, biologic therapy

For citation: Olisova OYu, Anpilogova EM. New Coronavirus Infection (COVID-19): from the Dermatologist's View. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(4):292–299. doi: 10.15690/vramn1359.

торы интерферона [8]. Эти регуляторные молекулы вызывают продукцию интерферона I типа (IFN- α/β) и таких цитокинов острой фазы, как ФНО- α/β , ИЛ-1 β и ИЛ-6, медиаторов Th1 воспалительного иммунного ответа [9]. Столь массивное высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, получившее название «цитокиновый шторм», большинство исследователей расценивают как основной патогенетический механизм развития коронавирусной инфекции.

По мнению А.А. Кубанова и Д.Г. Дерябина, гибель в артериолах экспрессирующих АПФ-2 клеток под воздействием усиленного высвобождения провоспалительных цитокинов приводит к внутрисосудистому свертыванию и нарушению микроциркуляции с выходом жидкой части крови за пределы сосудистого русла, что позволяет рассматривать новую коронавирусную инфекцию как генерализованный вирусный васкулит с поражением артериол, а поражение легочной ткани — как вариант ангиогенного отека легкого [10].

Одна из основных причин уплотнения легких в период активной фазы коронавирусной инфекции — развитие обширного фиброза легких, который активируется SARS-CoV-2 по SMAD-зависимому сигнальному пути фактора опухолевого роста β (TGF- β). Легочный фиброз развивается в результате передифференцировки адипоцитов или липофибробластов в миофибробласты. В связи с этим адипоциты могут служить резервуаром для скопления вируса [11].

В структуре заболеваемости COVID-19 статистически преобладают лица мужского пола. Появляются сообщения о том, что тяжелое течение и смертность от коронавируса также гораздо выше среди лиц мужского пола [12]. Этому есть ряд возможных объяснений.

Wambier et al. из Калифорнии предположили, что, поскольку в транскрипции гена TMPRSS2 активное участие принимает рецептор андрогена [13, 14], гиперандрогенный фенотип может коррелировать с повышенной вирусной нагрузкой COVID-19, его диссеминацией в организме и развитием тяжелого поражения легких [15].

В свою очередь, Murrell D. et al. утверждают, что более тяжелое течение инфекции у мужчин может быть связано со способностью тестостерона повышать экспрессию АПФ-2, а эстрогена, наоборот, — понижать. Вследствие этого общая вирусная нагрузка будет значительно меньше у женщин, еще не находящихся в периоде постменопаузы. Кроме того, по данным авторов, низкий уровень АПФ-2, характерный для новорожденных, с возрастом увеличивается, что является одним из объяснений редкой заболеваемости детей и подростков [16].

Первый случай новой коронавирусной инфекции был зарегистрирован в ноябре 2019 г. у 55-летнего жителя г. Ухань в КНР, посещавшего оптовый рыбный рынок; в дальнейшем инфекция распространилась на всю территорию КНР [6]. Вскоре эпидемиологическая обстановка по COVID-19 резко осложнилась в ряде других стран (Южной Кореи, Иране, Италии), затем инфекция распространилась почти по всей планете, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии, вызванной COVID-19 [1]. На данный момент в мире зафиксировано 4 900 155 подтвержденных случаев и 323 333 смерти от коронавируса [17].

Несмотря на то что общая симптоматика новой коронавирусной инфекции к этому времени уже хорошо изучена, особый интерес в настоящий момент представляют все чаще появляющиеся наблюдения поражений кожи при этой инфекции.

Кожные проявления COVID-19

Первое сообщение о кожных проявлениях COVID-19 сделал итальянский дерматолог Recalcati. Он обнаружил, что из 88 пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией кожные высыпания были выявлены у 18 (20,4%) из них, при этом у 8 пациентов они появились одновременно с основными симптомами. Высыпания локализовались преимущественно на коже туловища и были представлены эритематозной сыпью ($n = 14$), крапивницей ($n = 3$), а также напоминающими ветряную оспу везикулезными элементами ($n = 1$) [18].

Tammaro A. et al. наблюдали развитие изолированных герпетиформных элементов на туловище у пациентов коронавирусного стационара. Высыпания были представлены везикулами с эритематозным венчиком по периферии и сопровождалась умеренным зудом [19].

Marzano A. et al. провели многоцентровое исследование, в которое были включены 22 пациента с папуло-везикулезной сыпью по типу ветряной оспы. Нужно отметить, что эти пациенты не принимали никаких лекарственных препаратов в течение 15 дней, предшествовавших ее появлению. При этом у 12 (54,5%) пациентов преобладали везикулезные (пузырьковые) элементы. В среднем высыпания манифестировали через 3 дня после появления основных симптомов новой коронавирусной инфекции и бесследно исчезали через 8 дней [20].

Французские дерматологи провели ретроспективное наблюдательное исследование, по результатам которого у 14 пациентов с подтвержденным COVID-19 встречались высыпания следующего характера: экзантема ($n = 4$), везикулы по типу ветряной оспы ($n = 2$), крапивница ($n = 1$), ливедо-ангиит ($n = 2$), пурпура ($n = 2$, в одном случае некротическая), высыпания по типу «обмороженных пальцев» ($n = 2$, в одном случае с феноменом Рейно), эруптивная ангиома ($n = 1$). Авторы предполагают, что появление высыпаний могло быть спровоцировано нарушением иммунной системы, васкулитами и тромбозом сосудов [21].

Moreno et al. сообщают о развитии генерализованной кореподобной сыпи у 32-летней пациентки, работающей в госпитале с COVID-19. Первыми симптомами заболевания были лихорадка, миалгия и астения. Находясь на самоизоляции, пациентка самостоятельно применяла только симптоматическое лечение (ацетоминофен). Однако на 6-й день заболевания на фоне субфебрильной температуры она отметила внезапное появление кожных зудящих высыпаний, которые локализовались на лице, шее, грудной клетке, животе, ягодицах, конечностях, а также в складках и на коже волосистой части головы и были представлены петехиями и папулезными элементами на эритематозном фоне. Через несколько дней зуд стал сильнее, в то время как интенсивность эритемы заметно снизилась. Процесс был купирован назначением внутривенных вливаний кортикостероидов и антигистаминных препаратов [22].

Estebanez A. et al. опубликовали данные о другом варианте проявления коронавирусной инфекции на коже. Так, обратившаяся за медицинской помощью 28-летняя женщина с жалобами на сухой кашель, заложенность носа, утомляемость, миалгию и артралгию на фоне нормальной температуры, через 4 дня отметила появление диареи, потерю обоняния и вкусовых ощущений. В качестве симптоматического лечения был назначен парацетамол. На 10-й день после отмены парацетамола пациентка отметила появление на коже обеих пяток

красновато-желтоватых папул, сопровождавшихся зудом. При этом остальные кожные покровы оставались свободными от высыпаний. Через 3 дня, несмотря на применение местных кортикостероидных средств, папулы прогрессировали в инфильтрированные эритематозные бляшки, сопровождающиеся зудом [23].

Серию из трех клинических случаев представили Gianotti R. et al. Первая пациентка 59 лет была госпитализирована в отделение интенсивной терапии по поводу двусторонней интерстициальной пневмонии. Через 3 дня она отметила появление эритемы на коже рук, туловища и нижних конечностей, которые спонтанно регрессировали через 5 дней. У другой пациентки 89 лет, страдавшей от кашля и лихорадки, в течение недели от появления первых симптомов появилась экзантема на коже туловища и рук. Была назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном и азитромицином, через 8 дней кожа пациентки была свободной от высыпаний. Также описан случай мужчины 57 лет, у которого на фоне полного здоровья внезапно появились зудящие генерализованные высыпания, представленные розеолами, а через 2 дня присоединились лихорадка, головная боль, кашель и боль в суставах. На фоне начатого лечения левофлоксацином и гидроксихлорохином количество кожных воспалительных элементов значительно уменьшилось [24].

294

Иранские дерматологи описали кожные высыпания при коронавирусной инфекции по типу розового лишая. Первыми симптомами заболевания у 27-летнего пациента были субфебрильная температура, утомляемость, гастроэнтерит и анорексия. Через 3 дня он отметил появление на левом предплечье шелушащейся бляшки округлых очертаний ярко розовой окраски, а через несколько дней — распространенной симметричной сыпи, представленной мелкими пятнами и бляшками, локализованными на туловище и верхних конечностях, напоминающими картину «рождественской елки» [25].

Атипичная многоформная эритема описана группой марокканских ученых. 17-летний подросток, 15 дней принимавший витамин С по поводу SARS-CoV-2, отметил появление на ладонях пятен и папул с отчетным валиком по периферии и западающим центром цианотичного оттенка. Аналогичный случай авторы наблюдали у 29-летнего мужчины, у которого через 12 дней после появления симптомов коронавирусной инфекции появились схожие высыпания на фоне трехдневного приема гидроксихлорохина в комбинации с азитромицином по поводу COVID-19. Лечение было продолжено, и кожные проявления полностью регрессировали [26]. На наш взгляд, в первом случае речь может идти о развитии токсикодермии на фоне приема витамина С. Во втором случае, вероятнее всего, действительно имеет место проявление коронавирусной инфекции, так как в связи с продолжением ранее назначенной терапии высыпания полностью регрессировали. Вместе с тем в любом случае необходимо проведение дифференциального диагноза между высыпаниями, характерными для коронавирусной инфекции и для токсикодермии.

Интересный случай острого генерализованного экзантематозного пустулеза в сочетании с многоформной эритемой описан итальянскими дерматологами из Бергамо. Через 3 дня после завершения курса лечения лопинавиром и ритонавиром в дозе 200 и 50 мг соответственно и гидроксихлорохином в дозе 200 мг по поводу SARS-CoV-2 пневмонии 70-летняя пациентка отметила внезапное появление зудящих пустулезных элементов на руках, вскоре высыпания распространились на кожу

туловища. В связи с ухудшением кожного процесса пациентка обратилась в клинику интенсивной терапии, где при осмотре на коже лица, туловища и верхних конечностей были выявлены нефолликулярные пустулы размером с булавочную головку на эритематозно-отечных очагах, напоминающих мишень. Описанные элементы симметрично локализовались на коже ягодиц, бедер и голеней. Применение преднизолона в дозе 0,3 мг/кг с постепенным ее снижением позволило добиться полного очищения кожных покровов [27].

Появление крапивницы как первого симптома коронавирусной инфекции описано Quintana-Castanedo L. et al. Испанский дерматолог, в течение 3 нед лечивший пациентов с COVID-19, на фоне субфебрильной температуры отметил внезапное появление уртикарных элементов на коже бедер и рук, сопровождавшихся умеренным зудом. COVID-19 был подтвержден с помощью ПЦР-теста. Высыпания полностью регрессировали на фоне приема антигистаминных препаратов в течение 1 нед [28].

Дерматологи из Мадрида описали развитие уртикарных элементов у 32-летней коронавирус-положительной пациентки на 6-й день от начала заболевания. Назначение антигистаминных препаратов позволило достичь полного регресса высыпаний [29].

Henry D. et al. также описали появление уртикарных элементов у 27-летней женщины, ординатора медицинского госпиталя, до начала основных симптомов коронавирусной инфекции. Так, через 48 ч после появления зудящей сыпи на коже лба, тыльной поверхности кистей и стоп у пациентки поднялась температура до 39,2 °С, начались озноб и боль в груди. Назначение парацетамола и антигистаминных препаратов позволило добиться улучшения состояния и исчезновения сыпи [30].

Острая крапивница как один из симптомов коронавирусной инфекции была описана бельгийскими учеными у 71-летнего пациента с метаболическим синдромом и перенесенным 18 мес назад инсультом в анамнезе. Основные симптомы заболевания включали лихорадку, гипоксемию, боль в груди, фибрилляцию предсердий и тахикардию, унилатеральную боль в лодыжках и запор. Уртикарии регрессировали на фоне приема биластина, однако через 14 дней после госпитализации пациент скончался [31].

Индонезийские ученые из города Тангеранг описали крапивницу у 51-летнего пациента с отягощенным анамнезом (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, дислипидемия и гиперурикемия) на 3-й день лечения в стационаре азитромицином, гидроксихлорохином и цефоперазон-сульбактамом (на 5-й день после появления основных симптомов — лихорадки, кашля, диспноэ и диареи). Высыпания локализовались только на коже лица и регрессировали после присоединения к основной анти-COVID-терапии антигистаминного препарата лоратадин [32].

Дерматологи из Марселя наблюдали пациента 39 лет, который поступил в отделение реанимации с лихорадкой 39 °С, сопровождавшейся кожной сыпью, которая появилась одновременно с поднятием температуры. Высыпания локализовались на коже верхних конечностей, груди, шеи, живота, кистей рук (при этом кожа лица и слизистые оболочки были свободны от высыпаний) в виде эритематозных бляшек округлых очертаний без субъективных ощущений. На следующий день была начата терапия гидроксихлорохином в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Через неделю сыпь полностью регрессировала.

ла и наступило лабораторно подтвержденное излечение COVID-19 [33].

Masson A. et al. из Франции провели ретроспективное общенациональное исследование, проанализировав историю болезни амбулаторных пациентов частных дерматологических практик в период пандемии COVID-19. В исследование вошли 277 пациентов со средним возрастом 27 лет (от 2 до 98). Кожные высыпания были разделены на шесть категорий: уртикарии ($n = 26$; 9%); везикулезная сыпь ($n = 41$; 15%); высыпания с акральной локализацией ($n = 142$; 80%); кореподобная сыпь ($n = 25$; 9%); петехиальная сыпь ($n = 7$; 3%); сетчатое ливедо ($n = 4$; 1%) и другие ($n = 41$; 15%). Авторы отмечают, что наиболее часто встречаемой сыпью оказалось псевдообморожение кожи с акральной локализацией ($n = 106$) [34].

Piccolo V. et al. сообщают, что у 54 пациентов с акральным псевдообморожением (57,4% женщин и 47,6% мужчин) высыпания чаще всего локализовались на стопах (85,7%), на стопах и кистях (7%) и в 6% случаев — только на кистях; были представлены отечной эритемой (31/54) и пузырьными высыпаниями (23/54). Боль и зуд встречались одинаково часто (27 и 27% соответственно). Отсутствие субъективных ощущений отмечалось в 25,4% случаев [35].

Дети болеют новой инфекцией гораздо реже, однако кожные симптомы COVID-19 встречаются и у них. Так, группа итальянских дерматологов во главе с Recalcati S. наблюдала 11 детей от 13 до 18 лет и 3 молодых людей (средний возраст — 29 лет) из Италии и других стран Европы. В восьми случаях высыпания локализовались на стопах, в четырех — на руках, еще в двух случаях были вовлечены стопы, и кисти. Высыпания были представлены розовыми папулами и пятнами с синюшным оттенком, с возможным развитием пузырей и иногда локализующихся на фалангах пальцев. В трех случаях сыпь возникала через 3 нед после появления кашля и лихорадки и регрессировала через 2–4 нед без лечения [36].

Andina D. et al. провели ретроспективный обзор 22 детей и подростков (13 мальчиков и 9 девочек) с высыпаниями по типу обморожения, локализованными на пальцах, боковых поверхностях стоп и пятках. Высыпания в основном были представлены пятнами красновато-синюшного цвета с фиолетовым оттенком, на части из них формировались пузыри. Зуд отмечался у 9 (41%) пациентов, умеренная болезненность — у 7 (32%). Респираторные симптомы (кашель, насморк) выявлялись у 9 человек (41%); на нарушение деятельности ЖКТ (боли в животе и диарея) жаловались двое (9%); у одного ребенка были и респираторные, и гастроинтестинальные симптомы. Эти системные симптомы выявлялись за 1–28 дней до манифестации высыпаний [37].

COVID-19 у больных псориазом и атопическим дерматитом, получающих биологическую терапию

В последнее время генно-инженерные биологические препараты заняли прочное место во многих областях медицины, в частности в дерматологии, где такая терапия обычно назначается больным иммунозависимыми дерматозами с тяжелым течением на длительное время с целью не только достижения клинического эффекта в виде очищения кожных покровов, но и сохранения состояния длительной ремиссии. Интересно, что у тех больных, которые были инфицированы COVID-19 и при этом про-

должали получать биологическую терапию по поводу основного заболевания, не встречалось кожных проявлений этой инфекции. В связи с этим достойным обсуждению аспектом нам представляется тактика ведения пациентов с наиболее распространенными иммунозависимыми дерматологическими заболеваниями на фоне COVID-19. Многие ученые высказывали мнение, что применение биологической терапии (при псориазе, атопическом дерматите) может привести к ослаблению иммунитета организма, делая его восприимчивым к любым инфекциям, в том числе и к новой коронавирусной. Так, часто мишенью биологических препаратов является ФНО- α , который участвует в активации и дифференцировке макрофагов и фагосом, что обуславливает высокий риск развития бактериальных и оппортунистических инфекций [38–40]. Однако появились сообщения, опровергающие данные предположения, а именно что применение биологических препаратов способствует более легкому течению новой коронавирусной инфекции [41–45].

Первый случай SARS-CoV-2 у молодой женщины 32 лет, получающей гуселькумаб (ингибитор интерлейкина-23) по поводу псориаза и псориатического артрита (ПсА), описали Messina F. и Piaserico S. За 18-летнюю историю заболевания пациентка применяла ряд системных препаратов, в том числе циклоспорин, метотрексат, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, секукинумаб и иксекизумаб. 23 декабря 2019 г. в связи с ухудшением кожного процесса к проводимой терапии метотрексатом в дозе 25 мг/нед было решено присоединить гуселькумаб. Значительное улучшение псориаза и ПсА было достигнуто уже после двух инъекций гуселькумаба (26 февраля 2020 г.). Через 3 дня после второй инъекции пациентка контактировала с другом, инфицированным COVID-19 (29 февраля 2020 г.), а 5 дней спустя (4 марта 2020 г.) она отметила появление незначительной заложенности носа и повышение температуры до 37,4 °С. На следующий день результат теста на COVID-19 был положительный. Вскоре температура снизилась до 36,3 °С, однако легкая заложенность носа все еще сохранялась, и пациентке было рекомендовано отменить инъекции метотрексата и продолжить лечение гуселькумабом. В последующие дни температура уже не превышала 36,5 °С, не отмечалось боли в горле, кашля, затруднения дыхания и других симптомов инфекции. В анализах крови наблюдались значительные повышения СОЭ (122 мм/ч; норма — 3–15 мм/ч), С-реактивного белка (4,76 мг/дл; норма — < 0,08), D-димера (381 нг/мл; норма — < 243 нг/мл) и фибриногена (701 мг/дл; норма — 0,2–0,4 мг/дл). 13 марта заложенность носа регрессировала. 20 марта пациентка все еще оставалась позитивной к COVID-19, однако полученные отрицательные результаты тестов от 28 марта и 30 марта позволили констатировать факт полного излечения от новой коронавирусной инфекции [41].

Дерматологи из Брюссельского свободного университета сообщают о 40-летней женщине, страдающей в течение 20 лет псориазом, клиническая ремиссия которого была достигнута на фоне приема гуселькумаба. В разгар пандемии COVID-19, через 6 дней после контакта (3 марта 2020 г.) с больными новой коронавирусной инфекцией сестрой и племянниками, пациентка отметила появление симптомов в виде сильного кашля, миалгии, утомляемости и повышения температуры до 39,4 °С. Несмотря на прием парацетамола, температура не снижалась, развилось затруднение дыхания. 16 марта 2020 г. была проведена очередная инъекция гуселькумаба. Буквально через день после этого состояние пациентки значительно

улучшилось: нормализовалась температура, исчезли миалгия и утомляемость [42].

Conti A. et al. наблюдали сразу несколько пациентов с псориазом на биологической терапии, контактировавших с COVID-19. Так, 62-летний мужчина с метаболическим синдромом (гипертония, сахарный диабет, ожирение) и хронической почечной недостаточностью, получавший по поводу псориаза гуселькумаб с ноября 2019 г., был госпитализирован в отделение интенсивной терапии 23 февраля 2020 г. в связи с развитием острых респираторных синдромов на фоне новой коронавирусной инфекции. Терапия гуселькумабом была продолжена, и через месяц после госпитализации пациент полностью излечился от COVID-19, при этом ремиссия псориаза сохранялась. 66-летний пациент с метаболическим синдромом и инфарктом миокарда в анамнезе получал устекинумаб с 2010 г., 15 марта, через 7 дней после приема препарата, он отметил появление астении, а также потерю обоняния и вкуса. 18 марта результат теста на COVID-19 был положительным. Несмотря на отсутствие специфического противовирусного лечения, 15 апреля наступило полное выздоровление (исчезновение симптомов, тест на COVID-19 отрицательный), при этом ремиссия псориаза сохранялась. Еще одна пациентка, женщина 67 лет с метаболическим синдромом, получавшая адалимумаб по поводу псориаза с сентября 2019 г., в конце февраля 2020 г. многократно контактировала с несколькими членами своей семьи, болевшими COVID-19 в легкой форме. В связи с этим к пациентке были применены карантинные меры на 15 дней, однако симптомы новой коронавирусной инфекции у нее не развились. Надо заметить, что в этом случае так же, как и в предыдущих, терапия псориаза не приостанавливалась. Помимо этого, авторы наблюдали 66-летнего мужчину с метаболическим синдромом, который получал секукинумаб (блокатор интерлейкина-17) с октября 2018 г. С 17 марта 2020 г. пациент находился в постоянном контакте со своей женой, инфицированной новой коронавирусной инфекцией, в связи с чем он соблюдал 15-дневный карантин без развития симптомов на фоне продолжения антипсориазической терапии. Хотелось бы отметить, что, несмотря на наличие факторов риска у всех четырех пациентов, только у одного из них течение COVID-19 было тяжелым, еще один пациент перенес заболевание в легкой форме, а у двух других, даже после длительного тесного контакта с высококонтагиозной инфекцией, симптомы не развились вовсе [43].

Lernia V. et al. описали 73-летнюю женщину, с 61 года страдающую псориазом и ПсА. В марте 2019 г. в связи с неэффективностью ранее проводимой терапии ей был назначен секукинумаб в дозе 300 мг на 0-, 1-, 2-, 3- и 4-ю нед и затем каждые 4 нед. К концу марта 2020 г. была достигнута полная клиническая ремиссия, однако ежемесячные инъекции препарата были продолжены. 98-летняя мама пациентки, проживающая совместно с ней, была госпитализирована по поводу высокой температуры, потери аппетита и ухудшения общего самочувствия, развившихся на фоне COVID-19, и через 10 дней скончалась. Пациентке был проведен ПЦР-анализ с положительным результатом на COVID-19. Спустя день она отметила повышение температуры до 37,5–38,0 °С, боль в горле и незначительный сухой кашель в течение 6 дней. В связи с этим был назначен гидроксихлорохин в дозе 800 мг/день в течение 2 дней, затем 400 мг/день — 5 дней. Уже через несколько часов после первой дозы гидроксихлорохина пациентка отметила исчезновение симптомов

инфекции и нормализацию температуры. Через 28 дней на основании отрицательных результатов ПЦР-теста состояние пациентки было расценено как клиническое излечение [44].

Итальянские дерматологи провели анализ 159 пациентов из Бергамо, Милана, Брешиа, Лекко и Лоди, получающих биологическую терапию по поводу псориаза. 25 пациентов (15,7%) имели контакт с лабораторно подтвержденным или сомнительным диагнозом COVID-19, из них у 18 (72%) развились характерные для новой коронавирусной инфекции симптомы (легкая степень тяжести — $n = 15$; средняя степень тяжести — $n = 3$) [45].

Balestri R. et al. сообщают о развитии COVID-19 у пациента (по профессии терапевта), получающего иксекизумаб (блокатор интерлейкина-17A) по поводу псориаза (длительность заболевания — 4 года). В связи с неэффективностью ранее применяемого адалимумаба иксекизумаб был назначен 20 января 2020 г. в стартовой дозе 160 мг в неделю и затем 80 мг на 2-, 4-, 6-, 8-, 10- и 12-й нед. 3 марта после контакта с COVID-19 у пациента был обнаружен SARS-CoV-2, однако течение было бессимптомным. Повторно проведенный 2 апреля 2020 г. ПЦР-анализ показал отрицательный результат, что подтвердило факт полного выздоровления пациента [46].

Масштабное ретроспективное многоцентровое исследование провела группа ученых из нескольких городов Италии, в которое вошли 5206 пациентов, получающих биологическую терапию по поводу псориаза в период пандемии COVID-19 (в период с 20 февраля по 1 апреля 2020 г.). Не было зафиксировано ни одного летального исхода. Только 4 пациента были госпитализированы по поводу COVID-19-ассоциированной интерстициальной пневмонии. Один из них, мужчина 62 лет из Модены с метаболическим синдромом, получавший гуселькумаб, после 12-дневной госпитализации полностью выздоровел. У 57-летней женщины с метаболическим синдромом из Милана, получавшей терапию адалимумабом, выздоровление наступило через 5 дней. Еще один пациент 73 лет с метаболическим синдромом, получавший устекинумаб, выздоровел после 10 дней, проведенных в госпитале. Четвертым пациентом был 64-летний мужчина из Турина, получавший секукинумаб. В его случае выздоровление наступило через 12 дней лечения в отделении интенсивной терапии. Кроме того, у 2 пациентов из 5206 диагноз COVID-19 был подтвержден лабораторно, однако течение инфекции было бессимптомным или они проявлялись незначительно и госпитализация не потребовалась. У первой пациентки 32 лет из Падуи, получавшей гуселькумаб, в течение 10 дней были легкие симптомы ОРВИ и однодневное повышение температуры до 37,3 °С. Второй пациенткой была 50-летняя медсестра из Виченцы, получавшая этанерцепт. Она была инфицирована новой коронавирусной инфекцией после тесного контакта с больным COVID-19, однако никаких симптомов этой инфекции у нее не развилось [47].

Mugheddu C. et al. описали COVID-19-пневмонию у 45-летнего мужчины с метаболическим синдромом, страдающим псориазом и псориазическим артритом, а также неоперабельной олигодендроглиомой мозга, по поводу которой он незадолго до инфицирования проходил химиотерапию. Единственным подходящим препаратом с антипсориазической активностью в данном случае был ингибитор фосфодиэстеразы-4 — малая молекула апремиласт, который пациент принимал в дозе 30 мг

2 раза в день перорально. К 19 февраля 2020 г. стабилизация кожного процесса позволила ему посетить неблагоприятный по COVID-19 город Милан для прохождения радиотерапии, а уже 26 февраля пациент отметил появление сильного кашля на фоне повышения температуры до 40 °С. Проведенный рентген грудной клетки выявил билатеральную интерстициальную пневмонию. Результат теста на SARS-CoV-2 оказался положительным. Пациенту были назначены лопинавир/ритонавир 400/100 мг 2 раза в день и внутривенные вливания цефтриаксона по 2 г в день. Уже 3 марта тест на COVID-19 был отрицательным, и пациент был выписан с полным выздоровлением [48].

Также наблюдали 61-летнего пациента, в течение многих лет страдающего псориазом, к моменту инфицирования COVID-19 получавшего апремиласт (ингибитор фосфодиэстеразы-4) в течение 8 мес с достижением полного очищения кожных покровов. Несмотря на длительный контакт с членами своей семьи, тяжело заболевшими новой коронавирусной инфекцией, у пациента COVID-19 протекал абсолютно бессимптомно (ПЦР-тест на SARS-CoV-2 положительный).

Итальянские дерматологи из Падуи опубликовали случай COVID-19 у 72-летнего мужчины с тяжелым атопическим дерматитом, получающего дупилумаб (блокатор ИЛ-4 и ИЛ-13) с ноября 2019 г. с достижением клинической ремиссии. Как и всем жителям города, входящего в «красную зону», пациенту, несмотря на отсутствие подозрительных симптомов, был проведен тест на SARS-CoV-2. Результат оказался положительным. Положительными были и два последующих теста, проведенных с интервалом в 20 дней. Отрицательным результат стал только спустя 3 нед. Авторы отмечают, что, несмотря на наличиеотягчающих обстоятельств, инфекционное заболевание протекало полностью бессимптомно, а кожа оставалась чистой от высыпаний [49].

Ferrucci S. et al. также описали два клинических случая COVID-19 у пациентов с атопическим дерматитом, получающих дупилумаб. Первому пациенту 40 лет, страдавшему АТД с детства, в связи с ухудшением кожного процесса в ноябре 2019 г. препарат был назначен в дозе 300 мг 1 раз в 2 недели (после нагрузочной дозы 600 мг). На 3-м мес терапии пациент и его отец отметили появление симптомов новой коронавирусной инфекции. Несмотря на то что отец пациента умер от развившейся во время госпитализации интерстициальной пневмонии, сам он отметил у себя лишь незначительную симптоматику инфекции. Также учеными была описана 56-летняя женщина, страдающая АТД с детства. С ноября 2019 г. в связи с резистентностью к проводимой терапии ей был назначен дупилумаб. На 4-м мес терапии симптомы COVID-19 развились у пациентки и у ее мужа. Оба были госпи-

тализованы с развившейся интерстициальной пневмонией. Муж пациентки скончался. Инфекционистами было принято решение продолжить лечение женщины дупилумабом и присоединить дарунавир, гидроксихлорохин и цефтриаксон. Состояние больной не требовало оксигенотерапии, и уже через 10 дней было достигнуто значительное улучшение клинической картины [50].

Заключение

Таким образом, проанализировав изученные источники литературы, можно прийти к выводу, что кожные проявления COVID-19 отличаются большим многообразием морфологических элементов. Среди морфологических элементов чаще наблюдаются пятнистые, в том числе акральная локализации, уртикарные, папулезные и везикулезные. По данным литературы, ангииты кожи нередко сопряжены с тяжелым течением COVID-19. Высыпания на коже возникают одновременно или спустя короткое время от начала заболевания как у взрослых, так и у детей и довольно быстро регрессируют на фоне лечения коронавирусной инфекции и улучшения общего состояния. Вопреки существовавшему в начале пандемии COVID-19 опасениям многих ученых у большинства больных псориазом и атопическим дерматитом, получавших по основному заболеванию биологические препараты, COVID-19 протекала либо бессимптомно, либо в легкой форме. Кроме того, у этих больных не было кожных проявлений не только основного заболевания, но и COVID-19. Полученные данные могут способствовать дальнейшему изучению механизма действия биологических препаратов на коронавирусную инфекцию. Тем более что к настоящему времени накоплен опыт применения ингибиторов интерлейкина-6, 17 при лечении тяжелых форм COVID-19 [51, 52].

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Олисова О.Ю. — коррекция и одобрение статьи; Анпилогова Е.М. — написание статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (вер. 6 от 24.04.2020). Available from: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;259:270–273.
3. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J. Med. Virol.* 2020; 92:433–440.
4. Did pangolins spread the China coronavirus to people? Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00364-2#ref-CR1> (accessed 28.02.2020).
5. Liu P, Chen W, Chen JP. 2019. Viral Metagenomics Revealed Sendai Virus and Coronavirus Infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses* 11. pii: E979.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study *Lancet*. 2020;Mar28;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

7. Bilinska K, Jakubowska P, VON Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chem Neurosci*. 2020. May 7. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00210. [Epub ahead of print]
8. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7:11.
9. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020.Apr;10(2):102–108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
10. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого // *Вестник РАМН*. — 2020. — № 75 (2). — С. 115–117. [Kubanov AA, Deryabin DG. A New Look at the COVID-19 Pathogenesis: the Disease is a Generalized Viral Vasculitis, and the Lung Tissue Damage is a Variant of Angiogenic Pulmonary Edema. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(2):115–117. (in Russ.)]. doi: 10.15690/vramn1347.
11. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity (Silver Spring)*. 2020. Apr 27. doi: 10.1002/oby.22856. [Epub ahead of print]
12. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020. May. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
13. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. *Cancer Discov*. 2014;4(11):1310–1325.
14. National Institutes of Health. TMPRSS2 transmembrane serine protease 2 [Homo sapiens (human)] Gene ID: 7113. Updated March 13, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7113> (accessed: 02.04.2020).
15. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol*. 2020. Apr 10. pii: S0190-9622(20)30608-3. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032. [Epub ahead of print]
16. Murrell DF, Murase JE. The Dermatologist's Perspective: Why is COVID-19 mortality lower in females than males? *International Journal of Women's Dermatology*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.04.011>.
17. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Published May 20, 2020 (accessed: 20.05.2020).
18. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387. [Epub ahead of print]
19. Tammaro A, Adebajo G, Parisella F, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16530. [Epub ahead of print]
20. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.044>.
21. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 27. doi: 10.1111/jdv.16544. [Epub ahead of print]
22. Moreno AR, Villa E, Moreno AV, et al. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16531. [Epub ahead of print]
23. Estebanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol*. 2020. Apr 15. doi: 10.1111/jdv.16474.
24. Van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16523. [Epub ahead of print]
25. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, et al. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in Three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. *Acta Derm Venereol*. 2020. Apr 23;100(8):adv00124. doi: 10.2340/00015555-3490.
26. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. May 2. doi: 10.1111/jdv.16579. [Epub ahead of print]
27. Janah H, Zinebi A, Elbenaye J. Atypical erythema multiforme palmar plaques lesions due to Sars-Cov-2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. May 9. doi: 10.1111/jdv.16623. [Epub ahead of print]
28. Robustelli E, Vezzoli P, Carugno A, Raponi F, Gianatti A, Rongioletti F, Sena P. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions induced by Hydroxychloroquine in a woman with coronavirus disease 2019 (COVID-19). doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16613>
29. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Valero-López I. Urticarial exanthem as early diagnostic clue for COVID-19 infection. *JAAD Case Rep*. 2020. Apr 29. doi: 10.1016/j.jcdr.2020.04.026. [Epub ahead of print]
30. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Segurado-Miravalles G, et al. Comment on: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 15. doi: 10.1111/jdv.16470. [Epub ahead of print]
31. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, et al. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 15. doi: 10.1111/jdv.16472. [Epub ahead of print]
32. Van Damme C, Berlingin E, Saussez S, et al. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16523. [Epub ahead of print]
33. Gunawan CA, Widysanto A. Urticarial eruption in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: a case report in Tangerang, Indonesia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. May 9. doi: 10.1111/jdv.16622. [Epub ahead of print]
34. Amatore F, Macagno N, Mailhe M, et al. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16528. [Epub ahead of print]
35. De Masson A, Bouaziz J-D, Sulimovic L, et al. Chilblains are a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.161>.
36. Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16526. [Epub ahead of print]
37. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, et al. Acral cutaneous lesions in the Time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16533. [Epub ahead of print]
38. Andina D, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, et al. Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic. *Pediatr Dermatol*. 2020. May 9. doi: 10.1111/pde.14215. [Epub ahead of print]
39. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol*. 2020. May; 82(5):1217–1218. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.031. [Epub 2020 Mar 19]
40. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, et al. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020 Mar; 11:e13298.
41. Bardazzi F, Loi C, Sacchelli L, et al. Biologic therapy for psoriasis during the covid-19 outbreak is not a choice. [Published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *J Dermatolog Treat*. 2020;1–2.

42. Messina F, Piaserico S. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-23 inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 15. doi: 10.1111/jdv.16468. [Epub ahead of print]
43. Benhadou F, Del Marmol V. Improvement of SARS-CoV2 symptoms following Guselkumab injection in a psoriatic patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. May 7. doi: 10.1111/jdv.16590. [Epub ahead of print]
44. Conti A, Lasagni C, Bigi L, et al. Pellacani Evolution of COVID-19 infection in 4 psoriatic patients treated with biological drugs. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. May 7. doi: 10.1111/jdv.16587. [Epub ahead of print]
45. Di Lernia V, Bombonato C, Motolese A. COVID-19 in an elderly patient treated with secukinumab. *Dermatol Ther*. 2020. May; 13:e13580. doi: 10.1111/dth.13580. [Epub ahead of print]
46. Carugno A, Gambini DM, Raponi F, et al. COVID-19 and biologics for psoriasis: a high-epidemic area experience — Bergamo, Lombardy, Italy. *J Am Acad Dermatol*. 2020. May 6. pii: S0190–9622(20)30819-7. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.165. [Epub ahead of print]
47. Balestri R, Rech G, Girardelli CR. SARS-CoV-2 infection in a psoriatic patient treated with IL-17 inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. May 2. doi: 10.1111/jdv.16571. [Epub ahead of print]
48. Gisondi P, Facheris P, Dapavo P, et al. The impact of COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biologic therapy: the Northern Italy experience. *Br J Dermatol*. 2020. Apr 28. doi: 10.1111/bjd.19158. [Epub ahead of print]
49. Mugheddu C, Pizzatti L, Sanna S, et al. COVID-19 pulmonary infection in erythrodermic psoriatic patient with oligodendroglioma: safety and compatibility of apremilast with critical intensive care management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. May 9. doi: 10.1111/jdv.16625. [Epub ahead of print]
50. Caroppo F, Biolo G, Belloni Fortina A. SARS-CoV-2 asymptomatic infection in a patient under treatment with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. May 9. doi: 10.1111/jdv.16619. [Epub ahead of print]
51. Ferrucci S, Romagnuolo M, Angileri L, et al. Tavecchio S Safety of dupilumab in severe atopic dermatitis and infection of Covid-19: two case reports. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16527. [Epub ahead of print]
52. Salinas T, Zheng B, Routy J-P, Ancuta P. Targeting the interleukin-17 pathway to prevent acute respiratory distress syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Respirology*. 2020. Jun; 17:10.1111/resp.13875. doi: 10.1111/resp.13875.
53. Farooqi F, Dhawan N, Morgan R, Dinh J, Nedd K, Yatzkan G. Treatment of severe COVID-19 with tocilizumab mitigates cytokine storm and averts mechanical ventilation during acute respiratory distress: a case report and literature review. *Trop Med Infect Dis*. 2020. Jul 3; 5(3):E112. doi: 10.3390/tropicalmed5030112.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор [*Olga Yu. Olishova*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 4 [**address:** 4 Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russia]; **e-mail:** olisovaolga@mail.ru, **SPIN-код:** 2500-7989, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Анпilogова Екатерина Михайловна, аспирант [*Ekaterina M. Anpilogova*, PhD Student]; **e-mail:** trueclass@hotmail.com, **SPIN-код:** 8499-0506, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9478-5838>

Г.Г. Онищенко^{1, 2}, И.А. Кириллов³,
А.А. Махлай⁴, С.В. Борисевич^{2, 4}

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

²Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

³Управление начальника войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴48 Центральный научно-исследовательский институт, Сергиев Посад, Российская Федерация

Ортопоксвирусы: прошлое, настоящее и будущее

Обобщен анализ научных публикаций за последние 40 лет, посвященных патогенным для человека ортопоксвирусам. Отмечена заметная активизация очагов оспы обезьян в Центральной Африке, оспы коров в Европе, оспы буйволов в Юго-Восточной Азии, оспы верблюдов в Юго-Западной и Центральной Азии и вакциноподобных вирусов в Южной Америке на фоне появления трех новых представителей ортопоксвирусов в Северной Америке (оспы полевок, оспы североамериканских енотов и оспы североамериканских скунсов) и двух представителей Африки — вирусов болезни Уасингишу (по названию кенийской провинции), поражающих лошадей, и оспы африканских гололапых песчанок (татер). Сделан вывод о том, что этому способствует практическое отсутствие противооспенного иммунитета после ликвидации натуральной оспы и прекращения иммунизации населения в мире на фоне активного вмешательства человечества в дикую природу. Специалисты не исключают, что в результате мутации одного из ортопоксвирусов животных появится сходный с вирусом натуральной оспы возбудитель. При этом мир столкнется с угрозой, намного более серьезной, чем «свиной» или «птичий» грипп. Отмечено, что современные научно-методические подходы по изучению эволюции ортопоксвирусных инфекций позволяют прогнозировать современные угрозы, влияющие на биологическую безопасность Российской Федерации.

Ключевые слова: вирус вакцины, диагностика, натуральная оспа, ортопоксвирусы

Для цитирования: Онищенко Г.Г., Кириллов И.А., Махлай А.А., Борисевич С.В. Ортопоксвирусы: прошлое, настоящее и будущее. Вестник РАМН. 2020;75(4):300–305. doi: 10.15690/vramn1363.

300

В настоящее время согласно IX таксономии вирусов (2012 г.) род ортопоксвирусов включает 11 видов возбудителей (табл.1) [1]. До 1991 г. род ортопоксвирусов включал возбудители натуральной оспы, оспы обезьян, оспы коров, оспы мышей (экстремелии), оспы верблюдов и вирус вакцины. Затем по мере применения современных молекулярно-биологических и генетических методов исследований к этим шести представителям рода ортопоксвирусов в 1991 г. добавились вирусы оспы североамериканских енотов и оспы африканских гололапых

песчанок, в 1995 г. — вирус оспы полевок, в 2000 г. — вирус болезни Уасингишу, в 2010 г. — вирус оспы североамериканских скунсов.

Безусловно, что выделению новых видов способствовала расшифровка полноразмерных нуклеотидных последовательностей генома представителей ортопоксвирусов, представленных в международной базе данных GenBank. В американской базе NSBI размещены 57, 52, 76, 105 нуклеотидных последовательностей геномов вирусов натуральной оспы, оспы обезьян, оспы коров и вируса

G.G. Onishchenko^{1, 2}, I.A. Kirillov³, A.A. Makhlai⁴, S.V. Borisevich^{2, 4}

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

²Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³Management of the Chief of the Nuclear, Biological and Chemical Protection Troops of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴48 Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad, Moscow Region, Russian Federation

Ortopoxviruses: Past, Present and Future

The analysis of scientific publication, dedicated to human pathogenic orthopoxviruses over the past 40 years is generalized. The essential activation of foci of monkeypox in Central Africa, cowpox in Europe, buffalopox in South-East Asia, camelpox in South-West and Central Asia and vaccinia-like viruses in Southern America is marked on the background of the appearance of three novel representatives of orthopoxviruses in North America (agents of volepox, raccoonpox and skunpox) and two representatives of African orthopoxviruses (agents of Uasingishu, named self-titled province of Kenya and taterpox). It is concluded, that this is facilitated by almost complete absence of anti-smallpox immunity after the elimination of smallpox and stopping immunization in the world on the background of active human intervention in the nature. Expert do not exclude, that as a result of a mutation of one of orthopoxviruses of animal, similar to smallpox virus agent will exist. Whereat the world will face a threat, much more serious than swine flu or avian flu. It is concluded that modern scientific and methodological approaches to study of orthopoxvirus infections evolution allow to predict threats, related on biological safety of Russian Federation.

Keywords: vaccine virus, diagnosis, smallpox, orthopoxviruses

For citation: Onishchenko GG, Kirillov IA, Makhlai AA, Borisevich SV. Ortopoxviruses: Past, Present and Future. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(4):300–305. doi: 10.15690/vramn1363.

Таблица 1. Классификация ортопоксвирусов

Представители рода ортопоксвирусов согласно таксономии вирусов			
V, 1991 г.	VI, 1995 г.	VII, 2000 г.	IX, 2010 г.
VARV (Variolavirus — вирус натуральной оспы)			
MPXV (monkeypoxvirus — вирус оспы обезьян)			
CPXV (cowpoxvirus— вирус оспы коров, подвиды — вирусы оспы буйволов и оспы кроликов)			
CMLPV (camelpoxvirus — вирус оспы верблюдов)			
ECTV (ectromeliavirus — вирус экстремелии)			
VACV (vacciniavirus — вирус вакцины)			
RCNPV (raccoonpoxvirus — вирус оспы североамериканских енотов)			
GBLV (gerbilpoxvirus (Taterapoxvirus) — вирус оспы африканских гололапых песчанок (татер))			
VPXV (volepoxvirus — вирус оспы полевок)			
		UGDV (Uasin Gishudisease virus — вирус болезни Уасингишу (по названию кенийской провинции), поражающий лошадей)	
		SKPXV (skunkpoxvirus — вирус оспы североамериканских скунсов)	
Итого 8 видов	Итого 9 видов	Итого 10 видов	Итого 11 видов

вакцины соответственно [2]. Важно отметить, что отечественные специалисты ГНЦ «ВБ «Вектор»» (п. Кольцово Новосибирской области) первыми завершили секвенирование всего генома вируса натуральной оспы, выделенного в Индии в 1967 г. [3–6].

За последние 15–20 лет заметно возросла активизация очагов оспы обезьян в Центральной Африке [7, 8], оспы коров в Европе [9], оспы буйволов в Юго-Восточной Азии [10–12], оспы верблюдов в Юго-Западной и Центральной Азии [13, 14] и вакциноподобных вирусов в Южной Америке [15]. Хочется отметить, что в 2011 г. в Индии вирус оспы верблюдов преодолел межвидовой барьер и вызвал у трех человек клиническую оспоподобную форму заболевания [16–18]. Аналогично в Северном Судане наблюдались клинические проявления заболевания у людей в период с сентября по декабрь 2014 г. [19]. Данный факт очень насторожил ведущих специалистов мира [20–22]. Это связано с тем, что геном вируса оспы верблюдов на 99,0% гомологичен геному вируса натуральной оспы [23–25]. Фактически совсем немного нуклеотидов отделяет безопасный вирус от эпидемической катастрофы. Специалисты выявили множественные мутации в отдельных генах, в том числе в гене C18L, отвечающем за видовой ген хозяина [23].

Отдельно отмечается выявление трех новых представителей ортопоксвирусов в Северной Америке (оспы полевок, оспы североамериканских енотов и оспы североамериканских скунсов) и двух новых представителей Африки (болезни Уасингишу (по названию кенийской провинции), поражающей лошадей и африканских гололапых песчанок (татер)) [1].

Этому способствует практическое отсутствие противооспенного иммунитета после ликвидации натуральной оспы и прекращения иммунизации населения в мире на фоне активного вмешательства человечества в дикую природу. С каждым годом человеческая популяция становится все менее защищенной от инфекций, обусловленных ортопоксвирусами. При появлении нового ортопоксвируса, подобного вирусу натуральной оспы,

мир столкнется с угрозой, намного более серьезной, чем «свиной» или «птичий» грипп.

Важно отметить, что даже спустя 40 лет после ликвидации натуральной оспы актуальность ее затмевает все другие инфекции (рис. 1, 2). Особенно это стало заметно после конвертной войны в США в 2003 г. Это связано в первую очередь с тем, что периодически в различных специализированных вирусологических лабораториях мира специалисты находят случайно «забытый» возбудитель натуральной оспы.

Так, в марте 2004 г. струпья от больного натуральной оспой были обнаружены в конверте, вложенном в книгу о медицине эпохи Гражданской войны в Санта-Фе, Нью-Мексико, США. Конверт был передан ученым из различных подразделений Центра по контролю и профилактике заболеваний с возможностью изучения и сохранения возбудителя [26].



Рис. 1. Процентное соотношение научных публикаций, представленных в американской базе NSBI за 1969–2017 гг., посвященных натуральной оспе, оспе обезьян, оспе коров и оспе верблюдов (всего)

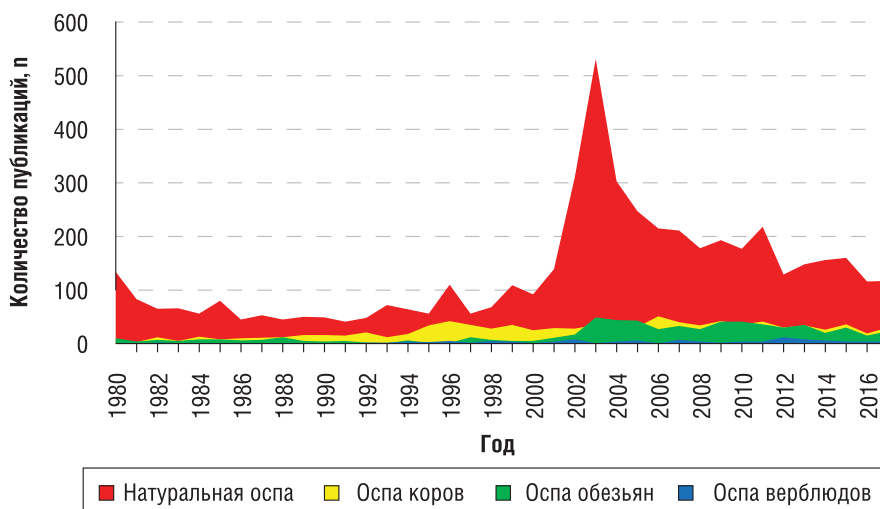


Рис. 2. Количество научных публикаций, представленных в американской базе NSBI за 1969–2017 гг., посвященных натуральной оспе, оспе обезьян, оспе коров, оспе верблюдов (по годам)

В июле 2014 г. в Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) при проведении генеральной уборки в холодильнике одной из бывших лабораторий Национального института здравоохранения в Bethesda, штат Мэриленд, было обнаружено несколько пробирок с культурами штаммов различных возбудителей опасных болезней, хранившихся без присмотра с 1960-х годов. Среди них находилось 6 ампул с лиофилизированным вирусом натуральной оспы, помещенных в должным образом упакованную и подписанную картонную коробочку. Похоже, они провели на полках «холодной комнаты» не один десяток лет. Важно отметить, что вирус натуральной оспы сохранил свою жизнеспособность, 24 февраля 2015 г. ампулы были уничтожены под надзором представителя ВОЗ [27].

В сентябре 2016 г. в ходе плановой ревизии хранилищ Института инфекционных болезней армии США (USAMRIID, Форт-Детрик), в которых содержались возбудители особо опасных инфекций, на дне одного из 200 «танков» найдены неучтенные ампулы с возбудителями натуральной оспы, лихорадки Эбола, венесуэльского энцефаломиелита лошадей, сибирской язвы и др. Компетентные органы США не исключают, что эти случаи не единичны. Важно отметить, что Центр профилактики и контроля за инфекционными болезнями США (CDC) вследствие ряда грубых нарушений биологической безопасности в лабораториях USA MRIID неоднократно приостанавливал на некоторое время работы с возбудителями I, II групп патогенности и лишь 23 ноября 2019 г. частично разрешил возобновить подобные исследования в учреждении [28].

Отечественные и зарубежные специалисты не исключают, что в результате мутации одного из ортопоксвирусов животных может появиться сходный с вирусом натуральной оспы возбудитель [20, 29]. Поэтому в мире уделяют большое внимание совершенствованию существующих в мире и разработке новых оспенных вакцин II–IV поколений [30]. К 2015 г. суммарный объем запасов оспенной вакцины у ведущих стран мира составил 600–700 млн доз, увеличившись за последние 10 лет более чем в 20 раз (в 2005 г. на хранении было 29,8 млн доз) [29, 31].

Современные научно-методические подходы по изучению ортопоксвирусов позволили специалистам ФГБУН «ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора рассчитать скорость накопления мутаций в геноме ортопоксвирусов, которая составила $1,7–4,8 \cdot 10^{-6}$ нуклеотидных замен на сайт

в год. Разделение поксвирусов на современные роды от вируса-прародителя началось примерно 500 тыс. лет назад. Предшественник рода Orthoroxvirus появился около 300 тыс. лет назад, разделение его на современные изученные виды произошло примерно 14 тыс. лет назад (рис. 3) [24, 25].

Филогенетический анализ данных, полученных при изучении полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, покрывающих в сумме полные геномы штаммов вируса натуральной оспы, находящиеся в российской коллекции, позволил установить, что геном вируса натуральной оспы в целом высококонсервативен, но имеются относительно вариабельные районы 5' и 3' концевых участков «плюс» цепи ДНК. При этом был обнаружен высокий уровень гомологии западноафриканских и южноамериканских вариантов вируса натуральной оспы (ВНО) [32, 33].

На основе Байесовского анализа биогеографического разнообразия штаммов была впервые определена скорость молекулярной эволюции ортопоксвирусов. Расчеты показали, что эволюционно близкие к вирусу натуральной оспы виды — вирус оспы верблюдов и татерапоксвирус — отделились от единого предка (по-видимому, вируса грызунов) около $(3,4 \pm 0,8)$ тыс. лет назад [24, 25].

Определение геномных различий между группами штаммов вируса натуральной оспы с использованием двухпараметрической модели нуклеотидных замещений Кимуры позволило выявить взаимосвязи между 70 изолятами этого вируса, характер их кластеризации, а также определить степень меж- и внутригрупповой изменчивости кластеров штаммов [33].

Анализ, вероятно, произошедших рекомбинаций с использованием метода Хадсона и Каплана показал, что наступления статистически достоверных рекомбинационных событий в геноме изученных штаммов вируса натуральной оспы, за единственным исключением, не происходило [33].

Сравнительный анализ нуклеотидных и расчетных аминокислотных последовательностей вариабельных открытых рамок трансляции — концевых протяженных сегментов генома большого набора штаммов вируса натуральной оспы выявил локус, перспективный для генотипирования вируса по географическому признаку — открытые рамки трансляции O1L вируса натуральной оспы [33].

В процессе эволюции род Orthoroxvirus разделился на две основные ветви. При этом генетическая картина

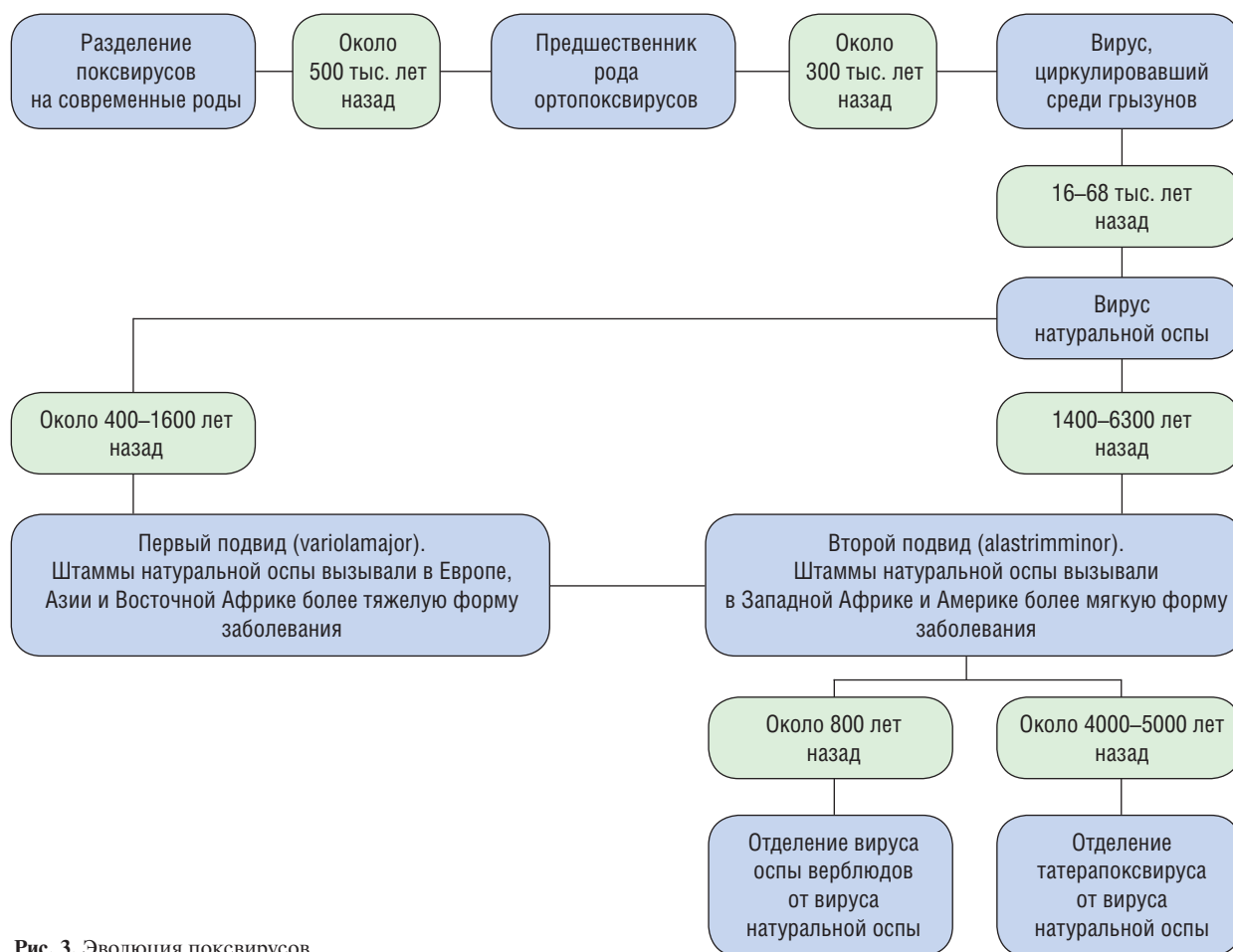


Рис. 3. Эволюция поксвирусов

эволюции весьма разнообразна и значительно различается для отдельных ортопоксвирусов [24, 30]. Методической основой выявления и идентификации патогенных для человека ортопоксвирусов являются мультиплексная ПЦР в реальном времени и секвенирование переменных участков генома.

Важно отметить, что в 2010, 2015 и 2017 гг. в Грузии (Ахметинском и Ванском районах), США (на Аляске) и в Италии выявлено еще три новых представителя рода ортопоксвируса, а именно вирусы Ахмета, Аляска, оспы кошек соответственно [34–37]. Несомненно, вновь наблюдаются значимые эволюционные изменения в геноме ортопоксвирусов, что действительно все больше настораживает специалистов.

В заключение отметим, что именно современные научно-методические подходы к изучению ортопоксвирусных инфекций позволяют прогнозировать современные угрозы, влияющие на биологическую безопасность Российской Федерации.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Г.Г. Онищенко — формулировка общей концепции работы и обобщающих выводов; И.А. Кириллов — обоснование теоретической и практической значимости предполагаемой работы; А.А. Махлай — обобщение данных литературы по молекулярной биологии представителей рода Orthopoxvirus; С.В. Борисевич — обобщение данных литературы по эволюции и биологическим свойствам представителей рода Ooxvirus. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Virus taxonomy: the classification and nomenclature of viruses.* 9-th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Book; 2012. 1327 p.
2. National Center for Biotechnology Information. Available from: <https://https.ncbi.nlm.nih.gov/>.
3. Шелкунов С.Н., Маренникова С.С., Тотменин А.В., Блинов В.М., и др. Создание клонотек фрагментов генома вируса натуральной оспы и изучение структурно-функциональной организации вирусных генов круга хозяев // Доклады АН СССР. — 1991. — Т. 321. — С. 402–406. [Shelkunov SN, Marennikova SS, Totmenin AV, Blinov VM, et al. Sozdanie klonotek fragmentov genoma virusa natural'noj ospy i izuchenie strukturno-funktional'noj organizacii virusnyh genov kruga hozjaev. *Doklady AN SSSR*. 1991;321:402–406. (In Russ.)]
4. Шелкунов С.Н., Блинов В.М., Тотменин А.В., Маренникова С.С., и др. Изучение структурно-функциональной организации генома вируса натуральной оспы. I Клонирование Hind III-XhoI-фрагментов вирусной ДНК и секвенирование Hind

- III-M, -L, -I фрагментов // *Молекулярная биология*. — 1992. — Т. 26. — С. 1099–1115. [Shhelkunov SN, Blinov VM, Totmenin AV, Marennikova SS, et al. Izuchenie strukturno-funkcional'noj organizatsii genoma virusa natural'noj ospy. I Klonirovanie Hind III-XhoI-fragmentov virusnoj DNK i sekvenirovanie Hind III-M, -L, -I fragmentov. *Molekuljarnaja biologija*. 1992;26:1099–1115. (In Russ.)]
5. Щелкунов С.Н., Маренникова С.С., Блинов В.М., Ресенчук С.М., и др. Полная кодирующая последовательность генома вируса натуральной оспы // *Доклады АН*. — 1993. — Т. 328. — С. 629–632. [Shhelkunov SN, Marennikova SS, Blinov VM, Resenchuk SM, et al. Polnaja kodirujushhaja posledovatel'nost' genoma virusa natural'noj ospy // *Doklady RAN*. 1993;328:629–632. (In Russ.)]
 6. Shhelkunov SN, Resenchuk SM, Totmenin AV, Blinov VM, et al. Comparison of the genetic maps of variola and vaccinia virus. *FEBS Lett*. 1993;327:321–324.
 7. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):872–879. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30294-4.
 8. Besombes C, Gonofio E, Konamna X, Selekon B, et al. Intra-family Transmission of Monkeypox Virus, Central African Republic, 2018. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(8):1602–1604. doi: 10.3201/eid2508.190112.
 9. Grönemeyer LL, Baltzer A, Broekaert S, Schrick L, et al. Generalised cowpox virus infection. *Lancet*. 2017;390(10104):1769. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31428-9.
 10. Gujarati R, Reddy Karumuri SR, Babu TN, Janardhan B. A case report of buffalopox: a zoonosis of concern. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2019;85(3):348. doi: 10.4103/ijdv.IJVDL_222_17.
 11. Marinaik CB., Venkatesha MD., Gomes AR, Reddy P, et al. Isolation and molecular characterization of zoonotic Buffalopox virus from skin lesions of humans in India. *Int J Dermatol*. 2018;57(5): 590–592. doi: 10.1111/ijd.13890.
 12. Riyesh T, Karuppusamy S, Bera BC, Barua S, et al. Laboratory-acquired buffalopox virus infection, India. *Emerg. Infect. Dis*. 2014;20(2):324–326. doi: 10.3201/eid2002.130358.
 13. Dahiya SS, Kumar S, Mehta SC, Narnaware SD, et al. Camelpox: a brief review on its epidemiology, current status and challenges. *Acta Trop*. 2016;158:32–38. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.02.014.
 14. Erster O, Melamed S, Paran N, Weiss S, et al. First Diagnosed Case of Camelpox Virus in Israel. *Viruses*. 2018;10:78. doi: 10.3390/v10020078.
 15. Lima MT, Oliveira GP, Afonso JAB, Souto RJC, et al. An Update on the Known Host Range of the Brazilian Vaccinia Virus: an Outbreak in Buffalo Calves. *Front Microbiol*. 2019;9:3327. doi: 10.3389/fmicb.2018.03327.
 16. Bera BC, Shanmugasundaram K, Barua S, Venkatesan G, et al. Zoonotic cases of camelpox infection in India. *Vet Microbiol*. 2011;152:29–38.
 17. Balamurugan V, Venkatesan G, Bhanuprakash V, Singh RK. Camelpox, an emerging orthopox viral disease. *Indian J. Virol*. 2013;24(3):295–305. doi: 10.1007/s13337-013-0145-0.
 18. Bera BC, Barua S, Shanmugasundaram K, Anand T, et al. Genetic characterization and phylogenetic analysis of host-range genes of Camelpox virus isolates from India. *Virus disease*. 2015;26(3):151–162. doi: 10.1007/s13337-015-0266-8.
 19. Khalafalla AI, Abdelazim F. Human and Dromedary Camel Infection with Camelpox Virus in Eastern Sudan. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017;17(4):281–284. doi: 10.1089/vbz.2016.2070.
 20. Shhelkunov SN. An Increasing Danger of Zoonotic Orthopoxvirus Infections. *PLoS Pathog*. 2013.9(12):1–4. doi:10.1371/journal.ppat.1003756.
 21. Shhelkunova GA, Shhelkunov SN. 40 Years without Smallpox. *Acta Naturae*. 2017;9(4):4–12. doi:10.32607/20758251-2017-9-4-4-12.
 22. Гаврилова Е.В., Максютов Р.А., Щелкунов С.Н. Ортопоксвирусные инфекции: эпидемиология, клиника, диагностика (обзор) // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2013. — № 4. — С. 82–88. [Gavrilova EV, Maksyutov RA, Shhelkunov SN. Orthopoxvirus Infections: Epidemiology, Clinical Picture, and Diagnostics (Scientific Review). *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2013;(4):82–88. (In Russ.)] doi: doi.org/10.21055/0370-1069-2013-4-82-88.
 23. Shhelkunov SN, Marennikova SS, Moyer RW. Orthopoxviruses Pathogenic for Humans. New York: Springer Science+Business Media, Inc.; 2005.
 24. Бабкин И.В., Щелкунов С.Н. Молекулярная эволюция поксвирусов // *Генетика*. — 2008. — Т. 44. — № 8. — С. 1029–1044. [Babkin IV, Shhelkunov SN. Molekuljarnajaj evoljucija poksvirusov. *Genetika*. 2008;44(8):1029–1044. (In Russ.)]
 25. Babkin IV, Babkina IN. A retrospective study of the orthopoxvirus molecular evolution. *Infect Genet Evol*. 2012;12(8):1597–1604. doi: 10.1016/j.meegid.2012.07.011.
 26. Помолодевская оспа – аналитический портал [Электронный ресурс]. Available from: http://www.polit.ru/article/2016/12/09/ps_variola/ (accessed: 09.12.2016).
 27. В Мэриленде обнаружили 327 пробирок с возбудителями опасных болезней, десятки лет оставшихся бесхозными [Электронный ресурс]. Available from: <http://www.runyweb.com/articles/10/fda-found-more-than-smallpox-vials-in-storage-room.html> (accessed: 17.06.2014).
 28. Global Biodefense. CDC Approves Partial Resumption of USAMRIID Select Agent Research. Available from: <https://globalbiodefense.com/2019/11/23/cdc-approves-partial-resumption-of-usamriid-select-agent-research/> (accessed: 23.11.2019).
 29. The Independent Advisory Group on Public Health Implications of Synthetic Biology Technology Related to Smallpox: meeting report. Geneva: World Health Organization, 2015. Available from: <https://www.who.int/csr/resources/publications/smallpox/synthetic-biology-technology-smallpox/en/> (accessed: 17.09.2017).
 30. Максютов Р.А. Живые противооспенные вакцины // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2017. — № 2. — С. 72–77. [Maksjutov RA. Zhivye protivoozpennye vakciny. *Problemy Osoby Opasnyh Infekcij*. 2017;2:72–77. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2017-2-72-77.
 31. Доклад Генерального директора ВОЗ на заседании 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения от 4 апреля 2019 г. «Ликвидация оспы: уничтожение запасов вируса натуральной оспы». Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_28-ru.pdf (accessed: 04.04.2019).
 32. Бабкина И.Н., Бабкин И.В., Ли Ю., Ропп С., и др. Филогенетическое сравнение геномов различных штаммов вируса натуральной оспы // *Доклады АН*. — 2004. — Т. 398. — С. 316–319. [Babkina IN, Babkin IV, Li J, Ropp S, et al. Filogeneticheskoe sravnenie genomov razlichnyh shtammov virusa natural'noj ospy. *Doklad RAN*. 2004;398:316–319. (In Russ.)]
 33. Бабкин И.В., Непомнящих Т.С., Максютов Р.А., Говоров В.В., и др. Сравнительный анализ переменных регионов генома натуральной оспы // *Молекулярная биология*. — 2008. — Т. 42. — № 4. — С. 612–624. [Babkin IV, Nepomnyashchikh TS, Maksyutov RA, Gutorov VV, et al. Comparative analysis of variable regions in the genomes of variola virus strains. *Molecular Biology*. 2008;2(4):621–624. (In Russ.)] doi: 10.1134/s0026893308040092.

34. Gao J, Gigante C, Khmaladze E, Liu P, et al. Genome Sequences of Akhmeta Virus, an Early Divergent Old World Orthopoxvirus. *Viruses*. 2018;10(5):252. doi: 10.3390/v10050252.
35. Vora NM, Li Y, Geleishvili M, Emerson GL, et al. Human infection with a zoonotic orthopoxvirus in the country of Georgia. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1223–1230. doi: 10.1056/NEJMoa1407647.
36. Springer YP, Hsu CH, Werle ZR, Olson LE, et al. Novel Orthopoxvirus Infection in an Alaska Resident. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1737–1741. doi: 10.1093/cid/cix219.
37. Lanave G, Dowgier G, Decaro N, Albanese F, et al. Novel Orthopoxvirus and Lethal Disease in Cat, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(9):1665–1673. doi: 10.3201/eid2409.171283.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Борисевич Сергей Владимирович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergei V. Borisevich*, PhD in Biology, Professor, Corresponding member of the RAS]; **адрес:** 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11 [**address:** 11, Oktyabrskaya str., 141306, Sergiev Posad-6, Mos. Oblast', Russian Federation]; **e-mail:** 48cnii@mil.ru, **SPIN-код:** 5753-3400, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

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

Кириллов Игорь Анатольевич, к.м.н. [*Igor A. Kirillov*, MD, PhD]; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5001-3326>

Махлай Александр Александрович, д.м.н., профессор [*Alexander A. Makhlai*, MD, PhD, Professor]; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6347-3476>

А.Д. Макацария¹, Е.В. Слуханчук², В.О. Бицадзе¹,
 Д.Х. Хизроева¹, М.В. Третьякова³, В.И. Цибизова⁴,
 А.С. Шкода⁵, Э. Грандоне^{1, 6}, И. Элалами^{1, 7}, Д. Риццо^{1, 8},
 Ж.-К. Грис^{1, 9}, С. Шульман^{1, 10}, Б. Бреннер^{1, 11}

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

² Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

³ ООО «Лечебный Центр», Москва, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

⁶ Научно-исследовательская больница Casa Sollievo della Sofferenza, отделение тромбоза и гемостаза, Сан-Джованни-Ротондо, Фоджа, Италия

⁷ Медицинский университет Сорбонна, Университетский госпиталь Тенон, Париж, Франция

⁸ Римский университет Тор-Вергата, Рим, Италия

⁹ Университет Монпелье, Монпелье, Франция

¹⁰ Научно-исследовательский институт изучения тромбоза и атеросклероза, Университет МакМастер, Гамильтон, Онтарио, Канада

¹¹ Многопрофильный лечебно-диагностический и реабилитационный центр «Рамбам», отделение гематологии и трансплантации костного мозга, Хайфа, Израиль

COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений

Распространение новой коронавирусной инфекции по всему миру с конца 2019 г. превратилось в пандемию. Тромботические осложнения являются ведущей причиной смерти при этом заболевании. После попадания в организм человека вирус запускает каскад реакций, приводящих к развитию цитокинового «шторма», активации всех звеньев системы гемостаза и комплемента, другим изменениям, приводящим к нарушениям в системе кровообращения с развитием полиорганных нарушений. Многочисленные исследования показали, что предиктором тяжелого течения заболевания является резкое повышение концентрации D-димера в крови и некоторых других маркеров активации гемостаза. Исходя из патогенеза, разработанные схемы профилактики и лечения тяжелых осложнений COVID-19 включают низкомолекулярные гепарины, которые также рекомендуют для применения в амбулаторных условиях. Назначение низкомолекулярных гепаринов, длительность их применения и дозы должны определяться на основе оценки факторов риска для каждого отдельного пациента в сочетании с лабораторным мониторингом.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коагулопатия, ДВС-синдром, D-димер, фибриноген, гиперферритинемия, гиперцитокинемия, цитокиновый «шторм», антифосфолипидные антитела, низкомолекулярные гепарины.

Для цитирования: Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Цибизова В.И., Шкода А.С., Грандоне Э., Элалами И., Риццо Д., Гри Ж.-К., Шульман С., Бреннер Б. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений. *Вестник РАМН.* 2020;75(4):306–317. doi: 10.15690/vramn1368.

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (Coronavirus disease 2019) впервые была выявлена в китайском г. Ухань, провинция Хубэй, в декабре 2019 г. С момента выявления первого заболевшего до сегодняшнего дня инфекция распространилась по всему миру. При анализе клинической картины оказалось, что у 20% всех пациентов с диагностированным COVID-19 имеются грубые нарушения гемостаза (повышение концентрации D-димера и продуктов деградации фибриногена (ПДФ)), если болезнь протекает в тяжелой форме, нарушения гемостаза присутствуют у 100% пациентов и выраженность их имеет прогностическое значение [1, 2].

Бессимптомное течение тромбоза глубоких вен отмечено у пациентов на фоне COVID-19 и резкого повышения концентрации D-димера (более 1000 нг/мл). Demelo-Rodríguez et al., изучая 156 пациентов (из них

65,4% мужчины), выявили с помощью ультразвукового исследования с доплерометрией тромбоз глубоких вен нижних конечностей у 23 пациентов (14,7%), у 7 (4,5%) поражение было билатеральным. У пациентов с тромбозом концентрация D-димера составила в среднем 4527 (1925–9144) нг/мл, в отличие от пациентов без тромбоза — 2050 (1428–3235 нг/мл).

Увеличение частоты тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) среди реанимационных пациентов отметили ученые во многих странах [3]. В частности, Poissy et al. было показано, что в 2020 г., во время пандемии COVID-19, частота ТЭЛА среди поступивших в стационар пациентов составила 20,6% по сравнению с частотой ТЭЛА 6,1% у реанимационных пациентов в 2019 г. Этот показатель также в 2 раза превышал частоту ТЭЛА у пациентов с тяжело протекающими другими вирусными инфекциями (7,5%) [4]. Диагностика ТЭЛА в описанных в литературе клинических случаях проводилась преимущественно с помощью КТ-ангиографии легких.

Патогенез тромботических осложнений у пациентов с COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ2), который находится на поверхности клеток эпителия легких, энтероцитов тонкой кишки, клетках эндотелия артерий и вен, артериальных гладкомышечных клеток. Репликация вируса оказывает непосредственное цитотоксическое действие, приводит к выделению клеткой провоспалительных агентов, а также способствует развитию каскада взаимосвязанных реакций в системах гемостаза, комплемента и др. [5].

Вирус запускает иммунные реакции, активирует альвеолярные макрофаги, каскад системы комплемента [6]. В исследовании, проведенном Magro С., было показано, что у пациентов с COVID-19 и тяжелой дыхательной недостаточностью в коже и ткани легких присутствуют микрососудистые повреждения и тромбозы на фоне активации альтернативного (AP) и лектинового (LP) путей комплемента. Было продемонстрировано, что у некоторых тяжелых пациентов с COVID-19 имела место значительная и длительная активация AP и LP. Сформированные иммунные комплексы сами по себе далее активируют системы комплемента и способствуют нарастанию воспалительной реакции [7].

Активация комплемента, повреждение эндотелия, привлечение лейкоцитов влекут массивный выброс цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 1, IL-6, фактор эндотелиальной адгезии, фактор некроза опухоли (ФНО),

колониестимулирующий фактор гранулоцитов, интерферон, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, макрофагальный воспалительный белок 1 α [6], приводя к развитию цитокинового «шторма».

За повреждением и активацией эндотелия, активацией комплемента, тромбоцитов и развитием цитокинового «шторма» при COVID-19 следует привлечение в очаг нейтрофилов с массивным выбросом нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular neutrophil traps, NETs) и неуправляемым развитием патологических процессов тромбовоспаления. Нейтрофильные внеклеточные ловушки — это экструзии внутриклеточной ДНК и гранул, содержащих гистоны, которые нейтрофилы организуют в цитоплазме, а затем выбрасывают при активации (нетоз) [8]. Ранее считалось, что формирование NETs является терминальным событием для нейтрофилов, однако в настоящее время установлено, что некоторые нейтрофилы переживают этот процесс, становясь неядерными, и могут вызывать продолжающееся повреждение тканей [9]. Было показано, что NETs непосредственно цитотоксичны для эпителия и эндотелия легкого [10]. NETs разрушают альвеолярно-капиллярный барьер и нарушают целостность сосуда. Несмотря на известные защитные свойства NETs в отношении захвата и инактивации вирусов и бактерий, в случаях с вирусными пневмониями эти эффекты отсутствуют. Внеклеточные ловушки становятся каркасом для построения тромбов и адгезии тромбоцитов [11, 12]. NETs способствуют расщеплению ингибитора тканевого фактора и стимуляции Ха-фактора. Вырабатываемые в огромном количестве

A.D. Makatsariya¹, E.V. Slukhanchuk², V.O. Bitsadze¹, J.Kh. Khizroeva¹, M.V. Tretyakova³, V.I. Tsbizova⁴, A.S. Shkoda⁵, E. Grandone^{1, 6}, I. Elalamy^{1, 7}, G. Rizzo^{1, 8}, J.-C. Gris^{1, 9}, S. Schulman^{1, 10}, B. Brenner^{1, 11}

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

² Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ “Medical Center” LLC, Moscow, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ LA Vorokhobov City Clinical Hospital 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

⁶ Thrombosis and Haemostasis Research Unit, Fondazione I.R.C.C.S. “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo, FG, Italy

⁷ Department of Thrombosis Center, Tenon University Hospital, Medicine Sorbonne University, Paris, France

⁸ University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

⁹ University Montpellier, Montpellier, France

¹⁰ Department of Medicine, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

¹¹ Hematology and Bone Marrow Transplantation Department, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel

COVID-19, Hemostasis Disorders and Risk of Thrombotic Complications

The spread of a new coronavirus infection worldwide since the end of 2019 has become a pandemic. Thrombotic complications are the leading cause of death in this disease. After entering the human body, the virus starts a cascade of reactions leading to the development of a cytokine storm, activation of all parts of the hemostasis and complement systems and other changes that result in disturbances in the circulation system with the development of multiple organ failures. Numerous studies have shown that a predictor of a severe course of COVID-19 is a sharp increase of D-dimer concentration in the blood and rise of some other markers of hemostasis activation. Based on the pathogenesis, the developed schemes for the prevention and treatment of COVID-19 severe complications include low molecular weight heparins (LMWH) which are also recommended for an outpatient COVID-19 patient. The prescription of low molecular weight heparin, the duration of their use and doses should be decided on the basis of a risk assessment of factors for each individual patient in combination with laboratory monitoring.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, coagulopathy, DIC-syndrome, D-dimer, fibrinogen, hyperferritinemia, hypercytokinemia, cytokine storm, antiphospholipid antibodies, low molecular weight heparin.

For citation: Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tretyakova MV, Tsbizova VI, Shkoda AS, Grandone E, Elalamy I, Rizzo G, Gris J-C, Schulman S, Brenner B. COVID-19, Hemostasis Disorders and Risk of Thrombotic Complications. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):306–317. doi: 10.15690/vramn1368.

в условиях новой вирусной инфекции NETs способствуют развитию альвеолита, повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и проявлению множества других процессов, которые в итоге запускают внутрисосудистое свертывание. Известно, что формирование NETs способствует развитию аутоиммунных реакций [13]. Повышенная частота развития тромботических осложнений у пациентов с системными воспалительными заболеваниями, такими как антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированная тромбоцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), особенно в периоды обострения может быть объяснена в том числе и NET-зависимой активацией системы свертывания [13]. Активное участие в этом принимают гистоны и другие производные нейтрофилов и NET, такие как фосфатидилсерин-положительные микрочастицы (microparticles, MPs) или аутоантигены. Белок 1 высокоподвижной группы HMGB1 (high-mobility group protein B1, HMGB1) на тромбоцитарных MPs является основным активатором аутофаг-опосредованного выделения NET у пациентов с системной склеродермией, что означает вовлеченность нейтрофильных аутофагов и NET в процессы повреждения сосудистой стенки и микротромбозы [12, 13]. Дальнейшее изучение NETs в патогенезе инфекционного процесса очень важно в отношении разработки эффективных способов терапии.

Активация клеток эндотелия сопровождается экспрессией тканевого фактора, запускающего активацию коагуляционного каскада. Также в ответ на вирусную инфекцию активируются тромбоциты, которые впоследствии запускают цепь реакций, включая привлечение нейтрофилов и выработку ими NETs. Тромбоциты — неотъемлемые участники процесса воспаления, так как благодаря рецепторам на своей поверхности они контактируют непосредственно с патогенным агентом, а также с иммуноглобулинами и комплементом. Активация системы свертывания крови является основным событием, которое приводит к коагулопатии потребления и внутрисосудистому свертыванию в микроциркуляторном русле. Развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Массивные отложения фибрина в ответ на внедрение инфекции выступают результатом не только внутрисосудистого свертывания крови, но также и подавления фибринолиза как из-за потребления естественных антикоагулянтов, так и из-за наличия предрасполагающих скрытых или явных дефектов системы гемостаза, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы и системы комплемента. Блокада микроциркуляции способствует нарушению перфузии органов и формированию полиорганной недостаточности при прогрессировании нарушений в системе гемостаза. Синдром ДВС — неотъемлемая часть патогенеза шоковых состояний, в первую очередь септического шока [14–16].

Одним из маркеров нарастания тяжести течения COVID-19 является ферритин. Функция ферритина заключается в связывании и переносе ионов железа, а также участии в иммунных и воспалительных реакциях [17]. Исследования показали, что воспалительный ответ на вирусную инфекцию (IL-18/ферритин) выступает специфическим плазменным иммунным биомаркером. При массивном повреждении тканей на фоне вирусной инфекции в кровь попадает большое количество негликозилированного ферритина. Гиперферритинемия приводит к активации макрофагов с последующим выделением ими цитокинов и усилению цитокинового «шторма» [18]. В недавнем мультицентровом ретроспективном

исследовании, в котором приняли участие 150 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, были выявлены предикторы тяжелого течения, такие как ферритин (средний показатель — 1297,6 нг/мл, при тяжелом течении — 614,0 мг/мл, $p < 0,001$) и интерлейкин 6 ($p < 0,001$) [19].

Процесс активации эндотелия, развивающийся при большом количестве патологических состояний, сопровождается выбросом большого количества мультимеров фактора Виллебранда (ФВ), которые обладают огромным потенциалом связывания с тромбоцитами. Они высокотромбогенны и потому подвергаются ферментному разрушению на более мелкие фрагменты, обладающие меньшей тромбогенностью до попадания в кровоток. Резка мультимеров происходит при участии фермента металлопротеиназы ADAMTS-13 (a Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Motif 13) после связывания в области A2 домена ФВ. Этот процесс активируют тромбоциты и фактор свертывания VIII [17]. ADAMTS-13 представляет собой протеазу из семейства металлопротеиназ. Избыток мультимеров ФВ не только характерен для первичных тромботических микроангиопатий (ТМА), но также является важным прогностическим маркером тяжелого воспаления [20]. Снижение активности ADAMTS-13 отмечается при коагулопатии в составе ДВС-синдрома, сепсиса, тромботической микроангиопатии и полиорганной недостаточности у реанимационных пациентов, являясь системным, универсальным механизмом [21].

Снижение активности ADAMTS-13 может быть вызвано различными механизмами (табл. 1). Более низкая активность ADAMTS-13 выявляется у лиц старше 65 лет и новорожденных в возрасте до 6 мес. Дефицит ADAMTS-13 описан при беременности, онкологических заболеваниях, сепсисе, в послеоперационном периоде, при аутоиммунных заболеваниях, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, ТТП, циррозе печени, а также на фоне применения тиклопидина, клопидогрела, хинина и при ряде других состояний, связанных с полиорганными поражениями и острофазовыми реакциями. Согласно данным исследований, более трети пациентов с сепсисом имеют концентрацию ADAMTS-13 менее 50% от нормального значения, а около 15% пациентов — менее 10% от нормы. Чем ниже концентрация ADAMTS-13, тем выше риск летального исхода у пациентов с сепсисом и септическим шоком [22]. Источником ADAMTS-13 является свежемороженая плазма. У пациентов с тяжелым сепсисом, гемолитической анемией и признаками тромботической микроангиопатии свежемороженая плазма может восполнить дефицит этого фермента и наряду с антикоагулянтной терапией улучшить состояние микроциркуляции [23]. Более того, изучается роль рекомбинантной ADAMTS-13 в лечении состояний, связанных с дефицитом ADAMTS-13. В настоящее время, к сожалению, не накоплено достаточного количества данных о ADAMTS-13 у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [24, 25]. В исследовании, проведенном Escher et al. на небольшом количестве тяжелых пациентов с COVID-19, было показано, что у пациентов с септическим шоком изменения со стороны ADAMTS-13 неоднозначны [26]. Однако, учитывая общие механизмы развития септического шока и ДВС-синдрома как исхода многих патологических процессов, исследования в области выявления тромботической микроангиопатии и дефицита ADAMTS-13 следует продолжить в ретроспективных исследованиях на имеющемся большом материале [27].

Таблица 1. Механизмы снижения активности ADAMTS-13

Название механизма	Описание механизма снижения активности
Истощение	Возникает в процессе массивного потребления на фоне выраженного воспаления
Подавление	Провоспалительные цитокины (IL-8 и ФНО- α) стимулируют выброс мультимеров ФВ и конкурентно ингибируют его распад (IL-6). На фоне ДВС-синдрома происходит потребление факторов свертывания, в частности фактора VIII, который в норме также повышает протеолиз Ф
Протеолиз	Эластаза гранул в составе NETs способна протеолитически разрушать ADAMTS-13 [18]. Протеолиз ADAMTS-13 также осуществляет и плазмин [19]
Снижение ферментативной активности	Тромбин, плазмин и реактивный кислород, специфические микробные протеазы снижают ферментативную активность ADAMTS-13 [20]
Конкурентное замещение	Тромбоспондин-1 (ТСП-1) — матриксный гликопротеин, концентрация которого растет в процессе воспаления, является ранним маркером вызванного сепсисом ДВС-синдрома. Он регулирует ответ активированными лейкоцитами и повышает хемотаксис. Тромбоспондин-1 конкурирует с ADAMTS-13 за А3-домен ФВ, тем самым защищая ФВ от протеолиза [21]. Аналогичным образом действует свободный гемоглобин, конкурируя за А2-домен [24]
Блок фибринолиза	В норме плазминоген разрушает комплексы ФВ–тромбоциты, функционируя содружественно с ADAMTS-13 [19]
Связывание	Нейтрализующие антифосфолипидные антитела

Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) характерна для приобретенной тромбофилии — антифосфолипидного синдрома (АФС). Как показали исследования Zhang et al. [28], появление антител способствует развитию тромботических осложнений у пациентов с COVID-19. Nazallah et al. сообщают о результатах тестирования на антифосфолипидные антитела у 56 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 [29]. У 25 пациентов был выявлен волчаночный антикоагулянт, у 5 — антикардиолипидные или антибета-2-гликопротеин 1 антитела IgG и IgM. Появление антифосфолипидных антител на фоне острого воспаления является известным патологическим процессом. В исследовании Yu Zuo et al. определялось восемь типов антифосфолипидных антител (антикардиолипидные IgG/IgA/IgM, антибета-2-гликопротеин 1 IgG/IgM/IgA и антифосфатидилсерин/протромбин IgG/IgM) в плазме крови 172 пациентов, госпитализированных с инфекцией COVID-19. Антикардиолипидные антитела класса IgM были выявлены в 23%, антифосфатидилсерин/протромбин IgG — в 24%, IgM — в 18%. В целом среди пациентов антифосфолипидные антитела определялись в 52%. Высокие их титры были связаны с гиперактивностью нейтрофилов (в том числе и со степенью выделения NETs), повышением количества тромбоцитов, более тяжелыми респираторными нарушениями и низкими уровнями гломерулярной фильтрации.

Влияние АФА распространяется на все звенья системы гемостаза, включая функцию естественных антикоагулянтов, регуляцию фибринолиза, первичный и вторичный гемостаз, защитные свойства эндотелия. Помимо влияния на гемостаз, АФА обладают также и нетромбогенными эффектами, такими как: индукция апоптоза, нарушение баланса Т-хелперов Th1/Th2, активация и отложение комплексов комплемента, активация нейтрофилов, моноцитов, гиперпродукция ФНО- α , хемокинов и т.д. [30].

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) является наиболее тяжелой формой АФС, при которой происходит массивное образование АФА с последующим развитием тромботического «шторма». Летальность при КАФС достигает 50%. В настоящее вре-

мя КАФС рассматривается с позиции синдрома системного воспалительного ответа и характеризуется развитием системной эндотелиальной дисфункции, системным выбросом провоспалительных цитокинов, активацией системы гемостаза (активацией образования тромбина), угнетением фибринолиза за счет ингибитора активатора плазминогена I типа (Plasminogen Activator Inhibitor I, PAI-1) и подавления ингибитора внешнего пути свертывания крови (Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI), потребления антикоагулянтных факторов (протеинов С, S и антитромбина (АТ)) и развитием ДВС-синдрома. При катастрофическом антифосфолипидном и ДВС-синдроме происходит универсальный патологический процесс — синдром системного воспалительного ответа [31]. Возвращаясь ко вкладу ADAMTS-13 в развитие тромботических осложнений при COVID-19, отметим, что АФА могут приводить к функциональному дефициту фермента, являясь нейтрализующими антителами. Приобретенный дефицит ADAMTS-13 на фоне массивной циркуляции АФА приводит к развитию угрожающих жизни тромбозов и полиорганной недостаточности [32].

В исследовании, посвященном выявлению лабораторных маркеров прогрессирования COVID-19, было показано, что у пациентов с прогрессированием заболевания в крови нарастает концентрация гомоцистеина [31]. Давно доказана роль гипергомоцистеинемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, хронических заболеваний почек и печени, осложнений беременности [31]. Также ранее было показано, что у пациентов с вирусной инфекцией (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусные гепатиты, вирус папилломы человека (ВПЧ)) концентрация гомоцистеина в крови значительно выше [33, 34]. Гомоцистеин — токсичная для организма аминокислота, способствующая развитию оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Гипергомоцистеинемия может быть генетической и приобретенной. В отличие от других форм генетической тромбофилии, при гипергомоцистеинемии нет исходных нарушений в системе гемостаза, они развиваются при сбое в работе ферментных систем, накоплении гомоцистеина в плазме крови, развитии окислительного стресса и т.д.

Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска развития рецидивирующего венозного тромбоза (независимо от возраста, пола, наличия мутации фактора V Leiden, протромбина G 20210A и др.). К механизмам патогенеза гипергомоцистеинемии относятся непосредственное повреждение эндотелиальных клеток, нарушение роста эндотелия (в связи со сбоем процессов метилирования), пролиферация гладкомышечных клеток, накопление коллагена, усиление связывания липопротеина (а) с фибрином, активация окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), активация тромбоксан-опосредованной агрегации тромбоцитов, увеличение прокоагулянтной активности клеточного тканевого фактора, нарушение экспрессии тромбомодулина на поверхности клетки и активации протеина С, снижение антитромбин-связывающей активности, усиление активности V фактора, снижение количества участков связывания с ингибитором тканевого плазминогена, усиление экспрессии гена и секреции PAI-I и т.д. Повышенная концентрация гомоцистеина приводит к снижению активности эндотелиального оксида азота NO, выделению цитокинов и хемокинов (в том числе моноцитарного хемотаксического протеина-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1) и IL-8), повышению экспрессии молекул адгезии (в том числе и молекулы адгезии сосудистых клеток I, васкулярных молекул клеточной адгезии (Vascular Cell Adhesion Molecule 1, VCAM-1)), протромботическим изменениям в системе свертывания (тромбомодулин, протеин С, PAI-I, тканевой активатор плазминогена). Нарушение функции эндотелия сочетается с повышенной агрегацией тромбоцитов, адгезией лейкоцитов, что в итоге может приводить к тромбозу.

Особая роль в патогенезе тромботических осложнений на фоне вирусной инфекции отведена системе протеина С и тромбомодулину. Тромбомодулин способен снижать адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию, препятствовать комплемент-опосредованному повреждению эндотелия через активацию активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, TAFI), который способен ингибировать C5a-компонент комплемента, являясь рецептором тромбина, связывать тромбин и предотвращать формирование фибрина, активацию тромбоцитов и рецепторов, активируемых протеазами (protease-activated receptors, PARs), необходим для активации протеина С, в активной форме обладающего антикоагулянтным и противовоспалительными эффектами. Активированный протеин С способен подавлять образование тромбина и конкурировать с ним, подавлять продукцию моноцитами провоспалительных цитокинов ФНО- α , IL-1 β , IL-6, снижать опосредованную E-селектином адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию [35]. Все перечисленное позволяет считать перспективным применение препаратов тромбомодулина и активированного протеина С у пациентов в критических состояниях с сепсисом, септическим шоком и ДВС.

Один из важнейших естественных антикоагулянтов — ингибитор внешнего пути свертывания крови TFPI — также проявляет противовоспалительные эффекты, прежде всего за счет торможения образования избыточных количеств тромбина с его провоспалительными свойствами через подавление сборки комплекса TF-FVIIa [2].

Развивающийся на фоне всех описанных процессов атипичный респираторный дистресс-синдром проявляется прогрессирующей гиповентиляцией, нарушением перфузии, утратой гипоксического вазоконстрикторного рефлекса, а также микрососудистым легочным тромбозом с повышением в крови концентрации лактатдегидрогеназы и D-димера [2, 36]. При прогрессировании процесс повреждения эндотелия и микротромбообразование приводят к полиорганной недостаточности. В связи с этим итальянскими учеными предложен термин «Micro-CLOTS» (Microvascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome) в качестве названия атипичного дистресс-синдрома при COVID-19 [37].

Группы риска тромбозов среди пациентов с COVID-19

При оценке факторов риска у пациентов с COVID-19 следует помнить о группе повышенного риска тромбозов в целом (табл. 2). Оценки тромботических состояний на 100 тыс. населения в Дании, Корее, Гонконге, Швеции, США показывают, что самым частым тромботическим проявлением является инфаркт, второй причиной — инсульт, третьей — венозный тромбоз. Более того, их число растет. Согласно результатам исследований в Европейском сообществе, венозный тромбоз составляет в совокупности 12% смертей населения — это больше, чем синдром приобретенного иммунодефицита, рак молочной железы и смерть при дорожно-транспортных происшествиях вместе взятые.

В этой связи стоит упомянуть пациентов с наследственными формами тромбофилии (мутация V Лейден, мутация протромбина, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина), как подтвержденными ранее, так и скрытыми, манифестация которых может произойти именно на фоне контакта с вирусной инфекцией. Пациенты с венозными и артериальными (ишемическое инсульты) тромбозами в анамнезе, особенно на фоне антифосфолипидного синдрома и генетических форм тромбофилий, возглавляют группы риска тромбоза среди пациентов с COVID-19. У пациентов с АФС и COVID-19 риск развития катастрофической формы АФС чрезвычайно высок.

Еще одной важной группой риска являются пациенты с аутоиммунными заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.). Реализацией процесса в этом случае могут стать как развитие ТМА, так и АФС. У данной группы пациентов отмечаются высокий провоспалительный и протромботический статусы. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями больше подвержены тяжелому течению инфекционного процесса в связи как с состоянием их иммунной системы, так и используемой терапией [38]. Однако ряд применяемых при этих заболеваниях препаратов, таких как гидроксихлорохин, стали использовать в качестве средств терапии COVID-19 [39, 40]. Сюда же можно отнести антицитокиновые препараты — IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) и IL-1 (анакинра). Это привело к развитию парадоксальных реакций у некоторых пациентов с аутоиммунными заболеваниями в виде усиления цитокинового «шторма», в связи с чем в настоящий момент протоколы ведения пациентов с аутоиммунными заболеваниями и COVID-19 находятся на стадии разработки [38]. Сами аутоиммунные заболевания могут быть результатом предшествующей вирусной инфекции, включая COVID-19 и ВИЧ [40]. Возможными механизмами являются посттрансляционная модификация белков, молекулярная мимикрия, активирующая T-клетки и приводящая к непосредственному или опосредованному T-клетками повреждению. Активация T-клеток также может запускаться массивным выбросом цитокинов [40].

Таблица 2. Факторы риска развития тромботических осложнений при тяжелом течении COVID-19 [35]

Возраст старше 40 лет, постельный режим более 3 дней в сочетании с одним из следующих факторов риска	тромбозы в личном, семейном анамнезе
	острый инсульт, инфаркт
	установленные ранее генетические тромбофилии, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, ТМА
	сердечная недостаточность (III, IV)
	варикозное расширение вен ног
	онкологические заболевания и химиотерапия
	аутоиммунные заболевания
	состояние после трансплантации органов и костного мозга
	состояние после установки клапанов сердца, протезирования аорты и др.
	возраст старше 75 лет
	острые инфекционные заболевания или сепсис
	воспалительные заболевания кишечника
	обострение хронической бронхообструкции
	дыхательная недостаточность
	ожирение (индекс массы тела равен или более 30 кг/м ²), сахарный диабет, синдром поликистозных яичников
	хронические заболевания почек
	прием эстроген-содержащих гормональных препаратов, особенно в сочетании с курением после 35 лет у женщин, менопаузальная гормональная терапия
женский пол в сочетании с отягощенным акушерским анамнезом	
беременность с факторами риска тромбоза (см. далее)	

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонической болезнью — в зоне риска тромбозов в целом, а на фоне COVID-19 особенно. Воспаление и атеротромбоз — понятия взаимозависимые. Прогрессирование процессов воспаления и тромбообразования на фоне эндотелиопатии приводит к обострению имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и повышению летальных тромботических рисков [41, 42].

У пациентов с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, метаболическим синдромом и ожирением имеет место гипофибринолиз, что в условиях инфекции COVID-19 повышает риск микротромбирования сосудов, нарушения микроциркуляции жизненно важных органов. Жировая ткань — это эндокринная железа, которая обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует целый спектр гормонов и биологически активных веществ (лептин, ангиотензин II, цитокины, ФНО- α , PAI-1). В условиях метаболического синдрома имеет место провоспалительный статус. Происходит повышение С-реактивного белка, уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-6), клеточных адгезивных молекул (молекулы межклеточной адгезии I-го типа (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), VCAM-1), что дополнительно приводит к активации системы гемостаза на фоне эндотелиальной дисфункции [43]. Gerotziafas et al. было показано, что ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия значительно повышают риск утяжеления течения COVID-19 [44].

Известно, что генетические тромбофилии и антифосфолипидный синдром, а также гипергомоцистеинемия, которые в более зрелом возрасте реализуются в тромбозы,

у молодых женщин проявляются привычным невынашиванием, выкидышами, неразвивающимися беременностями, мертворождениями, тяжелыми осложнениями беременности, такими как преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и HELLP-синдром. Пациентки с отягощенным акушерским анамнезом и COVID-19 имеют высокий риск развития акушерских и тромботических осложнений во время беременности.

Среди беременных с COVID-19 существуют следующие группы риска тромботических и акушерских осложнений:

- 1) возраст старше 35 лет;
- 2) тромбозы в личном и семейном анамнезе;
- 3) переливания крови в анамнезе;
- 4) беременные с тромбофилиями:
 - генетические тромбофилии (мутация V Лейден, протромбина, дефицит антитромбина III, протеина C и S);
 - гипергомоцистеинемия;
 - антифосфолипидный синдром;
 - тромботическая микроангиопатия;
- 5) отягощенный акушерский анамнез:
 - преэклампсия;
 - задержка роста плода;
 - привычное невынашивание;
 - послеродовые кровотечения;
 - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
 - HELLP-синдром;
 - послеродовые воспалительные процессы;

- 6) беременность в программе ЭКО;
- 7) многоплодная беременность;
- 8) беременность у пациенток:
 - с ожирением, сахарным диабетом, синдромом поликистозных яичников в анамнезе;
 - аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит и т.д.);
 - пороками сердца, сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонической болезнью, серповидноклеточной анемией.

Выделяются среди беременных женщины после ЭКО. Недавние исследования показали, что после переноса эмбриона у пациенток в цикле стимуляции в 8 раз повышена частота венозного тромбоза в первом триместре (HR 8,69; 96% CI от 3,83 до 19,71) по сравнению с самопроизвольными беременностями. При этом частота венозного тромбоза у пациенток после криопереноса не увеличивалась в первом триместре [45]. Причиной, по всей видимости, является значительная гормональная нагрузка в цикле стимуляции, дополненная гиперкоагуляцией в связи с наступлением беременности, особенно у пациенток с факторами риска [45].

Гормональная терапия используется не только во время беременности, подготовки к ней и в протоколах ЭКО. Пациентки репродуктивного возраста широко используют эстроген-содержащие оральные контрацептивы. Помимо известных противопоказаний к их приему (возраст старше 35 лет в сочетании с курением, наличие определенных сопутствующих заболеваний), у пациенток также могут быть и скрытые факторы риска в виде наследственных и приобретенных тромбофилий. Протромботический статус таких женщин делает их более приверженными риску тромбозов на фоне новой коронавирусной инфекции. То же можно сказать о пациентках, принимающих менопаузальную гормональную терапию. Группой испанских исследователей во главе с I. Ramírez разработаны рекомендации по ведению пациенток, использующих менопаузальную гормональную терапию и оральные контрацептивы, с точки зрения тромботического риска в условиях пандемии COVID-19 [46]. К группе повышенного риска среди женщин можно отнести и пациенток с синдромом поликистозных яичников. Еще в прошлые десятилетия было доказано значение в развитии этого состояния гиперинсулинемии, определено место метаболического синдрома и лежащего в основе патогенеза [47]. Часто сопутствующие этому состоянию генетические изменения PAI-1 приводят к гипофибринолизу и повышению протромботического статуса [48, 49].

Отдельная группа пациентов — онкологические больные. Онкологический процесс сопровождается активацией эндотелия опухолевыми клетками (опосредованной тканевым фактором, цистеиновой протеазой и др.), что ведет к высвобождению мультимеров ФВ, активации ADAMTS-13, а затем в результате активного потребления — к снижению концентрации ADAMTS-13 [50]. Другой механизм развития тромбозов у онкологических больных заключается во влиянии опухолевой клетки на иммунную систему, что может приводить к развитию комплемент-зависимой атипической TMA [50]. Онкологическому процессу всегда сопутствует провоспалительный статус. Участники воспаления, такие как интерлейкины, активированные макрофаги и моноциты, оказывают эндотелиотоксическое действие, приводящее к развитию эндотелиопатии [51].

К факторам риска тромбоза у онкологических больных относится химиотерапия. Препараты для проведения

химиотерапии обладают как прямым токсическим действием на эндотелий, так и опосредованным иммунными комплексами. Риск развития тромботической микроангиопатии на фоне использования химиотерапевтических препаратов у онкологических пациентов крайне высок. Возникновение этого грозного осложнения на фоне общей иммуносупрессии в условиях инфекции COVID-19 обуславливает выделение данного контингента пациентов в группу высокого риска [52]. На фоне химиотерапии при COVID-19 у пациентов в 3 раза быстрее наступают жизнеугрожающие, в том числе и тромботические, осложнения [53]. В исследованиях показаны не только патогенетическая роль АФА в развитии тромботических осложнений у онкологических больных, но и патогенетическая связь заболеваний, связанных с циркуляцией антифосфолипидных антител (например, осложнения беременности), с последующим выявлением злокачественных новообразований [54].

Профилактика и терапия тромботических осложнений у пациентов с COVID-19

Для терапевтических стационаров рекомендуется использовать шкалу PADUA, для хирургических и травматологических пациентов — шкалу CAPRNI у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести [55]. Для выработки адекватной стратегии тромбопрофилактики и антикоагулянтной терапии следует учитывать результаты лабораторных методов оценки системы гемостаза и известные факторы риска развития кровотечений. Мониторингу подлежат такие показатели гемостазиограммы, как активированное частичное тромбластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), фибриноген, D-димер, а также общий анализ крови [17]. В исследовании, проведенном Gerotziafas et al., было показано, что повышение концентрации фибриногена (OR = 9,50; 95% CI:2.23-40.54) и D-димера (OR = 7,65; 95% CI:2.67-21.87), а также снижение количества тромбоцитов менее $100 \times 10^9/L$ (OR = 7,60; 95% CI:1.55-37.35) являются предикторами тяжелого течения COVID-19. Дефицит антитромбина III (OR = 2,13; 95% CI: 1.18-3.85), удлинение ПВ (OR = 2,43; 95% CI:1.15-5.13), лейкоцитоз (OR = 1,86; 95% CI:1.04-3.33) и лимфопения менее $1,5 \times 10^9/L$ (OR = 3,37; CI:1.58-7.21) также оказались диагностически важными в оценке прогноза [44].

Пациентам с повышенным риском тромбозов исследование следует дополнить исключением генетической тромбофилии (мутация V Лейден, протромбина, дефицит протеинов C, S, антипротромбина), генетической и приобретенной гипергомоцистеинемии, АФС (волчаночный антикоагулянт, АФА, антикардиолипидные антитела, антитела к бета-2-гликопротеину 1), TMA (активность ADAMTS-13), концентрацией ферритина.

D-димер

Постепенное повышение концентрации D-димера у пациентов с пневмонией является естественным процессом на фоне нарастающих реакций воспаления, при этом резкое его повышение с одномоментным развитием дыхательной недостаточности свидетельствует об утяжелении течения заболевания, а также, вероятно, о присоединении тромбоза [56]. Исследования, проведенные китайскими учеными во время пандемии COVID-19, показали, что уровень D-димера имеет прогностическое значение и является важным маркером эффективности

терапии [2]. В исследование Tang et al. вошли 183 пациента (85 женщин и 98 мужчин); их средний возраст составил 54,1 года (от 14 до 94 лет); 41,0% пациентов имели хронические заболевания, включая сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и дыхательной системы, злокачественные опухоли, хронические заболевания почек и печени и др. У пациентов с COVID-19, скончавшихся впоследствии, показатели D-димера и ПДФ были значительно повышены, ПВ и АЧТВ удлинены по сравнению с теми, кто выздоровел на фоне проводимой терапии. При норме менее 0,5 мг/мл в группе выживших средний показатель D-димера составил 0,61 (0,35–1,29), в группе летальных случаев — 2,12 (0,77–5,27) ($p < 0,001$).

Протромбиновое время

В исследовании Tang et al. было показано, что при нормальных значениях ПВ 11,5–14,5 с у пациентов с плохим прогнозом оно составило 14,4–16,3 с, с благоприятным прогнозом — 13,0–14,3 с. Значительное удлинение времени было отмечено у пациентов в крайне тяжелом состоянии. Важный аспект — оценка именно протромбинового времени, а не МНО (международного нормализованного отношения), как это принято во многих центрах [2].

Количество тромбоцитов

Тромбоцитопения — один из маркеров тяжести септического процесса. Метаанализ девяти исследований с участием около 400 пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что количество тромбоцитов у таких пациентов достоверно ниже (среднее количество тромбоцитов — $31 \times 10^9/L$; 95% CI, от -35 до $-29 \times 10^9/L$), при этом выраженность тромбоцитопении соответствовала тяжести состояния и прогнозу течения [57].

Фибриноген

В исследовании Tang et al. было показано, что ДВС-синдром у пациентов с COVID-19, умерших впоследствии, развивался на 4-й день от начала заболевания в 71,4% случаев и только в 0,6% случаев — у выживших пациентов [2]. Концентрация фибриногена как маркера ДВС-синдрома у пациентов с неблагоприятным прогнозом снижалась с 10-го по 14-й день от начала заболевания. Это указывает на важность мониторинга фибриногена у тяжелых пациентов.

Также было показано выраженное снижение концентрации антитромбина у пациентов с плохим прогнозом, однако мониторинг этого показателя доступен далеко не каждой лаборатории. Так, в одноцентровом ретроспективном исследовании Wang et al., в которое вошли 442 пациента, концентрация АТIII составила 89 (82,1–97,5 мкг/л) в группе выживших при тяжелом течении COVID-19 и 79,60 (70,03–88,48 мкг/л) в группе летальных исходов ($p < 0,001$) [58].

Учитывая, что лечение легкой и умеренной степени тяжести пациентов с COVID-19 происходит амбулаторно, необходимо выявлять степени риска для проведения соответствующей тромбопрофилактики в амбулаторных условиях [59]. Публикации последних дней говорят о резком увеличении доли пациентов в самоизоляции с обширными инсультами на фоне COVID-19, возраст которых не достигает 50 лет. Oxley T.J. et al. сообщил о пяти случаях ишемического инсульта среди амбулаторных пациентов с COVID-19 моложе 50 лет. Терапия COVID-19 в амбулаторных условиях проводится в условиях самоизоляции, гиподинамии, что само по себе увеличивает риск развития тромботических осложнений.

При отсутствии других факторов риска рекомендации могут ограничиваться правильным режимом водной нагрузки и физической активности. У пациентов среднего или высокого риска развития тромбозов хирургического или терапевтического профиля, находящихся дома, следует использовать соответствующие шкалы оценки рисков и низкомолекулярные гепарины.

Первой линией профилактики и терапии является использование низкомолекулярных гепаринов — эноксапарина, надропарина подкожно ежедневно. Доза рассчитывается в зависимости от веса, факторов риска и данных лабораторных обследований. Учитывая преимущественное выведение препарата почками, на фоне терапии необходимо мониторировать функцию почек, у пациентов с почечной недостаточностью препараты следует применять с осторожностью, под контролем анти-Ха-активности. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [60] возможно применять нефракционированный гепарин подкожно под контролем АЧТВ (1,5–2,5-кратное увеличение показателя по сравнению с базовым уровнем), анти-Ха-активности (0,6–1,0 МЕ/мл) и количества тромбоцитов.

Как известно, у пациентов с сепсисом полиорганная недостаточность развивается чаще на фоне коагулопатии, а подавление генерации тромбина эффективно снижает смертность [60]. Гепаринотерапия значительно улучшает прогноз у тяжелых пациентов с присоединившейся коагулопатией [8, 61]. Низкомолекулярные гепарины обладают противовоспалительным эффектом, что важно в условиях терапии COVID-19 [1, 62]. Эффективность низкомолекулярных гепаринов при вирусных инфекциях связана с их эндотелиопротективными и противовоспалительными свойствами. В экспериментах на животных гепарины уменьшают аккумуляцию лейкоцитов в мозге [63, 64] и легких при воспалении. У человека НМГ оказывают положительное влияние на течение энтероколитов [65], артритов, ринитов [66] и бронхиальной астмы [67]. При этом противовоспалительный ответ не связан с антикоагулянтным [68]. Низкомолекулярные гепарины подавляют активность лейкоцитов [69] и моноцитов, снижают синтез провоспалительных цитокинов, подавляют экспрессию молекул адгезии, экспрессию TF активированным эндотелием за счет стимулирования высвобождения TFPI и обладают антикомплементарным действием [70]. НМГ подавляют экспрессию ФНО-L — одного из самых сильных провоспалительных цитокинов [71]. При развитии воспалительной реакции лейкоциты, связываясь с эндотелием, сначала образуют непрочную обратимую связь с P-селектином. Затем под действием провоспалительных цитокинов происходит вторичная активация рецепторов адгезии, что обеспечивает прочное связывание с ними лейкоцитов. Низкомолекулярные гепарины способны подавлять адгезию лейкоцитов к эндотелию как на первом, так и втором этапах и вызывать нарушение регуляции экспрессии P- и E-селектинов за счет подавления ФНО-L — их основного активатора. Низкомолекулярные гепарины также могут непосредственно подавлять молекулы адгезии путем непосредственного связывания их олигосахаридов с P- и L-селектинами [72]. Антицитокиновое действие низкомолекулярных гепаринов (способность снижать секрецию ФНО-L, ИЛ-1В, ИЛ-6 и др.) также способствует снижению секреции тканевого фактора эндотелием [69].

Применение гепаринов может осложниться развитием гепарин-индуцированной тромбоцитопении. У пациентов с высоким риском развития гепарин-индуци-

рованной тромбоцитопении, согласно рекомендациям Американской ассоциации гематологов 2018 г., следует использовать такие антикоагулянты, как данапароид, агратробан или бивалирудин [71]. Тромбопрофилактика в условиях отделения интенсивной терапии проводится низкомолекулярными гепаринами с длинными полисахаридными цепями, такими как тинзапарин или дальтепарин. Эти препараты можно использовать даже при клиренсе креатинина 20–30 мл/мин [73].

Согласно опубликованным данным, у пациентов с факторами риска 80–100 мг эноксапарина использовали ежедневно (не 40 мг), в ряде госпиталей Италии использовались даже большие дозы НМГ низкомолекулярных гепаринов, а также полные лечебные дозы нефракционированного гепарина [74]. Правда, стоит отметить, что при использовании больших доз антикоагулянтов были отмечены и профузные кровотечения. У пациентов с тяжелым течением заболевания и высоким риском кровотечений возможно проводить любые виды компрессии нижних конечностей с целью механической профилактики тромботических осложнений. Механическая профилактика должна осуществляться весь период пребывания в отделении интенсивной терапии, однако при снижении риска кровотечений следует начинать фармакологическую профилактику [75].

Тромбопрофилактика у беременных на фоне COVID-19 при наличии сопутствующих рисков также должна проводиться с использованием эластической компрессии ног. Использование препаратов следует продолжать минимум 6–8 нед после родов.

Заключение

Результаты анализа смертей от COVID-19 показали, что ведущей причиной являются тромботические осложнения. Уже доказаны основные звенья патогенеза заболевания, выявлены основные участники. На данный момент нет сомнений, что под воздействием вируса запускаются древнейшие универсальные механизмы, приводящие в финале к развитию ДВС на фоне сепсиса. Даже на фоне лечения септический шок в 20–50% случаев приводит к смерти.

У пациентов в крайне тяжелом состоянии с COVID-19 острый респираторный дистресс-синдром легких, септический шок и ДВС-синдром развиваются очень быстро, что свидетельствует о лавинообразном нарастании и усилении патологических нарушений в системе гемостаза, неконтролируемой активации воспаления с развитием так называемого цитокинового шторма и системы комплемента, что в итоге приводит к блокаде микроциркуляции и тяжелой полиорганной недостаточности.

Международное общество по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) рекомендует определять уровни D-димера, ПВ, фибриногена и количество тромбоцитов у всех пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Следует использовать препараты низкомолекулярного гепарина (эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия) в профилактической дозе у нетяжелых пациентов с COVID-19 без факторов риска тромбозов, в том числе проходящих терапию в условиях самоизоляции на дому. При наличии факторов риска необходимы оценка системы гемостаза и назначение терапевтических доз низкомолекулярных гепаринов под контролем концентрации D-димера в крови. В ряде случаев стоит провести расширенное обследование системы гемостаза для уточнения непознанных дефектов в ней. Все перечисленные меры необходимы для улучшения исходов COVID-19.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. А.Д. Макария, Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, М.В. Третьякова, В.И. Цибизова, А.С. Шкода, Э. Грандоне, И. Элалами, Д. Риццо, Ж.-К. Грис, С. Шульман, Б. Бреннер — поиск литературы, анализ данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:(10223):497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- Klok FA, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–186. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047430>.
- Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102536. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102536>.
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e437–e445. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
- Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Trans Res*. 2020;220:1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
- Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):89–95. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694995>.
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *medRxiv*. 2020. (In Print). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059626>.
- Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NET-work in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Advances in Biological Regulation*. 2020:100741. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100741>.

11. Stakos D, Skendros P, Konstantinides S, Ritis K. Traps N'Clots: NET-Mediated Thrombosis and Related Diseases. *Thromb Haemost.* 2020;120(3):373–383. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402731>.
12. Kambas K, Mitroulis I, Ritis K. The emerging role of neutrophils in thrombosis —the journey of TF through NETs. *Front Immunol.* 2012;3:385. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00385>.
13. He Y, Yang F-Y, Sun E-W. Neutrophil extracellular traps in autoimmune diseases. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(13):1513–1519. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.235122>.
14. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Sepsis and thrombosis. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers; 2013. P. 559–566.
15. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38–44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>.
16. Levi M, ten Cate H, van der Poll T, van Deventer SJ. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA.* 1993;270:975–979.
17. Khizroeva J, Makatsariya A, Bitsadze V, Tretyakova M, Slukhanchuk E, Elalamy I, et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and the significance of coagulopathy markers. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14;2. doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.141>.
18. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020; 9(6):102538. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102538>.
19. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846–848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
20. Cao W, Krishnaswamy S, Camire RM, Lenting PJ, Zheng XL. Factor VIII accelerates proteolytic cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS-13. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(21):7416–7421. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0801735105>.
21. Hyun J, Kim HK, Kim J-E, Lim M-G, Jung JS, Park S, et al. Correlation between plasma activity of ADAMTS-13 and coagulopathy, and prognosis in disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2009;124(1):75–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2008.11.020>.
22. Schwameis M, Schörghofer C, Assinger A, Steiner MM, Jilma B. Von VWF excess and ADAMTS13 deficiency: a unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thromb Haemost.* 2015;113(4):708–718. doi: <https://doi.org/10.1160/th14-09-0731>.
23. Bitsadze VO, Khizroeva J, Makatsariya AD. The acquired form of ADAMTS-13 deficiency as the cause of thrombotic microangiopathy in a pregnant woman with recurrent cerebral circulation disorders, venous thromboembolism, preeclampsia and fetal loss syndrome. *Case Reports in Perinatal Medicine.* 2017;6. doi: <https://doi.org/10.1515/crpm-2017-0023>.
24. Katneni UK, Alexaki A, Hunt R, Schiller T, DiCuccio M, Buehler PW, et al. Consumptive Coagulopathy and Thrombosis during severe COVID-19 infection: Potential Involvement of VWF/ADAMTS-13. 2020. InPress. doi: <https://doi.org/10.20944/preprints202005.0385.v2>.
25. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e438. doi: [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30145-9).
26. Escher R, Breakey N, Lämmle B. ADAMTS-13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res.* 2020;192:174–175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.032>.
27. Makatsariya A, Slukhanchuk E, Bitsadze V, Khizroeva J, Tretyakova M., Tsbizova V, et al. COVID-19, neutrophil extracellular traps and vascular complications in obstetric practice. 2020. *J Perinat Med.* 2020:000010151520200280. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0280>.
28. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmc2007575>.
29. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14867>.
30. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(1):482. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0482-z>.
31. Yang Z, Shi J, He Z, Lü Y, Xu Q, Ye C, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ageing (Albany NY).* 2020;12:6037–6048. doi: <https://doi.org/10.18632/ageing.102999>.
32. Gavriliaki E, Chrysanthopoulou A, Sakellari I, Batsis I, Mal-louri D, Touloumenidou T, et al. Linking Complement activation, coagulation, and neutrophils in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Thromb Haemost.* 2019;119:1433–1440. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692721>.
33. Abike F, Engin AB, Dunder I, Tapisiz OL, Aslan C, Kutluay L. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(1):209–214. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1650-7>.
34. Ziegler TR, Judd SE, Ruff JH, McComsey GA, Eckard AR. Amino acid concentrations in HIV-infected youth compared to healthy controls and associations with CD4 counts and inflammation. *AIDS Research and Human retroviruses.* 2017;33:681–689.
35. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with coronavirus disease 2019 infection: a consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):937. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019>.
36. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–1751. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14854>.
37. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):95–97.
38. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Far-away, so close! *Autoimmunity Reviews.* 2020;19(5):102523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>.
39. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340–1347. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306841>.
40. Arora G, Kassir M, Jafferany M, Galadari H, Lotti T, Satolli F, et al. The COVID-19 Outbreak and Rheumatologic Skin Diseases. *Dermatol Ther.* 2020: e13357. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13357>.
41. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e102. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
42. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–2371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
43. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsutomo R, Takebayashi K, Inukai T. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2211–2216. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2211>.

44. Gerotziafas G, Sergentanis TN, Voiriot G, Lassel L, Vandredon P, Papageorgiou L, et al. Derivation and Validation of a Predictive Score for Disease Worsening in Patients with COVID-19: The COMPASS-COVID-19 Prospective Observational Cohort Study. *SSRN Electronic Journal*. 2020;38. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3592640>.
45. Olausson N, Discacciati A, Nyman AI, Lundberg F, Hovatta O, Westerlund E, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1965–1973. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14840>.
46. Ramírez I, De la Viuda E, Baquedano L, Coronado P, Llaneza P, Mendoza N, et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*. 2020;137:57–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.04.019>.
47. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41(10):1257–1266. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.41.10.1257>.
48. Mannerås-Holm L, Baghaei F, Holm G, Janson PO, Ohlsson C, Lönn M, et al. Coagulation and fibrinolytic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(4):1068–1076. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2279>.
49. Oral B, Mermi B, Dilek M, Alanoğlu G, Sütçü R. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(2):110–116. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590802549874>.
50. Макацария А.Д., Элалами И., Воробьев А.В., Бахтина А.С., Мэн М., Бицадзе В.О., и др. Тромботическая микроангиопатия у онкологических больных // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2019. — Т. 74. — № 5. — С. 323–332. [Makatsariya AD, Elalamy I, Vorobev AV, Bakhtina AS, Meng M, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. Thrombotic microangiopathy in cancer patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(5):323–332. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1204>.
51. Воробьев А.В., Макацария А.Д., Бреннер Б. Синдром Труссо: забытое прошлое или актуальное настоящее? // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 2. — С. 27–34. [Vorobyev AV, Makatsariya AD, Brebber B. Trousseau's syndrome: the forgotten past or actual present? *Obstetrics and gynecology*. 2018;(2):27–34 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.2.27-34>.
52. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, Aster RH, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma registry and the BloodCenter of Wisconsin. *Am J Hematol*. 2015;90(5):406–410. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.23960>.
53. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30096-6).
54. Gris J-C, Mousty È, Bouvier S, Ripart S, Cochery-Nouvelon È, Fabbro-Peray P, et al. Increased incidence of cancer in the follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome within the NOH-APS cohort. *Haematologica*. 2020;105(2):490–497. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.213991>.
55. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450–2457. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>.
56. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
57. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
58. Wang R, He M, Yue J, Bai L, Liu D, Huang Z, et al. CONUT score is associated with mortality in patients with COVID-19: a retrospective study in Wuhan. 2020. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32889/v1>.
59. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395:1054–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
60. Crowther M, Lim W. *Use of low molecular weight heparins in patients with renal failure; time to re-evaluate our preconceptions*. Springer; 2016.
61. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775–787. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>.
62. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117(3):437–444. doi: <https://doi.org/10.1160/th16-08-0620>.
63. Nagata K, Suto Y, Cognetti J, Browne KD, Kumasaka K, Johnson VE, et al. Early low-anticoagulant desulfated heparin after traumatic brain injury: Reduced brain edema and leukocyte mobilization is associated with improved watermaze learning ability weeks after injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;84(5):727–735. doi: <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000001819>.
64. Seeds E, Page C. Heparin inhibits allergen-induced eosinophil infiltration into guinea-pig lung via a mechanism unrelated to its anticoagulant activity. *Pulm Pharmacol Ther*. 2001;14(2):111–119. doi: <https://doi.org/10.1006/pupt.2000.0277>.
65. Evans R, Wong VS, Morris A, Rhodes J. Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin — a report of 16 cases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1997;11:1037–1040. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1997.00252.x>.
66. Vancheri C, Mastruzzo C, Armato F, Tomaselli V, Magri S, Pistorio MP, LaMicela M, D'Amico L, Crimi N. Intranasal heparin reduces eosinophil recruitment after nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):703–708. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.118785>.
67. Diamant Z, Timmers MC, Van der Veen H, Page CP, Van der Meer F, Sterk PJ. Effect of inhaled heparin on allergen-induced early and late asthmatic responses in patients with atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(6):1790–1795. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665036>.
68. Lever R, Page CP. Novel drug development opportunities for heparin. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(2):140–148. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd724>.
69. Gori A, Pepe G, Attanasio M, Falciani M, Abbate R, Prisco D, et al. Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after heparin administration. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999;81:589–593.
70. Bazargani F, Albrektsson A, Yahyapour N, Braide M. Low molecular weight heparin improves peritoneal ultrafiltration and blocks complement and coagulation. *Peritoneal Dialysis International*. 2005;25(4):394–404. doi: <https://doi.org/10.1177/089686080502500416>.
71. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Advances*. 2018;2(22):3360–3392. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>.

72. Wang L, Brown JR, Varki A, Esko JD. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;110:127–136. doi: <https://doi.org/10.1172/jci14996>.
73. Helfer H, Siguret V, Mahé I. Tinzaparin Sodium Pharmacokinetics in Patients with Chronic Kidney Disease: Practical Implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(3):223–228. doi: <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00382-0>.
74. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;08:2060. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14860>.
75. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KE, Mehta S, Alsolamy SJ, Alshahrani MS, et al. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1305–1315. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816150>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Макацария Александр Давидович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexander D. Makatsariya*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 bld. 2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** gemostasis@mail.ru, **SPIN-код:** 7538-2966, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>

Слуханчук Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент [*Ekaterina V. Slukhanchuk*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** beloborodova@rambler.ru, **SPIN-код:** 7423-8944, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7441-2778>

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор [*Victoria O. Bitsadze*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vikabits@mail.ru, **SPIN-код:** 5930-0859, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

Хизроева Джамиля Хизриевна, д.м.н., профессор [*Jamilya H. Khizroeva*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jamatotu@gmail.com, **SPIN-код:** 8225-4976, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н., доцент [*Maria V. Tretyakova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** tretyakova777@yandex.ru, **SPIN-код:** 1463-0065, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>

Цибизова Валентина Ивановна, врач [*Valentina I. Tsibizova*, MD]; **e-mail:** tsibizova.v@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>

Шкода Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор [*Andrei S. Shkoda*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** 67gkb@mail.ru, **SPIN-код:** 750-137, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

Грандоне Эльвира, д.м.н., профессор [*Grandone Elvira*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** grandoneelvira@gmail.com, **Scopus ID:** 7006391091, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8980-9783>

Элалами Исмаил, д.м.н., профессор [*Elalamy Ismail*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ismail.elalamy@aphp.fr, **Scopus ID:** 7003652413, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368>

Риццо Джузеппе, д.м.н., профессор [*Giuseppe Rizzo*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** giuseppe.rizzo@uniroma2.it, **Scopus ID:** 7102724281, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>

Грис Жан-Кристоф, д.м.н., профессор [*Jean-Christophe Gris*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jean.christophe.gris@chu-nimes.fr, **Scopus ID:** 7005114260, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9899-9910>

Шульман Сэм, д.м.н., профессор [*Schulman Sam*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** schulms@mcmaster.ca, **Scopus ID:** 55792310000, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8512-9043>

Бреннер Бенджамин, д.м.н., профессор [*Brenner Benjamin*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** b_brenner@rambam.health.gov.il

М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека,
Иркутск, Российская Федерация

COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии

Появление вирусных респираторных патогенов, обладающих высоким пандемическим потенциалом, таких как SARS-CoV-2, представляет серьезную проблему для здоровья человечества, при этом арсенал эффективных средств и методов профилактики и лечения пандемии новой инфекции крайне ограничен. Проведен анализ литературных источников, посвященных участию реактивных форм кислорода в патогенезе коронавирусных инфекций и возможностям антиоксидантной терапии. В связи с имеющимися данными об участии окислительного стресса в механизмах инициирования и поддержания нарушений гомеостаза при SARS-CoV-2 весьма эффективными могут быть подходы, сочетающие в себе снижение синтеза АФК, ингибирование репликации вируса, противовоспалительное действие, снижение уровня гипоксии, а также понижение токсичного действия лекарственной терапии. Существенной представляется гипотеза о целесообразности купирования системного воспаления, направленного на «гашение» цитокинового «шторма», обусловленного в большей степени продукцией активных форм кислорода. В связи с этим патофизиологически обоснованно использование в профилактических и лечебных целях препаратов антиоксидантного действия, хорошо зарекомендовавших себя на примере других вирусных респираторных инфекций. Так, отмечена высокая активность препаратов витамина С, N-ацетилцистеина, мелатонина, кверцетина, глутатиона, астаксантина, полифенолов, полиненасыщенных жирных кислот и др. Кроме того, данные препараты эффективно защищают сосудистую стенку, что доказано для ряда сердечно-сосудистых заболеваний и может быть эффективно при развивающемся при COVID-19 васкулите. Отмечается более выраженное комбинированное действие указанных препаратов, что уже находит свое применение в протоколах лечения пациентов с SARS-CoV-2. Отдельного внимания заслуживает также вопрос использования антиоксидантных препаратов в качестве средств, снижающих токсичные проявления антивирусной терапии. Таким образом, применение средств с антиоксидантной активностью может быть обоснованно и, безусловно, позволит повысить эффективность борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусы, SARS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19, патогенез, окислительный стресс, антиоксиданты

Для цитирования: Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. Вестник РАМН. 2020;75(4):318–325. doi: 10.15690/vramn1360.

Введение

COVID-19 — тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом SARS-CoV-2 (ТОРС-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, старое название — 2019-nCoV), впервые был заявлен в г. Ухань на территории Китая в конце 2019 г. и вызвал глобальный

отклик в системе здравоохранения всех без исключения стран мира [1]. На середину мая 2020 г. SARS-CoV-2 затронул более 4,5 млн человек по всему миру и привел к более чем 300 тыс. смертельных случаев. Новая инфекция характеризуется высокой контагиозностью, летальностью, вовлеченностью в патогенез практически всех органов и тканей [2].

М.А. Darenskaya, L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

COVID-19: Oxidative Stress and the Relevance of Antioxidant Therapy

The emergence of viral respiratory pathogens with high pandemic potential, such as the SARS-CoV-2, poses a serious public health problem, with a very limited arsenal of effective tools and techniques to prevent and treat a new pandemic infection. The literature on the involvement of reactive oxygen species in the pathogenesis of coronavirus infections and the potential for antioxidant therapy was reviewed. Because of available evidence on the involvement of oxidative stress in the mechanisms of initiation and maintenance of homeostasis disorders in SARS-CoV-2, approaches combining reduction of ROS synthesis, inhibition of virus replication, anti-inflammatory action, reduction of hypoxia, and reduction of the toxic effects of drug therapy may be very effective. The hypothesis of the expediency of treating systemic inflammation aimed at “quenching” the cytokine “storm”, caused largely by the production of reactive oxygen species, seems essential. In this connection, it is pathophysiologically justified to use for prophylactic and therapeutic purposes antioxidant drugs, which have proven themselves on the example of other viral respiratory infections. Thus, the high activity of preparations of vitamin C, N-acetylcysteine, melatonin, quercetin, glutathione, astaxanthin, polyphenols, polyunsaturated fatty acids, etc. was noted. In addition, these drugs effectively protect the vascular wall, which has been proven for a number of cardiovascular diseases and that can be effective in developing with COVID-19 vasculitis. There is a more pronounced combined effect of these drugs, which is already used in treatment protocols for patients with SARS-CoV-2. Special attention should also be paid to the use of antioxidant drugs as a means to reduce the toxic manifestations of antiviral therapy. Thus, the use of drugs with antioxidant activity can be justified and will certainly improve the effectiveness of the fight against the pandemic of new coronavirus infection.

Keywords: coronaviruses, SARS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19, pathogenesis, oxidative stress, antioxidants

For citation: Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. COVID-19: Oxidative Stress and the Relevance of Antioxidant Therapy. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2020;75(4):318–325. doi: 10.15690/vramn1360.

Активные формы кислорода (АФК), продуцируемые в ходе клеточного метаболизма, играют важную роль в качестве сигнальных мессенджеров. Известно о том, что АФК способны стимулировать воспалительные сигнальные пути через протеинкиназы, транскрипционные факторы и увеличение геномной экспрессии провоспалительных факторов [3]. От АФК во многом зависят активация клеток, обеспечивающих антимикробный иммунитет, нейтрофилов и макрофагов, продукция провоспалительных цитокинов [4]. Оптимальный уровень АФК в организме контролируется системой антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток, включающей ферментативные и неферментативные звенья. При недостаточной активности антиоксидантной защиты имеет место явление, которое характеризуется как окислительный стресс.

Многочисленные данные литературы свидетельствуют о том, что значительное увеличение производства АФК сопровождается все респираторные вирусные инфекции [5], а также ВИЧ и гепатиты. С генерацией АФК, вызванной респираторными вирусами, связан целый каскад патологических процессов, имеющих крайне негативные последствия для организма [6].

Структура коронавирусов

Коронавирусы (от лат. *Coronaviridae*) представляют собой семейство из около 40 несегментированных зоонозных РНК-содержащих вирусов, широко распространенных в человеческой популяции и среди животных [7]. Имеется пять основных родов, два из которых — альфа- и бета-вирусы — являются поражающими для человека. Впервые коронавирус человека (HCoV-B814) был изолирован в 1965 г. от больного острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) [8]. К началу XXI в. сложилось мнение о коронавирусах как об актуальных ветеринарных патогенах, не представляющих особой опасности для человека [7, 8]. Было выяснено, что большинство коронавирусных инфекций являются умеренными, вызывают легкую симптоматику верхних дыхательных путей, обуславливая при этом до трети всех сезонных вспышек ОРВИ. Однако две бета-коронавирусные эпидемии последних десятилетий заставили пересмотреть существовавшие на тот момент взгляды. Китайский тяжелый острый респираторный синдром коронавируса (ТОРС, Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV, атипичная пневмония) в 2002–2003 гг. и Ближневосточный респираторный синдром коронавируса (ББРС, Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) в 2012 г. послужили причиной более чем 10 тыс. летальных случаев в совокупности с уровнем смертности в 10% для SARS-CoV и в 37% для MERS-CoV [8, 9].

В конце 2019 г. был выделен новый тип коронавирусной инфекции, обозначенный ВОЗ как вирус SARS-CoV-2, вызывающий болезнь COVID-19 — тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС-2) [10]. Последние генетические исследования доказали, что вирус возник у летучих мышей, однако существование промежуточного животного — хозяина SARS-CoV-2 между вероятным резервуаром летучей мыши и людьми все еще находится в стадии расследования [11]. SARS-CoV-2 тесно связан с двумя коронавирусами летучей мыши — bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, в частности, последовательности BetaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013 аналогичны человеческому SARS-CoV-2 [11, 12]. Геном SARS-CoV-2 гомологичен MERS-CoV на 50%, SARS-

CoV — на 79%, BtRsCoV — на 88% [8]. На основе генетического анализа 86 полных или почти полных геномов SARS-CoV-2 было выявлено множество мутаций и делеций в кодирующих и некодирующих областях, что свидетельствует о широком генетическом разнообразии и быстрой эволюции нового коронавируса [12].

Сам вирус представляет собой округлую плейоморфную вирусную частицу диаметром 80–229 нм с липидной оболочкой, в которую встроены три структурных белка, имеющих важное патогенетическое значение [13]. С внешней стороны расположены гликопротеиновые шипы (S-белок), напоминающие форму короны, которые предназначены для связывания с поверхностными структурами клетки-мишени [7]. Считается, что S-белок может подвергаться конформационным изменениям, которые позволяют избежать распознавания механизмами врожденного иммунитета [13].

Патогенез коронавирусной инфекции

Вирусный S-белок позволяет SARS-CoV-2 получить доступ к клеткам-мишеням через рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), который экспрессируется в основном в клетках легких, почек, сердца, сосудов и желудочно-кишечного тракта [14]. Имеются также данные о том, что вирусы SARS могут использовать дополнительный клеточный рецептор — CD147, известный как BASIGIN [15]. При присоединении S-белок протеолитически расщепляется клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) на субъединицы S1 и S2 с присоединением S1 к ACE2, диссоциацией комплекса S1-RBD×PD-ACE2, высвобождением из S2 гидрофобного пептида слияния (S2-FP — fusion peptide), что позволяет вирусу сливаться с мембраной клетки-мишени и инициировать эндоцитоз [16]. Используя органеллы клетки-мишени, новая вирусная РНК транслируется с необходимыми структурными белками, что в конечном итоге способствует синтезу новых вирионов SARS-CoV-2 и поражению новых клеток [14].

Рецепторы для SARS-CoV-2 (ACE2 и CD147), а также TMPRSS2 находятся на поверхности эпителиоцитов респираторного и пищеварительного трактов, верхние отделы которых являются входными воротами инфекции [17]. Продукты взаимодействия вирусов с клеткой-мишенью распознаются также особыми Nod-рецепторами, участвующими в создании полипротеинового комплекса — инфламасомы, в частности, РНК-вирусы индуцируют сборку и активацию на ранней стадии заболевания NLRP3-инфламасомы, имеющей решающее значение в противовирусном иммунитете [18]. Накопление промежуточных продуктов вирусного метаболизма сопровождается генерацией АФК, повреждением митохондрий с высвобождением из них ДНК [19].

SARS-CoV-2, в отличие от низковирулентных штаммов CoV, способен спускаться в нижние отделы респираторного тракта, поражая альвеоциты I, II типов и эндотелиоциты, где происходит экспрессия и последующая секреция провоспалительных цитокинов [20]. Одновременно с секрецией цитокинов эпителий альвеоцитов подвергается действию пироптоза, продукты секреции которого поглощают гранулоциты и тканевые макрофаги [13, 14].

В данном случае нейтрофилы и цитотоксические Т-клетки совместно с секретированными цито- и хе-

мокинами способствуют повреждению легочной ткани, развитию местного отека, острого респираторного дистресс-синдрома, тяжелой пневмонии с исходом в фиброз легких [21]. Вероятность подобного исхода увеличивается с возрастом [22]. Инфицируя клетки альвеолярно-капиллярной мембраны, SARS-CoV-2 попадает в кровоток и может поражать другие органы и клетки, содержащие необходимые рецепторы: пищевод, кишечник, почки, мочевой пузырь, тестикулы, сердце, сосуды, мозг [17]. Недавно высказано предположение о том, что заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека [23].

Отличительная особенность SARS-CoV-2 — высокая вовлеченность в патогенез системы иммунитета, с одной стороны, на ранних этапах осуществляющей контроль и элиминацию CoV, а с другой — на поздних стадиях способствующей развитию тяжелого воспалительного заболевания с обширными, зачастую фатальными нарушениями многочисленных систем и органов, в первую очередь дыхательной системы [10, 24]. Установлено, что тяжелые формы COVID-19 связаны с выраженной полиорганной недостаточностью в результате развития цитокинового «шторма» (cytokine storm syndrome, CSS), системной воспалительной реакции вследствие неконтролируемой продукции эндогенных иммуномодуляторов [25, 26]. На ранней стадии заболевания происходит ингибирование продукции интерферона (ИФН) вирусными белками nsp1 и gp6 [24]. Макрофаги, поступающие в зону воспаления, продолжают продуцировать хемоаттрактанты для мононуклеаров, концентрация которых быстро увеличивается. В результате первичная воспалительная реакция переходит в новую фазу — цитокинового «шторма», когда катастрофически увеличивается уровень провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов: фактора некроза опухолей- α (tumor necrosis factor, TNF- α), интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12), белка 1 хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), воспалительного белка макрофагов 1- α (MIP-1 α), TGF β , CCL2, CXCL10, CXCL9 [14, 20, 21, 24, 26]. При тяжелом течении SARS-CoV-2 имеют место значительные сдвиги острофазных показателей (C-реактивного белка, ферритина, церулоплазмينا и др.), а также коагулопатических параметров, сывороточных ферментов и других маркеров, свидетельствующих о развитии синдрома полиорганной недостаточности [24, 25]. Картина периферической крови характеризуется лейкопенией, которая в большинстве случаев (82%) сопровождается лимфопенией, исчезновением эозинофилов и тромбоцитопенией (36%) [24]. Таким образом, SARS с полным основанием относят к числу инфекций с выраженным иммунопатологическим компонентом.

Окислительный стресс в генезе коронавирусных инфекций

К наиболее распространенным респираторным вирусам относят вирус гриппа (IV), респираторно-синциальный вирус человека (HRSV), риновирус человека (HRV), метапневмовирус человека (HMPV), парагрипп и аденовирусы, коронавирусы (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 и HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-Cov, SARS-CoV-2) [5, 6]. Данные виды могут инфицировать верхние и/или нижние дыхательные пути у человека. Большинство клинических признаков и симптомов являются общими и характеризуются легким течением либо

тяжелыми проявлениями, включая бронхолит, пневмонию и тяжелый острый респираторный синдром [5].

Установлено, что вирусные респираторные инфекции связаны с воспалительным процессом, повышенной выработкой цитокинов и другими патофизиологическими явлениями, обусловленными по большей мере избыточной генерацией АФК и/или реактивных форм азота [19]. Поскольку основным генератором АФК являются митохондрии, многие исследования направлены на установление связующих механизмов между данными структурами и вирусным воздействием [27].

Первые результаты в этом направлении относительно вируса SARS-CoV появились после вспышки указанной инфекции в Китае в 2002 г. При этом значительный стимул изучению связи SARS-CoV и митохондриальной дисфункции придали уже установленные механизмы воздействия на дыхательную цепь митохондрий таких вирусных инфекций, как ВИЧ и гепатит [28]. Было выяснено, что два белка SARS-CoV — 3b и неструктурный белок 10 (nsp10) — показали тесную связь непосредственно с митохондриями [29]. Появились сообщения о митохондриальном местоположении SARS-CoV 3b, а также способности SARS-CoV nsp10 специфически взаимодействовать с субъединицей NADH 4L и цитохромксидазой II [30]. Позже стало известно об активации генов, кодируемых митохондриальной ДНК, а также генов, чувствительных к окислительному стрессу (peroxiredoxin 1 (PRDX1) и ferritin heavy polypeptide 1 (FTH1)), в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с SARS-CoV [29].

Есть предположения, что избыточный синтез АФК, индуцированный ACE-2, играет определенную роль в ответе клетки-мишени на инфекцию SARS-CoV [31]. Экспериментальные исследования показали, что окислительный стресс вызывает экспрессию противовоспалительной фосфолипазы A2 группы 2D (PLA2G2D), более высокая экспрессия которой снижает противовирусный иммунитет, способствуя увеличению летальности у животных, инфицированных SARS-CoV [32]. Примечательно, что фракция PLA2G2D естественно увеличивается с возрастом.

Митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) — это семейство серинов/треонинов, которые активируются в ответ на воздействия окружающей среды, включая окислительный стресс, повреждение ДНК, канцерогенные стимулы и вирусные инфекции. Активированные (фосфорилированные) формы всех членов МАРК были обнаружены в клетках, инфицированных SARS-CoV [33]. Ряд исследований, проведенных непосредственно на летучих мышах, фиксирует тесную связь окислительного стресса и нарушений врожденного иммунитета в качестве ключевых путей повреждения легочной ткани [30]. Так, летучие мыши, лишенные Toll-подобного рецептора 4 (TLR4, активирует врожденный иммунитет), с делецией гена *ncf1* (контролирует продукцию АФК) проявляют естественную устойчивость к респираторным вирусам, в том числе SARS [34]. Вследствие этого отсутствует увеличение окисленных фосфолипидов, таких как OxPAPC (oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-phosphatidylcholine), обеспечивающих запуск продукции цитокинов макрофагами, происходит модуляция повреждающих эффектов.

Иницирование тяжелого повреждения легких также может быть связано с реакциями окислительного стресса, активацией транскрипционного фактора NF- κ B, усилением провоспалительных процессов [27]. Было продемонстрировано, что SARS-CoV индуцирует апоптотические процессы в промоноцитах человека посредством

продукции АФК, в чем решающую роль играет вирусная протеаза (3CL^{pro}) [35]. Анализ сигнального пути *in vivo* показал, что 3CL^{pro} усиливает активацию NF-κB-фактора, продуцирующегося в ответ на окислительный стресс, но ингибирует белок-1-зависимую транскрипцию. Таким образом, авторы утверждают, что АФК-активированный путь передачи сигнала NF-κB, индуцированный 3CL^{pro}, может быть ключевым игроком в патофизиологии SARS-CoV. Считается, что активация различными вирусами сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа позволяет инфицированным вирусом клеткам избегать апоптоза при латентных и хронических инфекциях [36]. А это, в свою очередь, способствует распространению вируса в организме.

Экспериментальное моделирование SARS-CoV (вируса 2002 г.) на различных видах животных (макаки *Сynomolgus*, мыши, хорьки, кошки, свиньи, куры, хомяки, крысы) демонстрировало более интенсивное поражение легочной ткани при вирусной инфекции с увеличением возраста животного [37]. Весьма вероятным объяснением данного факта являются возрастные изменения реакций иммунной защиты, связанные с накоплением окислительных повреждений, ослаблением системы АОЗ, что способствует нарушению окислительно-восстановительного баланса клетки и значительному росту АФК [38]. Впоследствии происходит активация редокс-чувствительного фактора транскрипции (NF-κB), что сопровождается индукцией провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF-α), а также молекул адгезии [39].

Окислительный стресс и Toll-рецепторная передача сигналов через NF-κB, запускаемая вирусными патогенами, такими как SARS-CoV, могут дополнительно усиливать реактивность клеток-мишеней, что в конечном итоге приводит к тяжелому поражению легких [34].

Экспериментальные данные нашли свое подтверждение и в клинике. Так, было установлено, что возрастные изменения восприимчивости к респираторным вирусам особенно заметны у пациентов с инфекциями, вызываемыми коронавирусами (SARS-CoV или MERS-CoV) [22]. Это характерно и для данных по протекающей пандемии, поскольку средний показатель смертности от SARS-CoV-2 среди взрослых в возрасте до 60 лет оценивается как менее 0,2% по сравнению с 9,3% в возрасте старше 80 лет [22, 24]. Кроме того, сопутствующие заболевания, такие как диабет, ожирение и гипертония, увеличивают риск смертности в 5 раз [40]. Данные заболевания сейчас однозначно относят к свободнорадикальным патологиям, в генезе которых развитие окислительного стресса является определяющим фактором, что также может усугублять течение вирусной инфекции [41, 42].

Одним из последствий внедрения SARS-CoV является инфильтрация в ткани легких моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов [26]. В условиях наличия вируса активированные фагоциты, например нейтрофилы, моноциты и макрофаги, могут активно генерировать свободные радикалы, обеспечивая посредством NADPH-оксидазы так называемый респираторный взрыв, поражающий как инфицированные, так и нормальные клетки в местах заражения [27].

Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в крови, а также гипоксия способствуют адгезии циркулирующих нейтрофилов к эндотелию легочной ткани. Нейтрофил признается конечной эффекторной клеткой, осуществляющей продукцию токсичных кислородных радикалов и секрецию протеаз, что является важнейшим компонентом агрессии против легочной тка-

ни [43]. Это приводит к одному из тяжелых последствий действия SARS-CoV-2 — острому респираторному дистресс-синдрому, стимулированному по большому счету реакциями окислительного стресса [20]. Это доказывает увеличение в крови и моче пациентов с респираторными инфекциями продуктов деградации ДНК (8-гидроксидезоксигуанозин), липидов (малоновый диальдегид, F2-изопростан, 7-кетохолестерин и 7-гидроксихолестерин), белков (карбонильные группы), которые коррелировали с тяжестью инфекции [5].

Следует отметить, что наряду с высокими уровнями АФК имеют место увеличение производства оксида азота и накопление нитрогуанозина.

Изменения в системе антиоксидантной защиты — важный фактор, усиливающий реакции окислительного стресса при SARS-CoV. Так, зарегистрированное увеличение экспрессии FTH1 при SARS-CoV косвенно указывало на потребность в увеличении уровня ферритина — важного антиоксиданта, подавляющего накопление АФК через секвестрацию железа [29]. Другой железо-связывающий белок — лактоферрин — также был высокоактивирован у пациентов с SARS [13]. Отмечено, что в прогрессирующей стадии SARS-CoV-2 происходит падение концентрации таких антиоксидантных ферментов, как ферритин, трансферрин, церулоплазмин, гаптоглобин, обеспечивающих обмен железа в организме, тогда как при выздоровлении их уровни возвращались к норме [24]. Изменение данных показателей свидетельствует о том, что факторы системы антиоксидантной защиты принимают активное участие в механизмах врожденного иммунитета, а их недостаточность может повлечь крайне негативные последствия при инфицировании.

Возможности антиоксидантной терапии

В связи с имеющимися данными об участии окислительного стресса в механизмах иницирования и поддержания нарушений гомеостаза при SARS-CoV-2 весьма эффективными могут быть подходы, сочетающие в себе снижение синтеза АФК, ингибирование репликации вируса, противовоспалительное действие, снижение уровня гипоксии, а также понижение токсичного действия лекарственной терапии. Это может быть достигнуто либо путем введения антиоксидантных соединений, обладающих противокислительной и противовирусной активностью, либо путем комбинирования противовирусных препаратов с соединениями, способными усиливать антиоксидантную защиту организма. Так как эффективность антиоксидантной терапии в отношении активности SARS-CoV-2 появляется лишь частично, в настоящий момент стоит полагаться в том числе на исследования, датируемые прошлой инфекцией, — SARS-CoV-1 или других респираторных инфекций.

Так, предлагается концепция использования двух взаимодополняющих стратегий, которые могут повлиять на исход вирусной инфекции нижних дыхательных путей. К ним относят миметики супероксидсмутазы и индукцию антиоксидантной защиты путем модулирования экспрессии/активности генов антиоксидантных ферментов, связанных со снижением вирус-индуцированных факторов транскрипции NFκB и IRF-3, снижением секреции цитокинов и хемокинов [28].

Существенной представляется гипотеза о целесообразности купирования системного воспаления, направленного на деактивацию цитокинового «шторма» [25].

Несмотря на противовирусную роль цитокинов, их избыточная продукция во время данного прогрессирующего процесса становится даже более смертельной для тканей легких, чем сами вирусы. В качестве подобного рода средств при лечении респираторных заболеваний предлагают использовать препараты иммуномодулирующей терапии, в частности интерфероны, которые, однако, сами являясь сигнальными белками (цитокинами), способствуют еще большей активации иммунных клеток, что в условиях SARS-CoV-2 является спорным моментом [13, 24]. В связи с этим активно ведется поиск альтернативных средств, к которым можно отнести систему АОЗ, состоящую из неферментативного и ферментативного звеньев [4].

Среди неферментативных факторов особое место занимает аскорбиновая кислота, или витамин С. Данный компонент является основным антиоксидантом, способным эффективно подавлять АФК, тем самым способствуя развитию противовоспалительного эффекта [44]. Витамин С инициирует более сильный ответ иммунной системы, уменьшая «шторм» цитокинов или усиливая противовирусную активность [45]. Примечательно, что витамин С можно использовать отдельно или в сочетании с другими доступными лекарственными средствами для оказания положительного синергетического эффекта. Витамин С в сочетании с сульфорафаном из семейства крестоцветных был полезен для лечения острого воспалительного повреждения легких, требующего искусственной вентиляции [44]. В настоящее время витамин С активно используется для лечения SARS-CoV-2 в Китае, протоколы с данным антиоксидантом упоминаются в ClinicalTrials.gov. Тиоловые антиоксиданты, которые также относятся к неферментативным факторам, в частности глутатион, активно участвуют в инактивировании пероксидных радикалов, ингибировании вирусной репликации, апоптоза при вирусных респираторных заболеваниях [28]. Анализ противовирусного действия пяти антиоксидантных компонентов (токоферол, тиамин, пантотеновая кислота, пиридоксин, биотин и глутатион) *in vitro* показал наибольшую эффективность глутатиона и пиридоксина, при этом тиамин, биотин и токоферол также имели высокую ингибирующую способность [46]. Доказано выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот, иммуномодулирующее действие витаминов Е, А, D, металлов переменной валентности, что может быть использовано в лечении пациентов с SARS-CoV [47]. Последние исследования показали тесную связь между дефицитом витамина D, особенно среди населения старшего возраста в Испании, Италии и Швейцарии, и уровнем заболеваемости COVID-19 [48]. N-ацетилцистеин (N-Acetyl-L-cysteine, NAC), производное аминокислоты цистеина, наряду с муколитическим действием эффективно ингибирует индукцию апоптоза и провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), обладает выраженной противовирусной активностью [49]. В настоящее время N-ацетилцистеин и витамин С являются наиболее распространенными антиоксидантами, которые используются при лечении повреждений легких [6]. Предполагается, что противовирусная активность некоторых флавоноидов в отношении CoV напрямую связана с ингибированием 3С-подобной протеазы (3CLpro) [50]. Так, препарат кверцетина (природное вещество из группы флавоноидов) оказывал подавляющее действие на синтез вирусной РНК и уровень провоспалительных цитокинов в крови [28]. Выраженной противовирусной активностью

обладали препараты ресвератрола и катехина, естественных полифенолов, эффективных в отношении экспрессии поздних вирусных белков и вирусной репликации. Проведенное компьютерное моделирование существующих на текущий момент природных соединений с высокой антикоронавирусной активностью показало перспективы использования малых полярных молекул, содержащих конъюгированную кольцевую структуру, причем большинство из них классифицировалось как полифенолы [51]. Данные соединения демонстрируют большой потенциал для дальнейшей разработки лекарственных соединений против SARS-CoV-2. Сообщается о выраженном противовоспалительном и противоокислительном действии таурина, карнозина и 4-гидроксипролина, присутствующих в продуктах животного происхождения, в том числе в отношении коронавирусов [52].

Наряду с информацией о высокой активности неферментативного звена системы антиоксидантной защиты в отношении дизрегуляторных расстройств дыхательной системы, имеются также данные о значительном снижении вирусных титров под действием ферментов-антиоксидантов. Подобными свойствами обладают супероксидсмутаза — основной антиоксидантный фермент, обеспечивающий инактивацию супероксидного радикала, а также каталаза, инактивирующая гидроперекиси водорода [28].

Эффективным препаратом с выраженными антиоксидантными свойствами и высокой биодоступностью является мелатонин [53]. Имеются данные об ингибирующем действии мелатонина на процесс программируемой некротической гибели клеток — пироптоз, имеющий место при SARS-CoV через ингибирование NLRP3-воспаления [54]. В исследованиях на животных показано, что мелатонин и α -липовая кислота могут значительно снижать повреждающий эффект противовирусных препаратов [55]. Косвенно антиоксидантные свойства мелатонина связаны с активностью основных антиоксидантных ферментов, в связи с чем использование данного препарата способствует системному росту АОЗ организма [53]. Известно о закономерном снижении уровня мелатонина с возрастом, что особенно актуально для больных с SARS-CoV старшего возраста [56]. Установлено антистрессовое действие мелатонина, что также имеет значение в условиях распространяющейся пандемии [53]. Другой антиоксидант — астаксантин — показал высокий противовоспалительный эффект, который заключался в подавлении различных воспалительных медиаторов, таких как С-реактивный белок, интерлейкин 1- β и др., в том числе и в отношении органов дыхания [57].

Недавно появились данные об использовании для лечения пациентов с SARS-CoV-2 восстановленной формы метиленового синего (лейкометилена), известного антисептика, одобренного ВОЗ в качестве эффективного средства при широком круге заболеваний, в том числе метгемоглобинемии, болезни Альцгеймера, малярии и др. [58]. Данный препарат в сочетании с витамином С, N-ацетилцистеином, α -липовой кислотой может проявлять выраженный антиоксидантный эффект, а также способствовать уменьшению воспаления, распространению вирусной РНК, снижению гипоксии. Отдельного внимания заслуживает также вопрос использования антиоксидантных препаратов в качестве средств, снижающих токсичные проявления противовирусной терапии в условиях SARS-CoV-2, что также является актуальным.

Известно, что защита биологических структур от АФК обеспечивается антиоксидантными механиз-

мами, которые функционируют на разных уровнях регуляции, вследствие чего патогенетически обоснованно назначение антиоксидантных препаратов не изолированно, а в комплексе, когда обеспечены синергизм и кумулятивность их воздействия на неферментативное и ферментативное звенья. Данный факт уже находит свое применение при лечении пациентов с SARS-CoV-2 [59]. Так, выпущен протокол профилактики и лечения инфекции с помощью «витаминного коктейля», имеющего в своем составе витамин С, метионин, цинк, кверцетин, витамин D [60]. Указанное сочетание компонентов системы АОЗ эффективно как в профилактических, так и в лечебных целях совместно с используемыми противовирусными препаратами.

Обсуждение

Человеческая история была свидетелем различных пандемий, зачастую они имели катастрофические последствия для здоровья человека и экономики стран. Последние вспышки коронавирусных инфекций регистрировались в 2002 и 2012 гг. и характеризовались меньшей контагиозностью и распространенностью. Нынешняя пандемия SARS-CoV-2 является одним из самых разрушительных событий в новейшей истории. Относительно высокая летальность, а также серьезные экономические и социальные последствия делают первостепенным изучение механизмов заболевания и новых терапевтических целей воздействия на него. В настоящее время геном нового коронавируса секвенирован, клинические и эпидемиологические данные постоянно обновляются и анализируются. Однако до сих пор нет четкой картины патогенеза заболевания, но накопленные данные дают основание полагать, что вирус является агентом, поражающим не только легкие, но и сосудистую стенку, систему гемостаза, а вследствие этого вызывает полиорганную патологию.

Вирус также служит мощным активатором коморбидной патологии, в основе которой лежат в том числе нарушения продукции АФК и защиты от них. Вирус-индуцированное производство АФК и редокс-дисбаланс являются доказанными причинами гипервоспалительной реакции при SARS-CoV, а основные генераторы АФК — митохондрии служат предметом пристальных исследований. Однако данные относительно новой инфекции SARS-CoV-2 только появляются, их крайне недостаточно. Не освещены механизмы взаимосвязи вирусной активности с реакциями окислительного стресса, последствия этой связи для клеток и тканей, роль недостаточности антиоксидантной защиты в генезе инфекции.

Несмотря на почти 20-летнюю историю изучения патогенности коронавирусов, эффективные методы профилактических и лечебных мероприятий до сих пор не разработаны. Причины такого положения множественны и могут заключаться в интенсивных процессах мутации вируса, высокой вирулентности штаммов, особенностях патогенетического течения, скорости распространения инфекции. Конечно, большая надежда возлагается на создание эффективной противовирусной вакцины, однако это достаточно длительный процесс, требующий значительных экономических ресурсов.

Неукоснительный рост показателей заболеваемости и смертности от SARS-CoV-2 диктует необходимость поиска дополнительных стратегий предотвращения неконтролируемого возрастания секреции провоспалительных

цитокинов (цитокиновый «шторм»). Последствия гипервоспалительной реакции признаются более отягощающими, чем сам вирус, и характеризуются обширными, зачастую фатальными нарушениями многочисленных систем и органов, в первую очередь дыхательной системы.

Поэтому среди важнейших вопросов на текущий момент является нивелирование цитокинового «шторма», обусловленного главным образом развитием реакций окислительного стресса. Используемые в настоящее время препараты антицитокиновой терапии могут проявлять повышенную гепатотоксичность. В качестве альтернативных средств могут быть использованы препараты с антиоксидантными свойствами, обладающие доказанной биодоступностью и эффективностью. На примере других респираторных вирусных инфекций доказано высокое противовоспалительное действие витамина С, N-ацетилцистеина, глицина, мелатонина, кверцетина, астаксантина, глутатиона, жирорастворимых витаминов, полифенолов, полиненасыщенных жирных кислот и др. Отмечается более выраженное комбинированное действие указанных препаратов, данный факт находит свое применение в протоколах лечения пациентов с SARS-CoV-2. Отдельного внимания заслуживает также вопрос использования антиоксидантных препаратов в качестве средств, снижающих токсичные проявления антивирусной терапии. Отмечено, что введение антиокислительных агентов наряду с проверенными традиционными поддерживающими терапиями играет важную роль в контроле сложных медицинских ситуаций.

Безусловно, необходимы комплексные клинические исследования в данном направлении, что позволит повысить эффективность борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции.

Заключение

Таким образом, анализ литературных источников показывает важную роль окислительного стресса и недостаточности антиоксидантной защиты в патогенезе коронавирусных инфекций, вследствие чего представляется обоснованным применение средств антиоксидантной терапии для профилактики и лечения SARS-CoV-2. Проведение полномасштабных клинико-экспериментальных исследований в этом направлении жизненно необходимо и позволит повысить эффективность борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена за счет собственных средств авторов.

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

Участие авторов. М.А. Даренская — поисково-аналитическая работа, написание обзорной статьи; Л.И. Колесникова — обсуждение, прочтение, одобрение статьи; С.И. Колесников — идея, обсуждение, прочтение, одобрение статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS. Mitochondrial control of immunity: beyond ATP. *Nat. Rev. Immunol.* 2017;17:608–620. doi: 10.1038/nri.2017.66.
4. Sies H. Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks. In: *Oxidative Stress*. Academic Press; 2020. doi: 10.1016/B978-0-12-818606-0.00001-8.
5. Hosakote YM, Rayavara K. Respiratory Syncytial Virus-Induced Oxidative Stress in Lung Pathogenesis. In: *Oxidative Stress in Lung Diseases*. Singapore: Springer; 2020. P. 297–330. doi: 10.1007/978-981-32-9366-3_13.
6. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*. 2018;10(8):392. doi: 10.3390/v10080392.
7. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews Microbiology*. 2019;17(3):181–192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
8. Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. (В печати). [Shhelkanov MJu, Popova AJu, Dedkov VG, et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020. (In Press). (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
9. De Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol*. 2013;87:7790–7792. doi: 10.1128/JVI.01244-13.
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *Preprint at BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.22.914952.
12. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2020;81:104–260. doi.org/10.1002/jmv.25731.
13. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. (В печати). [Smirnov VS, Totolyan AA. Innate immunity in coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020 (In Press). (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-III-1440.
14. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: a Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4):941. doi: 10.3390/jcm9040941.
15. Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
17. Ziegler CG, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
18. Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome — a Key Player in Antiviral Responses. *Frontiers in immunology*. 2020;11:211. doi: 10.3389/fimmu.2020.00211.
19. Sánchez-Rodríguez R, Munari F, Angioni R, et al. Targeting monoamine oxidase to dampen NLRP3 inflammasome activation in inflammation. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020;1–3. doi: 10.1038/s41423-020-0441-8.
20. Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa410.
21. Zhang Y, Gao Y, Qiao L, et al. Inflammatory response cells during acute respiratory distress syndrome in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Annals of Internal Medicine*. 2020. doi: https://doi.org/10.7326/L20-0227.
22. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *Journal of Infection*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
23. Кубатов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого // *Вестник РАМН*. — 2020. — Т. 75. — № 2. (В печати). [Kubatov AA, Derjabin DG. A new look at the pathogenesis of COVID-19: the disease is a generalized viral vasculitis, and the resulting damage to the lung tissue is a variant of angiogenic pulmonary edema. *Annals of the Russian Academy of Medical Science*. 2020;75(2). (In Press). (In Russ.)]
24. Шелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. (В печати). [Shhelkanov MJu, Kolobuhina LV, Burgasova OA, et al. COVID-19: etiology, clinic, treatment. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020 (In Press). (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.
25. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. (В печати). [Smirnov VS, Totolyan AA. Some possibilities of immunotherapy in coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020 (In Press). (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-SPO-1470.
26. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
27. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of Medical Research*. Forthcoming. 2020. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
28. Komaravelli N, Casola A. Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2014;5(4):1000141. doi: 10.4172/2153-0645.1000141.
29. Shao H, Lan D, Duan Z, et al. Upregulation of mitochondrial gene expression in PBMC from convalescent SARS Patients. *J Clin Immunol*. 2006;26(6):546–554. doi: 10.1007/s10875-006-9046-y.
30. Yuan X, Shan Y, Yao Z, et al. Mitochondrial location of severe acute respiratory syndrome coronavirus 3b protein. *Mol Cells*. 2006;21(2):186–191.
31. Wu S, Gao J, Ohlemeyer C, et al. Activation of AP-1 through reactive oxygen species by angiotensin II in rat cardiomyocytes. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(12):1601–1610. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.006.
32. Li Q, Wang L, Dong C, et al. The interaction of the SARS coronavirus non-structural protein 10 with the cellular oxidoreductase system causes an extensive cytopathic effect. *J Clin Virol*. 2005;34(2):133–139. doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.019.
33. Vijay R, Hua X, Meyerholz DK, et al. Critical role of phospholipase A2 group IID in age-related susceptibility to severe acute respiratory syndrome — CoV infection. *J Exper Med*. 2015;212(11):1851–1868. doi: 10.1084/jem.20150632.

34. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. 2008;133(2):235–249. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
35. Lin CW, Lin KH, Hsieh TH, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2006;46(3):375–380. doi: 10.1111/j.1574-695X.2006.00045.x.
36. Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, et al. Importance of Akt signaling pathway for apoptosis in SARS-CoV-infected Vero E6 cells. *Virology*. 2004;327(2):169–174. doi: 10.1016/j.viro.2004.07.005.
37. Van den Brand JMA, Haagmans BL, van Riel D, et al. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J Comp Pathol*. 2014;151(1):83–112. doi: 10.1016/j.jcpa.2014.01.004.
38. Smits SL, de Lang A, van den Brand JM, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathogens*. 2010;6(2):e1000756. doi: 10.1371/journal.ppat.1000756.
39. Chung HY, Sung B, Jung KJ, et al. The molecular inflammatory process in aging. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2006;8:572e581. doi: 10.1089/ars.2006.8.572
40. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity a risk factor for increased COVID 19 prevalence, severity and lethality (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2020;22(1):9–19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127.
41. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 16–29. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiological's view. *Byulleten' sibirskoy mediciny*. 2017;16(4):16–29. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29.
42. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — № 11. — С. 17–21. [Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, et al. Assessment of pro- and antioxidant status in women with HIV and co-infection. *Terapevticheskij arhiv*. 2016;88(11):17–21. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh2016881117-2.1.
43. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) // *Успехи современной биологии*. — 2014. — Т. 134. — № 4. — С. 377–394. [Galkin AA, Demidova VS. The central role of neutrophils in the pathogenesis of acute lung injury syndrome (acute respiratory distress syndrome). *Uspehi sovremennoj biologii*. 2014;134(4):377–394. (In Russ.)]
44. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery*, 2020;5:100028. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100028.
45. Boretti A, Banik BK. Intravenous Vitamin C for reduction of cytokines storm in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pharmaceutical Nutrition*. 2020;100190. doi: 10.1016/j.phanu.2020.100190.
46. Linani A, Benarous K, Yousfi M. Novel Structural Mechanism of Glutathione as a Potential Peptide Inhibitor to the Main Protease (Mpro): CoviD-19 Treatment, Molecular Docking and SAR Study. ChemRxiv. Preprint. 2020. (In Press). doi: 10.26434/chemrxiv.12153021.v1.
47. Calder PC, Carr AC, Gombart A, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients*. 2020;12(4):1181. doi: 10.3390/nu12041181.
48. Wimalawansa SJ. COVID-19 might be fought by 2 doses of Vitamin D (200,000–300,000 IU each) — Feb 2020. *European Journal of Bio-medicine and Pharmaceutical Sciences*. 2020;7(3):432–438.
49. Zhang Y, Ding S, Li C, et al. Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med*. 2017;14:2863–2868. doi: 10.3892/etm.2017.4891.
50. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020;35(1):145–151. doi: 10.1080/14756366.2019.1690480.
51. Mani JS, Johnson JB, Steel IS, et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Research*. 2020;284:197989. doi: 10.1016/j.virusres.2020.197989.
52. Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids*. 2020;52(3):329–360. doi: 10.1007/s00726-020-02823-6.
53. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhruшева A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *International Reviews of Immunology*. 2020. (In Press). doi: 10.1080/08830185.2020.1756284.
54. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN*. 2020:1–7. doi: 10.2139/ssrn.3527420.
55. Adikwu E, Brambaifa N, Obianime WA. Melatonin and alpha lipoic acid restore electrolytes and kidney morphology of lopinavir/ritonavir-treated rats. *J Nephroarmacol*. 2019;9(1):e06. doi: 10.15171/npj.2020.06.
56. Мадаева И.М., Данусевич И.Н., Жамбалова Р.М., Колесникова Л.И. Мелатонин в терапии нарушений сна при возрастном эстрогендефицитном состоянии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2017. — Т. 117. — № 5. — С. 81–84. [Madaeva IM, Danusevich IN, Zhambalova RM, Kolesnikova LI. Melatonin in the treatment of sleep disorders with age-related estrogen deficiency. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(5):81–84. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro20171175181-84.
57. Costa JAV, Moreira JB, Fanka LS, et al. Microalgal biotechnology applied in biomedicine. In: *Handbook of Algal Science, Technology and Medicine*. Academic Press; 2020. P. 429–439.
58. Alamdari H, Moghaddam DB, Amini AS, et al. The Application of a Reduced Dye Used in Orthopedics as a Novel Treatment against Coronavirus (COVID-19): A Suggested Therapeutic Protocol. *The Archives of Bone and Joint Surgery*. 2020;8:(Covid-19 Special Issue):291–294. doi: 10.22038/abjs.2020.47745.2349.
59. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. (In Press). doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.040.
60. EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol 05-14-2020 evms.edu/covidcare. Available from: https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Даренская Марина Александровна, д.б.н. [*Marina A. Darenskaya*, PhD in Biology]; адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva str., 664003, Irkutsk, Russia]; e-mail: marina_darenskaya@indox.ru, SPIN-код: 3327-4213, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., профессор, академик РАН [*Liubov I. Kolesnikova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: kolesnikova20121@mail.ru, SPIN-код: 1584-0281, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Колесников Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Sergey I. Kolesnikov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, SPIN-код: 1752-6695, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Л.Н. Афанаскина, С.Н. Деревцова, Л.В. Синдеева,
Е.А. Хапилина, Н.Н. Медведева

Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация

Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы)

На сегодняшний день ожирение является одним из самых распространенных заболеваний в Российской Федерации, доля которого ежегодно увеличивается. В группе риска находится не только взрослое, но и подростковое и детское население. Избыточная масса тела приводит к развитию метаболического синдрома и связанных с ним осложнений — заболеваний кровеносной, опорно-двигательной, иммунной и других систем и к преждевременному старению организма человека. Пока данное заболевание не приняло характер эпидемии, исследователи всего мира пытаются найти методы борьбы с ним, для чего всесторонне изучаются разные виды жировой ткани в организме человека, их значение, морфология и биология, возможности дальнейшего использования полученных результатов для решения данной проблемы.

В статье представлен обзор имеющихся современных данных о морфологических особенностях белой, бурой и бежевой жировой ткани на тканевом и клеточном уровнях. Описано значение специфических белков для выявления разных видов жировой ткани человека. Охарактеризованы биология и физиология бурой жировой ткани, имеющей большое значение в осуществлении различных метаболических процессов в организме. Показана необходимость дальнейшего изучения роли бурой жировой ткани для ее возможного перспективного использования в лечении ожирения.

Ключевые слова: белая жировая ткань, бурая жировая ткань, бежевая жировая ткань, маркеры жировой ткани, разобщающий белок 1, термогенез

Для цитирования: Афанаскина Л.Н., Деревцова С.Н., Синдеева Л.В., Хапилина Е.А., Медведева Н.Н. Бурая жировая ткань: особенности биологии, участие в энергетическом обмене и ожирении (обзор литературы). *Вестник РАМН.* 2020;75(4):326–330. doi: 10.15690/vramn1316.

326

Введение

Жировая ткань в организме человека в норме составляет до 20% от массы тела у мужчин и 25% у женщин. Она играет важную роль в контроле метаболизма, регуляции аппетита человека, терморегуляции, работе эндокринной и половой систем [1, 2]. В настоящее время важной медико-социальной проблемой являются избыточная масса тела и ожирение, которые приводят к развитию метаболического синдрома и связанных с ним осложнений: заболеваний сердечно-сосудистой,

эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, инсультам и раковым заболеваниям, ускорению процессов старения и уменьшению продолжительности жизни людей [3–8].

В мировом сообществе ожирение на сегодняшний день рассматривается как острое рецидивирующее заболевание [9, 10]. Распространение ожирения в обществе свидетельствует о необходимости проведения комплексных исследований для изучения особенностей морфологии, биохимии и физиологии жировой ткани человека [10, 11].

L.N. Afanaskina, S.N. Derevtsova, L.V. Sindeeva, E.A. Hapilina, N.N. Medvedeva

Krasnoyarsk State Medical University Named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

Brown Adipose Tissue: Features of Biology, Participation in Energy Metabolism and Obesity (Literature Review)

Obesity is one of the most common diseases, the proportion of which is increasing annually today in Russia. Not only adults but also adolescents and children are at risk. Excessive body weight leads to the development of metabolic syndrome and related complications — diseases of the circulatory, musculoskeletal, immune and other systems, to premature aging of the human body. Until this disease has become an epidemic, researchers around the world are trying to find methods to combat it. For these purposes, various types of adipose tissue in the human body, their importance, morphology and biology, the possibility of further use of the results to solve this problem are comprehensively studied.

The article provides an overview of current data on the morphological features of white, brown and beige adipose tissue at the tissue and cellular levels. The importance of specific proteins for the detection of different types of human adipose tissue is described. The biology and physiology of brown adipose tissue, which is of great importance in the implementation of various metabolic processes in the organism, is characterized. The need for further study of the role of brown adipose tissue for its possible promising use in the treatment of obesity is shown.

Keywords: white adipose tissue, brown adipose tissue, beige adipose tissue, adipose tissue markers, uncoupling protein 1, thermogenesis

For citation: Afanaskina LN, Derevtsova SN, Sindeeva LV, Hapilina EA, Medvedeva NN. Brown Adipose Tissue: Features of Biology, Participation in Energy Metabolism and Obesity (Literature Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):326–330. doi: 10.15690/vramn1316.

Жировая ткань: виды, локализация и морфологическая характеристика

В организме человека встречаются три типа жировой ткани: белая (white adipose tissue, WAT), бурая (brown adipose tissue, BAT) и бежевая (beige/brite (brown in white)) [9]. Преобладающим типом является белая жировая ткань, функции которой — накопление и хранение избытка получаемой с пищей энергии. Большая ее часть сосредоточена под кожей живота, бедер, ягодиц, также она окружает внутренние органы (висцеральная жировая ткань) [12]. Зрелые белые адипоциты округлой формы, содержат крупную жировую каплю и смещенные к плазмолемме цитоплазму и ядро [13].

В организме взрослого человека количество бурой жировой ткани совершенно незначительно, у новорожденных детей она составляет до 5% массы тела. Для нее характерна подкожная локализация, преимущественно в надключичной, подключичной и межлопаточной областях, вокруг мышц и кровеносных сосудов шеи, в комочках Биша щек. В большем объеме она встречается в подмышечных и локтевых ямках, вдоль позвоночного столба, вокруг почек, надпочечников, щитовидной железы и аорты [14, 15]. В межлопаточной области, на стенках грудной клетки и плечах у новорожденных детей одновременно выявляются бурые и белые адипоциты. В ходе взросления организма число клеток бурой жировой ткани в перечисленных зонах уменьшается (на один бурый адипоцит приходится 100–200 белых).

Адипоциты бурой жировой ткани характеризуются темным цветом, который им придает высокая концентрация митохондрий и содержащихся в них цитохромов [12, 16–18]. Бурые адипоциты имеют меньший размер по сравнению с белыми. Ядро в них расположено преимущественно в центре. Триглицериды запасаются в виде множества незначительных липидных капель, которые локализируются в цитоплазме клеток вокруг ядра. Бурые адипоциты обильно снабжены кровеносными сосудами и оплетены окончаниями симпатических нервов автономной нервной системы, которые регулируют ее метаболическую активность [14, 19, 20]. В клетках содержится до 30% митохондриального белка UCP1 (разобщающий белок 1), осуществляющего адаптивный термогенез, который преобладает у новорожденных детей [21].

Бежевая жировая ткань имеет морфологическое и биохимическое сходство с незрелыми белыми адипоцитами или малоактивными бурыми. Клетки данной ткани крупнее бурых адипоцитов, но меньше белых. Они содержат крупную центральную липидную каплю и несколько периферийных мелких капель [22]. В них снижено содержание митохондрий, но морфология, содержание белка UCP1 и скорость клеточного дыхания сходны с бурыми адипоцитами, что дает им возможность участвовать в поддержании энергетического и температурного гомеостаза в организме [23, 24]. Существует мнение, что термогенная жировая ткань человека представлена в основном бежевыми, а не бурыми адипоцитами [25].

В настоящее время для идентификации принадлежности адипоцита к тому или иному типу жировой ткани обнаружены и активно применяются селективные маркеры, отражающие экспрессию в них различных генов. В белой жировой ткани центральную роль в функционировании генных сетей обмена липидов имеют факторы транскрипции C/EBP-а и PPAR-g [26]. Для выявления бурых адипоцитов могут быть применены белки UCP1, PRDM16 [12, 18, 27–29]. При проведении дифференциальной диа-

гностики бурой и бежевой жировых тканей предложено применять экспрессию гена Zic [30]. Также маркерами бежевых жировых клеток являются экспрессирующиеся в них белки генов: Tbx1, Tmem26, Shox2, Cited1, CD137, Hoxc9 [30–35].

Несократительный термогенез и белок UCP1

Эволюционное значение бурой жировой ткани связано с образованием тепла и защитой млекопитающих от гипотермии, что особенно необходимо во время зимней спячки животных и у новорожденных детей в младенческом возрасте. Данный процесс получил название «несократительный (адаптивный) термогенез» [36]. Адаптивный термогенез, проявляющийся в младенчестве, по мере взросления организма становится все менее активным и постепенно заменяется другими способами сохранения тепла. У взрослых людей наблюдается практически полное отсутствие либо резкое уменьшение количества бурой жировой ткани, особенно в случае повышения массы тела и ожирения [14, 37].

Бурая жировая ткань участвует в метаболизме углеводов и жиров при потреблении пищи, обеспечивая нормализацию уровня метаболитов в кровяном русле [38, 39]. Последние исследования показали весомую роль бурой жировой ткани в контроле энергетического гомеостаза организма [12, 18, 34]. В термогенезе бурой жировой ткани используются жирные кислоты, полученные в адипоцитах в ходе липолиза [12, 17–19, 34]. В бурых адипоцитах содержится 10–30% митохондриального белка UCP1, который формирует канал для обратного транспорта H⁺ в матрикс митохондрий [21, 40]. В адипоцитах этой ткани происходит значительное рассеивание энергии и образование тепла при помощи UCP1 в митохондриях. Влияние на термогенез, ассоциированный с бурой жировой тканью, способствует развитию нового направления исследований по увеличению энергетических затрат организма, поиску и разработке препаратов для лечения ожирения. Бурая жировая ткань имеет возможный положительный терапевтический потенциал для лечения ожирения и связанных с ним заболеваний при возможности проведения активации или увеличения ее массы у взрослых людей и управления ее активностью [41–43].

В эмбриогенезе бурая жировая ткань формируется из миотома сомитов мезодермы, что доказано молекулярно-генетическими исследованиями, а предшественники бурых адипоцитов по своим характеристикам близки к сателлитным клеткам скелетных мышц [44–46].

Бурую жировую ткань впервые обнаружил в межлопаточной области у сурков в XVI в. Konrad Gessner, в XIX в. она была выделена у младенцев, в митохондриях этой ткани выявлен и идентифицирован разобщающий белок 1 (РБ1, UCP1, термогенин), что доказывает ее термогенную активность [47]. В XX в. биология и физиология бурой жировой ткани привлекли к себе всеобщее внимание исследователей как термогенного органа [48]. В 1978 г. D.G. Nicholls et al. описали наличие в митохондриях бурой жировой ткани разобщающего белка 1 [49]. Выделен ген UCP1 человека, и проанализированы его организация, структура, проведено клонирование, определена его полная аминокислотная последовательность [50, 51]. Также проведено сравнение и доказана его гомологичность на 79% с белком UCP крыс как на нуклеотидном, так и на аминокислотном уровнях [51]. Гомолог UCP1 — разобщающий белок 2 (UCP2) — был обнаружен

в 1997 г., он экспрессируется бурым жиром и обнаруживается в печени, почках и многих других видах тканей и органов, влияет на скорость метаболизма, резистентность к развитию ожирения и регуляцию реактивных форм кислорода, вызывающих липид-индуцированный оксидативный стресс и повреждение митохондрий. Позднее были обнаружены другие гомологи UCP1 — UCP3, UCP4, VMCP1 (он же UCP5) [52, 53].

Разобщающий белок 1 — митохондриальный белок, осуществляющий термогенное дыхание, обеспечивающий специализированную особенность бурой жировой ткани и бежевого жира, которые участвуют в адаптивном несократительном термогенезе и адаптации организмов к изменениям температуры среды, питания и в общем регулировании энергетического баланса [43, 51]. UCP1 активно экспрессируется во внутренней мембране митохондрий ВАТ, играет значительную роль в тепловыделении, опосредованном его протонной транспортной функцией, и регулирует протонную транспортную активность через внутреннюю митохондриальную мембрану [54].

Структура и функция UCP1 изучены недостаточно, что частично связано с трудностью получения нативных свернутых белков *in vitro*. В специальном исследовании Т. Hoang et al. (2013), используя метод аутоиндукции, успешно экспрессировали UCP1 в мембранах *Escherichia coli* с высоким выходом [54]. Сверхэкспрессированный UCP1 в бактериальных мембранах экстрагировали и встраивали в фосфолипидные бислои для биохимических исследований. Впервые наблюдались самоассоциированные функциональные формы UCP1 в липидных мембранах. Самосборка UCP1 в тетрамеры однозначно характеризовалась круговым дихроизмом и доказывалась флуоресцентной спектроскопией, аналитическим ультрацентрифугированием и полунативным гель-электрофорезом. Существование функциональных олигомерных состояний UCP1 в липидных мембранах имеет важное значение для понимания структуры и механизма протонного транспорта этого белка в бурых жировых тканях, а также структурно-функциональных отношений разных видов UCP млекопитающих в других тканях.

Бурая жировая ткань и энергетический обмен, перспективы ее дальнейшего изучения

В ходе недавних исследований на грызунах было выявлено влияние некоторых биологически активных веществ, выделяемых разными органами (TGF- β , миостатин, иризин, синтезируемые скелетными мышцами, FGF-21 печени, предсердный натрий-уретический пептид сердца), на активацию и рост клеток [55]. ВАТ также секретирует сигнальные факторы, обеспечивающие взаимодействие органов в организме [56]. Также ряд исследований показал, что, кроме толерантности к холодовому воздействию, бурая жировая ткань участвует в метаболизме организма, поддержании его здоровья и регулирует некоторые другие физиологические процессы, не связанные с избыточной массой тела, принимает участие в углеводном обмене, обеспечивая формирование инсулиновой резистентности организма [57], в липидном обмене, стеатозе печени, в обеспечении нормального функционирования сердечно-сосудистой и иммунной систем организма и протекании воспалительных процессов в жировой ткани [28]. Также выявлено, что она влияет на функции костей скелета взрослых людей [58] и количество скелетной мускулатуры у детей разных воз-

растов — от периода новорожденности до подросткового возраста [59].

Изучалось влияние митохондриальных разобщающих белков на продолжительность жизни и возможные биологические вмешательства, направленные на здоровое старение населения. Митохондрии осуществляют производство аденозинтрифосфата (АТФ) — энергетического субстрата для клеточных биохимических реакций путем окислительного фосфорилирования промежуточных субстратов, полученных при расщеплении липидов, сахаров и белков. Данный процесс сопровождается производством активных форм кислорода, избыток которых вызывает повреждение клеток и нарушение их функционирования, способствуя ускорению процессов старения. Белки UCP способствуют буферизации активных форм кислорода, их физиологическому расщеплению, что приводит к снижению продукции активных форм кислорода внутри митохондрий, уменьшает повреждение клеток и замедляет механизмы процесса старения [60].

Для полного понимания значения бурой жировой ткани в организме человека, несомненно, необходимо проведение ряда дополнительных комплексных исследований, в том числе на клеточном и молекулярном уровнях, которые помогут изучить ее участие в осуществлении основных физиологических и патологических процессов в организме, влияние физиологических стимулов, которые регулируют ее активность, а также в развитии таких заболеваний, как анорексия, тошачковое состояние, кахексия, и в важнейших физиологических процессах организма — сон, циркадные ритмы и старение. Еще одно значимое направление — эндокринная функция жировой ткани и взаимодействие с другими тканями организма. На сегодняшний день момент изучения основных биологических свойств бурой жировой ткани находится на начальном этапе и пока направлено на решение вопросов вероятностной ее активации для предотвращения повышения массы тела, ожирения и его осложнений.

Таким образом, на сегодняшний день показано наличие бурой жировой ткани у взрослого человека, определено ее значение в организме, исследованы маркеры для ее выявления, но пока нет данных о содержании ВАТ в организме человека в зависимости от его половой, конституциональной принадлежности, инверсии пола, которая обычно связана с изменением локализации жировой ткани, а может быть, и ее морфологического типа, что может быть использовано для проведения дальнейших научных работ в этой области.

Дополнительная информация

Источник финансирования: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Государственное задание «Конституциональные и этнические особенности биомаркеров в структурной организации жировой ткани в норме и в условиях патологии».

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

Участие авторов: Л.Н. Афанаскина — написание статьи; С.Н. Деревцова — подбор литературы для написания статьи; Л.В. Синдеева — подбор литературы для написания статьи; Е.А. Хапилина — оформление статьи согласно требованиям журнала; Н.Н. Медведева — написание статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Сулаева О.Н., Белемец Н.И. Половые особенности регуляции жировой ткани // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2017. — № 4. — С. 11–20. [Sulaieva ON, Belemets NI. Sex differences in regulation of adipose tissue. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2017;(4):11–20. (In Ukraine.)] doi: 10.24026/1818-1384.4(60).2017.118729.
- Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. *EMBO J*. 2017;36(14):1999–2017. doi: 10.15252/embj.201696206.
- Mann JI. Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Lancet*. 2002;360(9335):783–789. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09901-4.
- Toss F, Wiklund P, Franks PW, et al. Abdominal and gynoid adiposity and the risk of stroke. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(11):1427–1432. doi: 10.1038/ijo.2011.9.
- Van Dijk SB, Takken T, Prinsen EC, Wittink H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Neth Heart J*. 2012;20(5):208–218. doi: 10.1007/s12471-011-0237-7.
- Booth A, Magnuson A, Foster M. Detrimental and protective fat: body fat distribution and its relation to metabolic disease. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014;17(1):13–27. doi: 10.1515/hmbci-2014-0009.
- Pararasa C, Bailey CJ, Griffiths HR. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology*. 2015;16(2):235–248. doi: 10.1007/s10522-014-9536-x.
- Palmer AK, Kirkland JL. Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine. *Exp Gerontol*. 2016;86:97–105. doi: 10.1016/j.exger.2016.02.013.
- Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани // *Сахарный диабет*. — 2014. — № 4. — С. 5–15. [Koksharova EO, Mayorov AYU, Shestakova MV, Dedov II. Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and “beige” adipose tissues. *Diabetes mellitus*. 2014;(4):5–15. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM201445-15.
- Милица К.Н., Сорокина И.В., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н. Иммуногистохимические особенности жировой ткани сальника и подкожной жировой клетчатки у лиц с избыточной массой тела // *Морфология*. — 2016. — № 3. — С. 203–207. [Militsa KM, Sorokina IV, Myroshnychenko MS, Pliten ON. Immunohistochemical features of fat tissue of epiploon and subcutaneous fat tissue in patients with overweight, obesity and metabolic syndrome. *Morphologia*. 2016;(3):203–207. (In Russ.)]
- Ефремова А.В. Бурая жировая ткань: основные этапы исследования и потенциальная роль в энергетическом балансе и ожирении // *Якутский медицинский журнал*. — 2019. — № 1. — С. 92–94. [Efremova A.V. Brown adipose tissue: main stages of research and potential role in energy balance and obesity. *Yakut Medical Journal*. 2019;(1):92–94. (In Russ.)] doi: 10.25789/YMJ.2019.65.28.
- Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1–2):20–44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012.
- Tauchi-Sato K, Ozeki S, Houjou T, et al. The surface of lipid droplets is a phospholipid monolayer with a unique fatty acid composition. *J Biol Chem*. 2002;277:44507–44512. doi: 10.1074/jbc.m207712200.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293: E444–E452. doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(15):1509–1517. doi: 10.1056/nejmoa0810780.
- Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. *Am J Physiol*. 2009;297(5):E977–E986. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2009.
- Cinti S. The adipose organ at a glance. *Disease Models & Mechanisms*. 2012;5(5):588–594. doi: 10.1242/dmm.009662.
- Cohen P, Spiegelman BM. Brown and beige fat: molecular parts of a thermogenic machine. *Diabetes*. 2015;64(7):2346–2351. doi: 10.2337/db15-0318.
- Медведев Л.Н., Елсукова Е.И. Бурая жировая ткань: молекулярно-клеточные основы регулируемого термогенеза. — Красноярск: Альмагата, 2002. — 528 с. [Elsukova EI, Medvedev LN. *Buraja zhirovaja tkan': molekulyarno-kletocnyye osnovy reguliruemogo termogeneza*. Krasnojarsk: Al' magama, 2002. 528 s. (In Russ.)]
- Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J*. 1990;4(11):2890–2898. doi: 10.1096/fasebj.4.11.2199286.
- Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell*. 2012;151(2):400–413. doi: 10.1016/j.cell.2012.09.010.
- Okamoto-Ogura Y, Fukano K, Tsubota A, et al. Thermogenic ability of uncoupling protein 1 in beige adipocytes in mice. *PLoS One*. 2013;8(12):e84229. doi: 10.1371/journal.pone.0084229.
- Nedergaard J, Cannon B. UCP1 mRNA does not produce heat. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(5):943–949. doi: 10.1016/j.bbali.2013.01.009.
- Shabalina IG, Petrovic N, de Jong J, et al. UCP1 in Brite/Beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell Reports*. 2013;5(5):1196–1203. doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.044.
- Lee P, Werner CD, Kebebew E, Celi FS. Functional thermogenic beige adipogenesis is inducible in human neck fat. *Int J Obesity*. 2014;38(2):170–176. doi: 10.1038/ijo.2013.82.
- Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat. Rev Mol. Cell Biol*. 2011;12(11):722–734. doi: 10.1038/nrm3198.
- Kajimura S, Seale P, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab*. 2010;11(4):257–262. doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.005.
- Cohen P, Levy JD, Zhang Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 2014;156(1–2):304–316. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.021.
- Kajimura S, Saito M. A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. *Ann Rev Physiol*. 2014;76(1):225–249. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170252.
- Walden TB, Hansen IR, Timmons JA, et al. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, “brite” and white adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302(1):E19–E31. doi: 10.1152/ajpendo.00249.2011.
- Елсукова Е.И., Медведев Л.Н. Новый тип термогенных адипоцитов: происхождение, свойства, функции // *В мире научных открытий*. — 2016. — № 8. — С. 97–127. [Elsukova EI, Medvedev LN. A new type of thermogenic adipocytes: origin, properties and functions. *In the World of Scientific Discoveries*. 2016;(8):97–127. (In Russ.)] doi: 10.12731/wsd-2016-8-97-127.
- Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, et al. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem*. 2010;285(10):7153–7164. doi: 10.1074/jbc.m109.053942.
- Sharp LZ, Shinoda K, Ohno H, et al. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. *PLoS One*. 2012;7(11):e49452. doi: 10.1371/journal.pone.0049452.

329

34. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366–376. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.
35. Lidell ME, Betz MJ, Leinhard OD, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med*. 2013;19(5):631–634. doi: 10.1038/nm.3017.
36. Wijers SLJ, Saris WHM, van Marken Lichtenbelt WD. Individual thermogenic responses to mild cold and overfeeding are closely related. *The J of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4299–4305. doi: 10.1210/jc.2007-1065.
37. Van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommel JW, Smulders NM, et al. Cold activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England J of Medicine*. 2009;360(15):1500–1508. doi: 10.1056/nejmoa0808718.
38. Avram AS, Avram MM, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):671–683. doi: 10.1016/j.jaad.2005.05.015.
39. Cioffi F, Senese R, de Lange P, et al. Uncoupling proteins: a complex journey to function discovery. *BioFactors*. 2009;35(5):417–428. doi: 10.1002/biof.54.
40. Feil S, Rafael J. Effect of acclimation temperature on the concentration of uncoupling protein and GDP binding in rat brown fat mitochondria. *Eur J Biochem*. 1994;219(1–2):681–690. doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb19984.x.
41. Jequier E. Thermogenic responses induced by nutrients in man: their importance in energy balance regulation. *Experientia Suppl*. 1983;44:26–44. doi: 10.1007/978-3-0348-6540-1_3.
42. Himms-Hagen J. Role of thermogenesis in the regulation of energy balance in relation to obesity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1989;67(4):394–401. doi: 10.1139/y89-063.
43. Del Mar Gonzalez-Barroso M, Ricquier D, Cassard-Doulcier AM. The human uncoupling protein-1 gene (UCP1): present status and perspectives in obesity research. *J. Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;1(2):61–72. doi: 10.1046/j.1467-789x.2000.00009.x.
44. Мяделец О.Д., Мяделец В.О., Соболевская И.С., Кичигина Т.Н. Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью // *Вестник ВГМУ*. — 2014. — № 5. — С. 32–44. [Mjadelec OD, Mjadelec VO, Sobolevskaja IS, Kichigina TN. White and brown adipose tissue: interaction with skeletal muscle tissue. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2014;(5):32–44. (In Belarus.)]
45. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(11):4401–4406. doi: 10.1073/pnas.0610615104.
46. Crisan M, Casteilla L, Lehr L, et al. A reservoir of brown adipocyte progenitors in human skeletal muscle. *Stem Cells*. 2008;26(9):2425–2433. doi: 10.1634/stemcells.2008-0325.
47. Lean MEJ, James WPT. Uncoupling protein in human brown adipose tissue mitochondria. Isolation and detection by specific antiserum. *FEBS Lett*. 1983;163(2):235–240. doi: 10.1016/0014-5793(83)80826-6.
48. Lidell ME, Betz MJ, Enerbäck S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. *J Intern Med*. 2014;276(4):364–377. doi: 10.1111/joim.12255.
49. Nicholls DG, Bernson VS, Heaton GM. The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *J Experientia Suppl*. 1978;32:89–93. doi: 10.1007/978-3-0348-5559-4_9.
50. Kozak LP, Britton JH, Kozak UC, Wells JM. The mitochondrial uncoupling protein gene. Correlation of exon structure to transmembrane domains. *J Biol Chem*. 1988;263(25):12274–12277.
51. Cassard AM, Bouillaud F, Mattei MG, et al. Human uncoupling protein gene: structure, comparison with rat gene, and assignment to the long arm of chromosome 4. *J Cell Biochem*. 1990;43(3):255–264. doi: 10.1002/jcb.240430306.
52. Ricquier D, Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J*. 2000;345(2):161–179. doi: 10.1042/bj3450161.
53. Dietrich MO, Andrews ZB, Horvath TL. Exercise-induced synaptogenesis in the hippocampus is dependent on UCP2-regulated mitochondrial adaptation. *J of Neuroscience*. 2008;28(42):10766–10771. doi: 10.1523/jneurosci.2744-08.2008.
54. Hoang T, Smith MD, Jelokhani-Niaraki M. Expression, folding, and proton transport activity of human uncoupling protein-1 (UCP1) in lipid membranes: evidence for associated functional forms. *J Biol Chem*. 2013;288(51):36244–36258. doi: 10.1074/jbc.m113.509935.
55. Orava J, Nuutila P, Noponen T, et al. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2279–2287. doi: 10.1002/oby.20456.
56. Szentirmai E, Kapas L. Intact brown adipose tissue thermogenesis is required for restorative sleep responses after sleep loss. *Eur J Neuroscience*. 2014;39(6):984–998. doi: 10.1111/ejn.12463.
57. Cannon B, Nedergaard J. Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body-weight control. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):401–407. doi: 10.1017/s0029665109990255.
58. Peirce V, Vidal-Puig A. Regulation of glucose homeostasis by brown adipose tissue. *Lancet Diabetes & Endocrinol*. 2013;1(4):353–360. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70055-x.
59. Bredella MA, Gill CM, Rosen CJ, et al. Positive effects of brown adipose tissue on femoral bone structure. *Bone*. 2014;58:55–58. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.007.
60. Dietrich MO, Horvath TL. The role of mitochondrial uncoupling proteins in lifespan. *Eur J of Physiology*. 2010;459(2):269–275. doi: 10.1007/s00424-009-0729-0.

330

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Афанаскина Любовь Николаевна, к.б.н., доцент [*Liubov N. Afanaskina*, PhD in Biology]; адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1 [address: 1 Partizana Zheleznyaka str., 660022, Krasnoyarsk, Russia]; e-mail: afanln@mail.ru, SPIN-код: 9239-2428, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4726-3599>

Деревцова Светлана Николаевна, д.м.н., доцент, профессор [*Svetlana N. Derevtsova*, MD, PhD, Associate Professor, Professor]; e-mail: derevtzova@bk.ru, SPIN-код: 6525-4040, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2974-5930>

Синдеева Людмила Викторовна, д.м.н., доцент, профессор [*Lyudmila V. Sindeeva*, MD, PhD, Associate Professor, Professor]; e-mail: lsind@mail.ru, SPIN-код: 9456-5564, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-9552>

Хапиллина Елена Алексеевна, к.м.н., доцент [*Elena A. Hapilina*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: hapilina_elena@mail.ru, SPIN-код: 6233-8154, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-5123>

Медведева Надежда Николаевна, д.м.н., профессор [*Nadezhda N. Medvedeva*, MD, PhD, Professor]; e-mail: medvenad@mail.ru, SPIN-код: 6144-1780, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7757-6628>

Б.Д. Цыганков¹, Г.Р. Иванова¹,
Д.А. Шелег², В.И. Савенкова²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Организация психиатрической помощи и психические нарушения у жителей стран, находящихся в условиях пандемии COVID-19 2020 г. (обзор литературы)

В условиях пандемии COVID-19 в психиатрической больнице г. Ухань (провинция Хубэй, Китай) произошло заражение 50 пациентов и 30 медицинских сотрудников, что потребовало от Министерства здравоохранения Китая экстренного анализа ситуации и разработки комплекса мер, направленных на сдерживание распространения вируса и организацию полноценной и безопасной психиатрической помощи. Причинами сложившейся ситуации могли быть: отсутствие резервных коек для психиатрических больных, низкая осведомленность врачей-психиатров в вопросах диагностики и лечения инфекционных заболеваний, разделение системы психиатрической помощи между двумя ведомствами, стесненные условия пребывания пациентов в психиатрических стационарах. Для восполнения штата сотрудников в Ухань было направлено более 500 психиатров со всей страны. Психиатрические пациенты с легким и средним течением COVID-19 были перемещены во временные психиатрические больницы, организованные в гимназиях и выставочных центрах. Психиатрические пациенты с тяжелым течением COVID-19 были переведены в инфекционные отделения больниц. Была организована единая система маршрутизации пациентов, введен сменный график работы для врачей. Для снижения нагрузки на общественный транспорт амбулаторное звено психиатрической помощи было вынесено в областные больницы, занимавшиеся до этого только вопросами судебной психиатрии и контролем пациентов с аддитивными расстройствами. Основываясь на опыте Уханя, психиатрические сообщества разных стран предложили список практических рекомендаций, призванных снизить риски распространения инфекции и оптимизировать работу психиатрической помощи. Все стационары должны располагать резервным коечным фондом, который в спокойное время может быть использован в целях реабилитации и социализации пациентов. Стационары необходимо обеспечить достаточным количеством тестов, лекарственных препаратов и средств индивидуальной защиты. Амбулаторным пациентам необходимо в полном объеме предоставить доступ к медикаментозной и психотерапевтической терапии с привлечением технологий телемедицины для минимизации риска инфицирования. Необходимо реструктурировать время приема врачей, введя работу по сменному графику — две недели через две, что не только обеспечит полноценный отдых, но и позволит врачам проходить карантин после каждой смены.

Ключевые слова: COVID-19, психиатрия, Китай, реформа здравоохранения, психиатрические больницы

Для цитирования: Цыганков Б.Д., Иванова Г.Р., Шелег Д.А., Савенкова В.И. Организация психиатрической помощи и психические нарушения у жителей стран, находящихся в условиях пандемии COVID-19 2020 г. (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2020;75(4):331–339. doi: 10.15690/vramn1382.

Введение

Основные цели данного обзора — изучение влияния пандемии COVID-19 на оказание психиатрической помощи в Китае и ряде других стран, а также поиск эффективных стратегий по оптимизации системы психиатрической помощи в условиях пандемии. При подготовке данного обзора поиск литературы производился по ключевым словам (COVID-19, Coronavirus Infections, Psychiatry, Mental Disorders, China, Health Care Reform, Hospitals, Psychiatric, Mental Health Services, Pandemics, Quarantine) в базе данных MEDLINE посредством PubMed. Были проанализированы работы за последние 5 лет, особое внимание уделялось актуальным материалам, которые освещают события, происходившие в первые месяцы 2020 г. Дополнительными критериями отбора литературных источников являлись импакт-фактор рассмотренных журналов и индекс цитирования статьи.

В декабре 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй, Китай) произошла вспышка пневмонии неизвестной этиологии. Вскоре был выявлен ее возбудитель, и 11 февраля 2020 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила о новом названии для эпидемического заболе-

вания — COVID-19 (позднее SARS-CoV-2). Как вскоре выяснилось, новый вирус отличается высокой контагиозностью и представляет реальную угрозу не только для Китая, но и для всего мира. 30 января 2020 г. ВОЗ объявила вспышку COVID-19 шестой чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, обозначив, что борьба с распространением инфекции требует скоординированных международных действий [1].

Совершенно очевидно, что вспышка такого масштаба не могла не оказать влияния на все виды общественной деятельности, особенно затронув область здравоохранения. Резкое ухудшение эпидемиологической ситуации значительно усложнило работу во всех сферах оказания медицинской помощи. На сегодняшний день уже появились публикации, посвященные деятельности медицинских учреждений в условиях эпидемии, что позволяет проанализировать возникшие трудности и предусмотреть возможности их коррекции. В данном обзоре рассмотрены организация оказания психиатрической помощи в условиях пандемии на примере больниц Китая и других стран, наиболее подвергшихся распространению эпидемии, а также влияние сложившейся ситуации на психическое здоровье населения в целом.

Организация и состояние психиатрической помощи в Китае до пандемии

Организация и состояние психиатрической помощи в Китае имеет определенную специфику. В силу различных причин в последние десятилетия страна столкнулась с серьезным дефицитом кадровых, материальных и стационарных ресурсов в области сохранения психического здоровья своего населения. Согласно статистике, 173 млн китайцев имеют диагностированное психическое расстройство, из них 158 млн никогда не получали полноценного лечения [2].

Для решения проблемы доступности психиатрической помощи населению Китая в 2004 г. была разработана национальная программа под названием «Программа управления и лечения тяжелых психических заболеваний с субсидиями от Центрального правительства», или «Программа 686».

В рамках этой реформы внимание уделялось в первую очередь пациентам с психическими расстройствами и относительно высоким риском агрессивного поведения с угрозой физического насилия. В эту группу вошли пациенты с шизофренией, шизоаффективным расстройством, параноидным психозом, биполярным аффективным расстройством, эпилепсией и умственной отсталостью. Однако, несмотря на очевидные изменения, к 2016 г. доля психиатров и врачей в психиатрических больницах Китая составляла лишь 2,15 на 100 тыс. населения, что значительно ниже, чем в большинстве развитых стран, а 557 психиатрических больниц располагали 129 314 койками, что составляло 9,95 койки на 100 тыс. населения. Такие показатели предполагали, что в случае чрезвычайной ситуации, требующей мобилизации и ор-

ганизации служб чрезвычайного реагирования, подавляющее большинство психиатрических больниц страны должно было оказаться в затруднительном положении и испытать острую нехватку кадров и коек [2–4].

Также ситуацию с доступностью психиатрической помощи усложняет тот факт, что психиатрические больницы Китая находятся в ведомстве двух министерств: Министерства здравоохранения и Министерства общественной безопасности и системы гражданских дел (аналога нашего Министерства внутренних дел). Больницы, находящиеся в ведомстве Министерства общественной безопасности и системы гражданских дел, расположены в основном в пригородах, они легко доступны для населения, проживающего в сельской местности, но предоставляют услуги только в области судебной психиатрии, терапии и реабилитации пациентов с аддиктивными расстройствами. Эти больницы не направлены на амбулаторную и стационарную помощь больным с психическими заболеваниями и не располагают подготовленным штатом специалистов психиатров.

С другой стороны, больницы, находящиеся в ведомстве Министерства здравоохранения, располагают стационарным коечным фондом, амбулаторным звеном и штатом медицинских сотрудников, подготовленных для оказания психиатрической помощи. Именно здесь проходят лечение большинство пациентов с серьезными психическими заболеваниями, здесь же расположено и амбулаторное звено. Согласно правилам медицинского страхования Китая, пациенты с серьезными психическими расстройствами, находящиеся в ремиссии, посещают амбулатории этих больниц для наблюдения врачами и получения ежемесячной поддерживающей терапии. Но расположены такие больницы в основном в региональных

B.D. Tsygankov¹, G.R. Ivanova¹, D.A. Sheleg², V.I. Savenkova²

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

²M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Psychiatric Care Organization and Mental Health Disorders in People of Countries Affected by the COVID-19 Pandemic 2020 (Review)

In the context of the COVID-19 pandemic, 50 patients and 30 medical personnel were infected in a psychiatric hospital in Wuhan (Hubei Province, China), which required the Ministry of Health of China to urgently analyze the situation and develop a set of measures aimed at containing the spread of the virus and organizing a full and safe psychiatric care. The reasons for this situation could be the lack of reserve beds for psychiatric patients, low awareness of psychiatrists in diagnosing and treating infectious diseases, the separation of the psychiatric care system between the two departments, and the cramped living conditions of patients in psychiatric hospitals. More than 500 psychiatrists from across the country were sent to Wuhan to fill staff. Psychiatric patients with mild to moderate COVID-19 were transferred to temporary psychiatric hospitals organized in gymnasiums and exhibition centers. Severely ill psychiatric patients COVID-19 were transferred to hospital infectious diseases. A single patient routing system was organized, a shift schedule for doctors was introduced. To reduce the burden on public transport, the outpatient unit of psychiatric care was taken to regional hospitals, which had previously dealt only with forensic psychiatry and the control of patients with addictive disorders. Based on the experience of Wuhan, psychiatric communities from different countries proposed a list of practical recommendations designed to reduce the risks of spreading the infection and optimize the work of psychiatric care. Before admission to the general department of a psychiatric hospital, a fourteen-day observation of incoming patients in a separate room is necessary. It is necessary to ensure full remote monitoring of outpatients. It is necessary to increase the awareness of staff about infectious diseases, methods for their diagnosis and treatment. All hospitals should have a reserve bed capacity, which can be used for the rehabilitation and socialization of patients in quiet times. Hospitals must be provided with a sufficient number of tests, drugs, and personal protective equipment. Outpatients need to be fully provided with access to medical and psychotherapeutic therapy using telemedicine technologies to minimize the risk of infection. It is crucial to restructure the appointment of doctors by introducing work on a shift schedule: two weeks in two weeks, which will not only ensure a good rest but also allow doctors to be quarantined after each shift.

Keywords: COVID-19, psychiatry, China, health care reform, psychiatric hospitals

For citation: Tsygankov BD, Ivanova GR, Sheleg DA, Savenkova VI. Psychiatric Care Organization and Mental Health Disorders in People of Countries Affected by the COVID-19 Pandemic 2020 (Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):331–339. doi: 10.15690/vramn1382.

административных центрах, и пациенты вынуждены использовать общественный транспорт для перемещения между городами в регионе. Таким образом, введение карантинных мер, ограничивающих или полностью запрещающих использование общественного транспорта, резко снижает доступность квалифицированной психиатрической помощи как для амбулаторных пациентов, так и для пациентов, требующих госпитализации, что может приводить к обострению психических расстройств [3].

Усложняло задачу и то, что в Китае большинство психиатров не получают надлежащей подготовки по вопросам профилактики и лечения инфекционных заболеваний. В последнее десятилетие во многих медицинских школах время стажировки студентов по психиатрии было увеличено за счет сокращения стажировки по специальностям общего профиля. Это явилось одной из причин того, что для контроля распространения COVID-19 подготовленные медицинские работники оказались недостаточно компетентными [3].

Влияние пандемии COVID-19 на систему психиатрического здравоохранения в Китае

Согласно официальным данным, психиатрическая служба Китая столкнулась с новой инфекцией 8 февраля 2020 г. В китайском еженедельнике появилось сообщение о том, что в крупной психиатрической больнице Уханя по меньшей мере у 50 пациентов с психическими расстройствами и у 30 медицинских сотрудников был диагностирован COVID-19.

Несмотря на то что еще 3 февраля 2020 г. в одной из инфекционных больниц Уханя было создано отделение на 30 коек для психиатрических больных, быстро растущее число новых случаев инфицирования привело к острой нехватке больничных коек. Эта ситуация потребовала экстренной реорганизации психиатрической помощи. На замену инфицированному персоналу в Ухань было отправлено более 500 психиатров со всей страны. Для упрощения доступа к психиатрической помощи во всех медицинских учреждениях были вывешены QR-коды для немедленного вызова врачей-психиатров [5].

В самих психиатрических больницах были созданы изоляторы. Однако вскоре стало ясно, что этот вариант может только увеличить риск инфицирования, особенно если больницы не оснащены всеми необходимыми средствами защиты. Поэтому система организации психиатрической помощи была пересмотрена еще раз.

Для клинически стабильных пациентов со средним и легким течением COVID-19 были созданы временные карантинные больницы в гимназиях и выставочных центрах. Психиатрические пациенты с тяжелым течением COVID-19 помещались в инфекционные отделения больниц, где были организованы система маршрутизации пациентов и сменный график работы сотрудников. Районные больницы, подведомственные Министерству общественной безопасности и системы гражданских дел, получили дополнительный медицинский персонал и были переоборудованы под амбулаторный прием пациентов, чтобы минимизировать необходимость использования общественного транспорта [3].

Следует отметить, что по сравнению с другими медицинскими учреждениями психиатрические стационары в Китае оказались более восприимчивы к распространению инфекции между пациентами и медицинским

персоналом. Эта особенность связана с тем, что в психиатрическом стационаре пациенты часто пребывают в стесненных условиях, используют общие столовые и санитарно-гигиенические комнаты. Эффективное проветривание помещений посредством открытых окон ограничено из-за риска возможной попытки суицида пациентов, а использование дезинфицирующих средств для рук — из-за опасений, что пациенты могут употреблять эти вещества внутрь [3, 6].

Кроме того, психиатрические больницы спроектированы без учета противоэпидемических требований, не оснащены изоляционными боксами, имеют общую вентиляцию, не оборудованы устройствами отрицательного давления, часто не предусмотрены личные ваннные комнаты и раздельные пути перемещения для инфицированных и неинфицированных пациентов. Таким образом, в условиях психиатрического стационара крайне сложно добиться полной изоляции заболевшего [7]. В отличие от процесса лечения пациентов обычной больницы, которые находятся на больничных койках маломестных палат и редко взаимодействуют друг с другом, пребывание в психиатрических стационарах предусматривает психотерапевтические и реабилитационные занятия в группах, что только ускоряет распространение инфекции. Многие пациенты не в состоянии придерживаться мер профилактики и соблюдать санитарно-гигиенические нормы из-за неполного понимания ситуации или нестабильного психического состояния. Кроме того, недостаточный контроль за своим соматическим состоянием в связи с наличием психического заболевания, побочные иммуносупрессорные эффекты психотропных препаратов, метаболические осложнения являются причинами ослабления иммунного ответа организма пациентов при инфекционных заболеваниях [8–12].

Так, было отмечено, что у пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями риск смертности от сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний в 3,7 раза выше, чем в остальной популяции. Это особенно важно с учетом того, что рецептор ACE-2, с которым связывается COVID-19, высоко экспрессируется в сердце и легких [9]. По статистическим данным в Ухани было показано, что риск заражения COVID-19, возникновения пневмонии и других соматических осложнений был выше среди психических больных [3].

Полученный опыт показал, что для решения проблемы чрезмерной зависимости населения Китая от центральных больниц требуется организовать полноценный амбулаторный прием в пригородных психиатрических больницах, расположенных в зонах проживания больных. Кроме того, для клинически стабильных пациентов предпочтительнее оказание помощи на дому, что позволит им избежать посещения больницы. Было важно разработать систему предупреждения и контроля распространения инфекционных заболеваний и в психиатрических больницах, создав систему маршрутизации больных, их разделения на потоки (больные с психическими нарушениями средней тяжести и с тяжелыми проявлениями психической патологии) [3].

Рекомендации по оптимизации работы психиатрической помощи в условиях пандемии в ряде стран

Проанализировав сложившуюся в Китае ситуацию в период пандемии, Yu-Tao Xiang et al. пришли к выво-

ду, что среди всего спектра проблем, возникших в связи с эпидемией, можно выделить три базисные причины: неподготовленность персонала психиатрических стационаров к работе в чрезвычайной ситуации; более высокий, чем в соматических стационарах, риск распространения COVID-19 в психиатрических клиниках; невозможность проведения поддерживающей терапии в амбулаторных условиях в период ограничения работы общественного транспорта [3].

Анализ ошибок, допущенных в организации психиатрической помощи в период пандемии, позволил разработать следующие рекомендации для психиатрических служб Китая [7].

Перед госпитализацией в общее отделение психиатрической больницы необходимо 14-дневное наблюдение поступающих пациентов в отдельном помещении, не связанном со стационаром единой вентиляционной системой. Следует максимально подробно выяснять историю контактов пациента и временно запретить любые посещения пациентов родственниками, обеспечив возможности для их дистанционного общения. Следует проинформировать родственников пациентов о необходимости соблюдения в стационаре жестких карантинных мер, уверив их, что, несмотря на режим изоляции, все потребности пациента удовлетворяются в полном объеме. Необходимо уделять повышенное внимание пациентам, не способным контролировать свое поведение. Нужно обеспечить полноценный удаленный мониторинг амбулаторных больных, призванный отсрочить их возможную госпитализацию на как можно более длительный срок. Следует улучшить осведомленность персонала об инфекционных заболеваниях, способах их диагностики и лечения. Весь медицинский персонал должен проходить температурный контроль дважды в день.

На данный момент один из наиболее подробных и исчерпывающих списков практических инструкций по противодействию распространению COVID-19 в амбулаторных и стационарных службах психиатрической помощи разработало Итальянское общество эпидемиологической психиатрии (SIEP) [13].

Италия — одна из стран, наиболее пострадавших от пандемии COVID-19. Можно предположить, что к такой тяжелой ситуации с психиатрической помощью привела реформа деинституционализации 1978–1988 гг., завершившаяся полной ликвидацией государственных психиатрических больниц. Эта реформа значительно уменьшила число коек для психиатрических больных и лишила Италию необходимых во время эпидемии резервов. Так, по данным на 2013 г., Италия располагала 10 психиатрическими койками на 100 тыс. населения, когда в Германии на то же время насчитывалось 126 психиатрических коек на 100 тыс. [14].

SIEP предложило проводить регистрацию и консультировать пациентов по телефону, что должно предшествовать или заменять амбулаторные посещения. При общении с пациентом необходимо собрать как можно больше информации о его соматическом и психическом состоянии, установить наличие контактов с инфицированными лицами. Во время регистрации по телефону нужно предоставить пациенту всю необходимую информацию о графике работы медицинского учреждения, изменении формы доступа к медицинским услугам, рекомендациях органов общественного здравоохранения относительно мер противодействия пандемии. Необходимо информировать пациентов и их родственников о круглосуточной доступности неотлож-

ных служб, которыми можно воспользоваться в случае чрезвычайной ситуации.

Очное посещение больного следует назначать в критических клинических ситуациях, при необходимости назначения фармакологической терапии (например, внутримышечных препаратов длительного действия), при наличии юридических обязательств по опеке над пациентом. Очные посещения могут быть отложены в клинически стабильных состояниях, при хорошей приверженности лечению, при поддержке и контроле за выполнением лечебных рекомендаций со стороны родственников, заинтересованности самого пациента в дистанционных консультациях.

Следует заранее планировать периодичность дистанционной связи пациента и специалиста, составлять четкое расписание сеансов, которое должно быть зафиксировано в медицинской документации. Нужно убедиться, что пациент понимает, что дистанционное общение призвано снизить риски распространения эпидемии, что пациент дает свое согласие на временную отмену очных посещений и перенос их в дистанционный формат.

Электронные медицинские записи должны содержать полную информацию о пациенте, информацию о регистраторе и расписании дистанционных консультаций.

Должен быть составлен определенный график ежедневных очных посещений врачей в амбулаторном звене, которые не могут быть отложены или отменены, чтобы избежать скопления людей в зонах ожидания.

Рассматриваемые рекомендации регламентируют также меры предупреждения возможного заражения COVID-19 во время оказания амбулаторных услуг [13, 15]. Так, специалисты на стойке регистрации должны использовать средства индивидуальной защиты, дезинфицирующие средства для рук и протирания поверхностей. Перед входом в здание пациенты должны получить рекомендации по использованию антисептика для рук и соблюдению социального дистанцирования внутри помещения. Каждый пациент должен заполнить чек-лист для оценки риска инфицирования COVID-19, чтобы предоставить данные о своем текущем состоянии здоровья, а специалист на стойке регистрации — проверить информацию о пациенте и уточнить причину визита в медицинское учреждение.

Необходимо обеспечить свободный и продуманный маршрут от входа в здание до зоны сортировки и зоны ожидания. В зоне ожидания должны быть созданы условия для обеспечения социального дистанцирования. Все зоны пребывания пациентов следует оборудовать памятками о необходимости соблюдения социального дистанцирования. Сопровождающим людям не рекомендуется заходить в медицинское учреждение вместе с пациентом. Исключение может быть сделано для лиц, ухаживающих за пациентами с тяжелыми физическими ограничениями.

Непосредственно перед посещением врача-специалиста пациент должен обработать руки антисептическим раствором. Врач обязан использовать средства индивидуальной защиты. Кабинеты и помещения должны регулярно проветриваться. Если у пациента имеются признаки подъема температуры или респираторных симптомов, необходимо выдать ему водостойкую хирургическую маску, а врач должен надеть одноразовый фартук и длинные перчатки.

При посещении пациентов на дому врач-психиатр должен предпринять все меры для снижения риска передачи вируса при обследовании пациента. Необходимо

использовать одноразовый фартук, водостойкую медицинскую маску и длинные перчатки.

Групповые мероприятия как для пациентов, так и для членов их семей должны быть приостановлены до завершения пандемии. В качестве альтернативы могут быть предложены индивидуальные сеансы или семейные встречи.

Контакты между врачами разных подразделений должны быть приостановлены. При необходимости консилиумов и общих заседаний они должны проводиться дистанционно с использованием технологий телемедицины. Следует также сократить число сотрудников, работающих в одном отделении, для сохранения человеческих ресурсов в случае вспышки заболевания, это может быть достигнуто за счет разделения персонала на две команды с двухнедельными графиками работы и отдыха.

Прием в стационарные психиатрические отделения должен продолжаться со следующими корректировками [13].

Нужно ограничить новые поступления клиническими ситуациями, которые не могут быть отложены. У поступающих пациентов следует проверять состояние здоровья и осведомляться об эпидемических контактах в предыдущие 14 дней. Необходимо уведомлять пациентов о методах противэпидемической безопасности и распространять печатные материалы с рекомендациями.

Пациент, находящийся в группе риска по заражению COVID-19, может быть принят только в случае, если учреждение может предоставить помещения для изоляции и средства индивидуальной защиты. Не следует допускать посетителей в медицинские учреждения кроме случаев, когда это необходимо. Следует создать условия для дистанционного общения пациентов с членами семьи.

Госпитализированные пациенты не должны покидать пределы отделения. В любом случае, пациенты с COVID-19 должны находиться отдельно от других людей до тех пор, пока тестирование не покажет, что они больше не являются инфицированными. Из-за потенциальной возможности быстрого распространения вируса и возникновения серьезных осложнений необходимо немедленно приступить к осуществлению профилактических мероприятий.

Независимо от модели, разработанной китайскими и итальянскими коллегами, в апреле 2020 г. Б.Д. Цыганковым была предложена маршрутизация психически больных в психиатрических стационарах России, включающая создание обсервационных, карантинных и инфекционных отделений (блоков) в психиатрических больницах и психиатрических отделениях в инфекционных больницах. Больных с хроническими психическими заболеваниями с нарушенным социальным поведением (несоблюдение режима самоизоляции и санитарно-эпидемических норм) было предложено госпитализировать в обсервационные отделения. На период эпидемии медицинский персонал рекомендуется перевести на сменную двухнедельную работу, чередующуюся с двухнедельным отдыхом, с проживанием в общежитиях при психиатрических больницах [16].

В США особое внимание было уделено раннему выявлению COVID-19. В частности, предложено проводить скрининг вновь госпитализированных пациентов психиатрических лечебниц на новый вирус SARS-CoV-2, что обусловлено необходимостью выявления пациентов с возможным бессимптомным вирусоносительством. Тестирование, по мнению авторов, является едва ли не единственным действенным методом в борьбе с увеличением

новых случаев заражения, так как в данном случае нельзя надеяться на проявление симптоматики вируса как на диагностический признак или рассчитывать на сдерживающий потенциал самоизоляции. Высокий риск быстрого распространения инфекции в психиатрических больницах авторы статьи видят в особенностях близкого общения в ограниченном пространстве отделений, нехватке персонала и общем дефиците материальных ресурсов во многих лечебных учреждениях [17].

Данный подход был бы эффективным в случае существования тест-системы с высокой степенью достоверности, на практике же он оказался малорезультативным. Даже при оптимальных условиях современные диагностические тесты не позволяют достоверно выявлять всех инфицированных людей. По мере увеличения числа зараженных увеличивается и число ложноотрицательных результатов. Кроме того, каждую неделю создаются новые серологические, ПЦР-тесты, и это создает путаницу в их оценке. Возможно, поможет улучшить ситуацию тестирование на COVID-19 всех пациентов перед поступлением в стационар два раза (или более). Эта мера снизит долю ложноотрицательных результатов [17].

В любом случае, больные с SARS-CoV-2 должны оставаться отдельно от других пациентов до тех пор, пока тестирование не покажет, что они больше не являются инфицированными. Из-за потенциальной возможности быстрого распространения вируса и возникновения серьезных осложнений необходимо немедленно приступить к осуществлению подобных профилактических мероприятий.

Помимо совершенствования комплекса противоэпидемических мер во время лечения больных психическими заболеваниями необходимо уделять внимание профилактике обострения психических заболеваний и развития новых психических расстройств. Пандемия и принимаемые в связи с этим меры (карантин, социальное дистанцирование и самоизоляция) могут оказывать пагубное воздействие на психическое здоровье населения. Одиночество и снижение социальных взаимодействий являются факторами риска развития или утяжеления ряда психических расстройств. Беспокойство о своем собственном здоровье и здоровье своих близких (особенно пожилых или страдающих от каких-либо соматических заболеваний), неуверенность в будущем могут порождать или усугублять страх, депрессию и тревогу. Непрерывное воздействие стрессовых факторов увеличивает риск серьезных психических нарушений преимущественно тревожного спектра, таких как панические атаки, обсессивно-компульсивное и посттравматическое расстройства [18].

Особенности психологических реакций и психических нарушений у населения в период пандемии

По данным китайских ученых, оценка первичной психологической реакции населения на эпидемию в период с 31 января по 2 февраля 2020 г., всего через две недели после вспышки COVID-19 в Китае, выявила 53,8% респондентов, оценивших ее психологическое воздействие как умеренное или тяжелое, 16,5% сообщили о умеренно выраженных депрессивных симптомах, 28,8% — о умеренно выраженных тревожных симптомах и 8,1% — о умеренно выраженном уровне эмоциональной лабильности [19].

В Китае значительное внимание уделялось контролю за психологическим состоянием не только пациентов, но и медицинских работников. В одном из широких исследований приняли участие 1563 сотрудника больницы в Гуанчжоу. Наличие депрессии было выявлено в 50% наблюдений, тревожности — в 45%, бессонницы — в 36%. Связанные со стрессом симптомы были обнаружены у 73% респондентов [20].

Подобные тенденции отмечали и в других странах с высокой степенью распространения коронавирусной инфекции, например в Италии. Наряду с инфицированием большого количества медицинского персонала, нехватке кадров способствовали реакции профессионального выгорания и психического истощения [18].

Были выявлены определенные факторы, дезадаптивно влияющие на медицинский персонал, такие как быстрое распространение COVID-19 среди населения, тяжесть клинических проявлений заболевания, отсутствие полноценных знаний о способах его эффективного лечения, высокий уровень летальности. Стрессогенными факторами также выступали недостаток средств индивидуальной защиты, опасения по поводу невозможности обеспечить компетентную помощь в мобильных госпиталях, недостаточное количество лекарственных препаратов, аппаратов искусственной вентиляции легких и коек в отделениях интенсивной терапии, которые необходимы для ухода за пациентами, находящимися в критических состояниях. Были выявлены и другие факторы риска, в том числе значительные изменения в повседневной социальной и семейной жизни, чувство недостаточной поддержки со стороны государства, опасения по поводу собственного самочувствия, боязнь передать инфекцию членам семьи или другим людям, отсутствие повсеместного тестирования, изоляция, чувство неуверенности, социальная стигматизация, чрезмерная нагрузка. Из-за всех перечисленных факторов медицинские работники подвергались повышенному риску воздействия тяжелого стресса с проявлениями тревоги, депрессии, профессионального выгорания, алкоголизации и формирования посттравматического стрессового расстройства, что, возможно, будет иметь долгосрочные последствия в отношении психического здоровья медиков [21].

Данные психометрических исследований граждан и медицинского персонала выявили острую необходимость в противодействии развитию психических расстройств, возникающих во время и после эпидемии COVID-19. 26 января 2020 г. Национальная комиссия здравоохранения Китая разработала принципы экстренного психологического вмешательства, подчеркивая необходимость профилактики психических расстройств и предоставления первоочередной психиатрической помощи сотрудникам здравоохранения, работающим в «красных зонах». Рекомендации комиссии реализовались в создании горячих линий психологической поддержки, популяризации научной литературы по борьбе с острыми психологическими реакциями на стресс, повсеместном предоставлении возможности психиатрических консультаций и лечения [5].

В течение одного месяца шесть специализированных учреждений по охране психического здоровья опубликовали научно-популярные книги на тему «Психология устойчивости к эпидемиям». В сборник вошли «Руководство по общественной психологической самопомощи и консультированию на COVID-19», «Противоэпидемическая психолого-пандемическая самопомощь для всех», «Руководство по психологической защите учащихся на-

чальных и средних школ и их родителей во время эпидемии». Для распространения информации о борьбе с психологическими кризисами широко использовались такие онлайн-платформы, как WeChat и TikTok [5].

Для снижения риска развития психических расстройств были предложены простые рекомендации общего характера [18, 22]:

1) ограничить стрессогенные информационные источники — полагаться только на официальные данные, ограничив время на поиск информации об эпидемии;

2) не допускать коммуникативную изоляцию — поддерживать общение с друзьями, членами семьи и близкими людьми, в том числе дистанционно, в случае недостаточной эффективности общения с близкими следует обращаться на профессиональные «телефоны доверия»;

3) поддерживать обычный распорядок дня — соблюдать режим сна и бодрствования и привычную диету;

4) сосредоточиться на пользе изоляции — этот переходный этап необходим, чтобы сберечь свое здоровье и защитить других людей, останавливая распространение COVID-19 и тем самым обеспечивая свое собственное будущее;

5) обратиться за профессиональной помощью, если последствия стресса становятся слишком травмирующими, психиатрическая служба должна быть готова к оказанию психологической, психиатрической консультативной помощи [18].

Для выявления вариантов психологических реакций населения на введение карантина и ситуацию со вспышкой заболевания в Китае был проведен ряд научных исследований, одно из которых выясняло различия в психологическом ответе жителей, напрямую пострадавших от вируса или карантина, и граждан, которые сталкивались с угрозой и ограничениями только опосредованно. Исследование проводилось с помощью дистанционного анкетирования, всего было опрошено 1593 человека. Для психометрической оценки респондентов использовались шкалы Занга для самооценки тревоги (SAS) и самооценки депрессии (SDS). Кроме того, оценивались осведомленность граждан о ситуации, их состояние здоровья, опасения и размер материального ущерба.

В результате выяснилось, что 77% респондентов считали, что получили полную и достаточную информацию о COVID-2019, 15% респондентов отметили, что понесли значительные экономические потери, 13% получили финансовую поддержку от государства, а 40% — психологическую поддержку и консультирование. В среднем распространенность тревоги составила 8%, депрессии — 15%. Распространенность тревоги и депрессии была значительно выше в затронутой карантинном и вирусом группе и составляла 22 и 13% соответственно. Кроме того, с высоким средним уровнем депрессии и тревоги были связаны район проживания, низкая самооценка состояния здоровья, беспокойство по поводу возможного заражения, экономические потери и неполучение финансовой поддержки. Младшая возрастная группа (< 30 лет) имела более высокие уровни тревожности и депрессии, чем старшая, студенческая группа — значительно более высокий уровень депрессии, чем другие группы. В группе с высоким средним уровнем дохода (более 9 тыс. юаней) уровень депрессии был значительно ниже, чем в группах с низким и средним уровнем дохода [23].

Анкетирование 263 респондентов в Цзиньчжоу (провинция Ляонин) и их оценка по шкале влияния травматического события (IES) показали, что средний балл IES у респондентов составил 13,6, что соответствовало уме-

ренному стрессовому воздействию. Только 7,6% участников имели балл IES ≥ 26 , что соответствовало умеренному и тяжелому проявлению посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [24].

Доля проявления тревожных и депрессивных симптомов в Китае оказалась достаточно низкой по сравнению с подобными исследованиям во время других эпидемий. Например, 39% населения выражали беспокойство по поводу «птичьего» гриппа во Франции [25], 48% имели симптомы тревоги и депрессии после вспышки Эболы в Сьерра-Леоне [26], 16% чувствовали тревогу на ранней стадии вспышки гриппа H1N1 в Нидерландах [27]. Причины такого относительно низкого распространения тревожных и депрессивных расстройств могут, по-видимому, объясняться тем, что правительство Китая приняло быстрые и решительные меры для обеспечения чувства безопасности граждан, своевременно и полно сообщая об изменении ситуации с COVID-19, что стало эффективным способом уменьшения паники среди населения: у китайских граждан наблюдалась высокая осведомленность о способах профилактики и возможностях лечения коронавирусной инфекции, в стране была быстро создана система психологической помощи, что позволило не допустить ухудшения психологического состояния инфицированных людей [23].

Несмотря на активную борьбу ряда стран с уменьшением тревожной и депрессивной симптоматики у граждан, одним из глобальных последствий пандемии может стать то, что психиатрическим проблемам будет уделяться меньше внимания, чем соматическим и эпидемиологическим заболеваниям. Многие из психосоциальных и психических последствий пандемии в предстоящие месяцы будут рассматриваться только психиатрами и специалистами в области психического здоровья. Тем не менее существует вероятность резкого увеличения числа впервые выявленных психических расстройств и ухудшения состояния лиц с уже диагностированными заболеваниями в период после снятия карантинных мер [18].

Подобные опасения уже подтверждаются рядом клинических наблюдений: появляются первые публикации, описывающие вовлечение инфодемических переживаний в структуру бредовых расстройств у пациентов, находящихся в состоянии психоза [28]. Было отмечено увеличение числа пациентов с соматоформными расстройствами, которые по своим проявлениям могут имитировать соматические заболевания по типу вирусных инфекций, что приведет к чрезмерному и нерациональному использованию ресурсов системы здравоохранения в случаях, когда силы терапевтов будут направлены на лечение этих пациентов [29].

Неожиданные трудности могут возникать в среде пациентов, страдающих шизофренией и связанными с ней расстройствами. Бред, галлюцинации, девиантное поведение, когнитивные нарушения, плохое понимание ситуации, а также неблагоприятные демографические характеристики, такие как проживание в тесных, скученных условиях и бездомность, могут повышать риск инфицирования таких людей COVID-19. Кроме того, люди, страдающие шизофренией, имеют неблагоприятные прогностические факторы в виде более слабого физического здоровья, худшего социально-экономического положения, повсеместной стигмы и дискриминации [6].

Соблюдение социального дистанцирования и уменьшение контактов с другими людьми приводят к уменьшению социальной поддержки и нарушению родственных связей, являющихся благоприятными прогностическими

факторами выздоровления и последующей интеграции больных шизофренией в общество [30]. Кроме общения с родственниками ухудшается и взаимодействие больных шизофренией с клубами, интернатными мероприятиями, социальными проектами по реабилитации. Стабильные, интегрированные в общество пациенты без постоянной поддержки могут ухудшаться, десоциализироваться [6].

Кроме снижения качества психологической поддержки, может снизиться и качество оказания фармакологической терапии. Многие препараты, применяемые для лечения тяжелых форм шизофрении, требуют постоянного контроля показателей крови и уровней гормонов, что может вызывать определенные трудности в условиях загруженности биохимических лабораторий тестированием на COVID-19 [6].

Не стоит забывать и о рисках обострения психической симптоматики во время лечения от коронавирусной инфекции, которое сопровождается не только полной изоляцией больного, но и применением широкого спектра лекарственных препаратов, часть из них может вступать в неблагоприятные лекарственные взаимодействия с фармакологической терапией психического заболевания [31].

Кроме стресса, связанного с пандемией, и осложнений, вызванных противовирусной терапией, усугубить течение психотических расстройств может и сама инфекция COVID-19. Существуют исследования, свидетельствующие о возможном вкладе семейства коронавирусов в развитие психотических заболеваний. Так, уровень иммуноглобулинов G к коронавирусам HKU1 и NL63 был достоверно выше (HKU1, $p < 0,002$; NL63, $p < 0,00001$) у пациентов, страдающих шизофренией, чем у контрольной группы [32, 33].

Кроме того, существуют предположения, что новый вирус можно связать не только с психическими, но и с нейродегенеративными заболеваниями.

Ученые из университетов Бразилии предполагают, что SARS-CoV-2 является нейроинвазивным вирусом, что может стать потенциальной причиной возникновения и прогрессирования нейродегенеративных и нервно-психических заболеваний. Во избежание критической ситуации исследователи призывают более тщательно исследовать когнитивные и нейропсихологические показатели у переболевших COVID-19 [33, 34].

Заключение

Эпидемия COVID-19 одновременно стала и эпидемией страха, тревоги и депрессии, накрыв волной паники все слои населения. Практически весь мир сейчас испытывает напряжение и пребывает в неизвестности. Однако кризис никогда не затрагивают всех людей одинаково. У людей с ранее существовавшими психическими заболеваниями психоэмоциональные реакции могут приводить к дезадаптации и рецидивированию психических расстройств. У медицинского персонала, непосредственно работающего с COVID-19, возможно развитие тревоги, депрессии, профессионального выгорания, алкоголизации и формирование посттравматического стрессового расстройства [35].

Несмотря на очевидную востребованность психиатрической помощи, большинство психиатрических стационаров в странах, подверженных эпидемии, испытывает значительный недостаток коечного фонда, что не позволяет организовать полноценную маршрутизацию пациентов и обеспечить разделение инфицированного и неинфицированного потоков. На случай эпидемии каждый

стационар должен располагать резервным коечным фондом, который в спокойное время может быть использован в целях реабилитации и социализации пациентов. Необходимо обеспечить стационары достаточным количеством тестов, лекарственных препаратов и средств индивидуальной защиты. Амбулаторным пациентам необходимо в полном объеме предоставить доступ к медикаментозной и психотерапевтической терапии с привлечением технологий телемедицины для минимизации риска инфицирования. Необходимо реструктурировать время приема врачей, введя работу по сменному графику — две недели через две, что не только обеспечит полноценный отдых, но и позволит врачам проходить карантин после каждой смены.

Такую проблему, как пандемия COVID-19, невозможно решить без комплексного подхода к ситуации, но своевременное следование всем рекомендациям, основанным на опыте зарубежных коллег и наших собственных наблюдениях, поможет сократить число заболевших, предотвратить прогнозируемую вспышку психических

расстройств, а также ускорить выход из сложившейся чрезвычайной ситуации.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Б.Д. Цыганков — концепция, написание и редактирование, одобрение рукописи к публикации; Г.Р. Иванова — написание и редактирование; Д.А. Шелег, В.И. Савенкова — поиск литературных источников, технический перевод, обработка материала, оформление статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization, Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005). Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Published online 2020.
- Xiang Y, Ng C, Yu X, Wang G. Rethinking progress and challenges of mental health care in China. *World Psychiatry*. 2018;17:231–232. doi: <https://doi.org/10.1002/wps.20500>.
- Xiang Y, Zhao Y, Liu Z, et al. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1741–1744. doi: <https://doi.org/10.7150/ijbs.45072>.
- Ng C, Ma H, Yu X, et al. China-Australia-Hong Kong tripartite community mental health training program. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2009;1:90–97. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1758-5872.2009.00021.x>.
- Wang Y, Zhao X, Feng Q, et al. Psychological assistance during the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Heal Psychol*. 2020;25(6):733–737. doi: <https://doi.org/10.1177/1359105320919177>.
- Kozloff N, Mulsant B, Stergiopoulos V, Voineskos A. The COVID-19 Global Pandemic: Implications for people with schizophrenia and related disorders. 2020;46(4):752–757. *Schizophr Bull*. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa051>.
- Zhu Y, Chen L, Ji H et al. The Risk and Prevention of Novel Coronavirus Pneumonia Infections Among Inpatients in Psychiatric Hospitals. *Neurosci Bull*. 2020;36(3):299–302. doi: <https://doi.org/10.1007/s12264-020-00476-9>.
- Javelot H, Llorca P, Drapier D, et al. Informations relatives aux psychotropes et à leurs adaptations éventuelles pour les patients souffrant de troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2. *Encephale*. 2020;46(3):S14–S34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.006>.
- Shinn A, Viron M. Perspectives on the COVID-19 Pandemic and Individuals With Serious Mental Illness. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(3):20com13412. doi: <https://doi.org/10.4088/jcp.20com13412>.
- Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Сравнительная эффективность терапии типичными и атипичными антипсихотиками // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2010. — Т. 110. — № 9. — С. 83–86. [Tsygankov BD, Agasaryan EG. The Comparative Efficacy of Therapy with Typical and Atypical Antipsychotics. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2010;110(9):38–86. (In Russ.)]
- Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2006. — Т. 106. — № 9. — С. 64–70. [Tsygankov BD, Agasaryan EG. An Analysis of Efficacy and Safety of Modern and Classical Antipsychotic Drugs. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2006;106(9):64–70. (In Russ.)]
- Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Г., Зыкова А.С. Антипсихотические препараты и их влияние на углеводный обмен у пациентов с расстройствами шизофренического спектра // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2014. — Т. 114. — № 5. — С. 86–91. [Tsygankov BD, Agasaryan EG, Zykova AS. Antipsychotic Drugs and Their Influence on the Carbohydrate Metabolism in Patients with Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2014;114(5):86–91. (In Russ.)]
- Starace F, Ferrara M. COVID-19 disease emergency operational instructions for Mental Health Departments issued by the Italian Society of Epidemiological Psychiatry. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020;29(e116):1–4. doi: <https://doi.org/10.1017/S2045796020000372>.
- World Health Organization European Health Information Gateway. 2020. Available from: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_488-5070-psychiatric-hospital-beds-per-100-000.
- D'Agostino A, Demartini B, Cavallotti S, Gambini O. Mental health services in Italy during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(5):385–387. doi: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30133-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30133-4).
- Цыганков Б.Д. Проект организации психиатрической помощи в условиях пандемии // *ГлавВрач*. — 2020. — Т. 4. — С. 2–4. [Tsygankov BD. Proekt organizacii psichiatricheskoy pomoshchi v usloviyah pandemii. *GlavVrach*. 2020;(4):2–4. (In Russ.)]
- Benson NM, Öngür D, Hsu J. COVID-19 Testing and Patients in Mental Health Facilities. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(6):476–477. doi: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30198-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30198-x).
- Fiorillo A, Gorwood P. The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2020;63(1):32. doi: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.35>.
- Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Env Res Public Health*. 2020;17(5):1729. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>.
- Liu S, Yang L, Zhang C, et al. Online mental health services in China during the COVID-19 out-

- break. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e17–e18. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30077-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30077-8).
21. El-Hagea W, Hingray C, Lemogued C, et al. Les professionnels de santé face à la pandémie de la maladie à coronavirus (COVID-19): quels risques pour leur santé mentale? *Encephale*. 2020;46(3):S73–S80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.008>.
 22. Yahya A, Khawaja S, Chukwuma J. The Impact of COVID-19 in Psychiatry. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020;22(2):2010–2627. doi: <https://doi.org/10.4088/pcc.20102627>.
 23. Lei L, Huang X, Zhang S, et al. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit*. 2020;26:1–12. doi: <https://doi.org/10.12659/msm.924609>.
 24. Zhang Y, Ma Z. Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Health and Quality of Life among Local Residents in Liaoning Province, China: a Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):1–12. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072381>.
 25. Saadatian-Elahi M, Facy F, Del Signore C, Vanhems P. Perception of epidemic's related anxiety in the General French Population: a cross-sectional study in the Rhne-Alpes region. *BMC Public Health*. 2010;10(191). doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-191>.
 26. Jalloh MFMB, Li W, Bunnell RE, et al. Research article Perception of epidemic's related anxiety in the General French Population: a cross-sectional study in the Rhône-Alpes region. *BMC Public Health*. 2011;10(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-2>.
 27. Bults M, Beaujean D, de Zwart O, et al. Perceived risk, anxiety, and behavioural responses of the general public during the early phase of the Influenza A (H1N1) pandemic in the Netherlands: results of three consecutive online surveys. *BMC Public Health*. 2011;11(1). doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-2>.
 28. Ovejero S, Baca-García E, Barrigón M. Coronavirus infection as a novel delusional topic. *Schizophr Res*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.009>.
 29. Colizzi M, Bortoletto R, Silvestri M. Medically unexplained symptoms in the times of Covid-19 pandemic: a case-report. *Brain Behav Immun Health*. 2020;5:100073. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100073>.
 30. Townley G, Miller H, Kloos B. A little goes a long way: the impact of distal social support on community integration and recovery of individuals with psychiatric disabilities. *Am J Community Psychol*. 2013;52(1–2):84–96. doi: <https://doi.org/10.1007/s10464-013-9578-2>.
 31. Cheng S, Tsang J, Ku K, et al. Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *Br J Psychiatry*. 2004;184:359–360. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.184.4.359>.
 32. Severance E, Dickerson F, Viscidi R, et al. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophr Bull*. 2011;37(1):101–107. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp052>.
 33. Troyer E, Kohn J, Hong S. Are We Facing a Crashing Wave of Neuropsychiatric Sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric Symptoms and Potential Immunologic Mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>.
 34. Serrano-Castro P, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, et al. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Neurodegenerative and Neuropsychiatric Diseases: A Delayed Pandemic? *Neurologia*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.002>.
 35. Yao H, Chen J, Xu Y. Patients with Mental Health Disorders in the COVID-19 Epidemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e21. doi: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30090-0](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30090-0).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Цыганков Борис Дмитриевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Boris D. Tsygankov**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 125167, Москва, ул. 8 Марта, д. 1 [**address:** 1 March 8 str., Moscow, Russia]; **e-mail:** boristsygankov@yahoo.com, **SPIN-код:** 5082-9778, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0180-1267>

Иванова Галина Романовна, к.м.н., доцент [**Galina R. Ivanova**, PhD in Medical Sciences, Associate Professor]; **e-mail:** ivanova.gr.omko@yandex.ru, **SPIN-код:** 1359-2213, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6252-7380>

Шелег Дмитрий Александрович, аспирант [**Dmitry A. Sheleg**, PhD Student]; **e-mail:** sheleg-da@mail.ru, **SPIN-код:** 6613-0222, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2903-4664>

Савенкова Валерия Игоревна, студент [**Valeria I. Savenkova**, Student]; **e-mail:** savva9806@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8381-5445>

И.И. Крукиер¹, В.В. Авруцкая¹,
М.А. Левкович¹, А.А. Григорьянц², Ю.А. Петров¹,
А.А. Никашина¹, А.Л. Чикин³

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

³ Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Динамика сывороточной и плацентарной продукции цитокинов, окситоцина и релаксина женщин с гестационным сахарным диабетом

Обоснование. Беременность и развившийся в этот период гестационный сахарный диабет (ГСД) являются крайне неблагоприятными сочетаниями как для матери, так и для плода, приводя к тяжелым последствиям в гестационном периоде. ГСД в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности и родов, а также представляет серьезную медико-социальную проблему как для матери, так и для плода. **Цель исследования** — изучить уровень цитокинов (TGFβ и IL-1β), окситоцина и релаксина у пациенток с гестационным сахарным диабетом в сыворотке крови и плаценте. **Методы.** Обследовано 230 женщин, составивших две группы, — контрольную (с физиологическим течением беременности, n = 95) и основную (с ГСД, n = 135). Все исследования проводили в сыворотке крови и плаценте женщин указанных групп. Уровень TGF-β и IL-1β определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы R&D system (USA) и Cytimmune systems (USA), уровень релаксина и окситоцина — наборами фирмы BIOSOURCE (USA). **Результаты.** Изученная нами продукция цитокинов и релаксантов в сыворотке крови и плаценте женщин с гестационным сахарным диабетом находится в тесной взаимосвязи, что подтверждается выявленными корреляционными зависимостями: между релаксином до родов и после их окончания (между собой, $r = 0,79$; $p < 0,05$), а также окситоцином (между собой, $r = 0,78$; $p < 0,05$) в этот же период. После окончания родов установлена отрицательная связь в плаценте между релаксином и IL-1β ($r = -0,61$; $p < 0,01$). **Заключение.** В качестве возможных прогностических показателей для выбора тактики ведения родов можно рассматривать выявленные нами соотношения релаксина к окситоцину в сыворотке крови. Использование выявленных биохимических маркеров позволит своевременно выбрать метод родоразрешения у женщин с гестационным сахарным диабетом с целью уменьшения риска осложнений в родах и тем самым благоприятно влиять на перинатальные исходы и снижение заболеваемости новорожденных.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, цитокины, окситоцин, релаксин

Для цитирования: Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Григорьянц А.А., Петров Ю.А., Никашина А.А., Чикин А.Л. Динамика сывороточной и плацентарной продукции цитокинов, окситоцина и релаксина женщин с гестационным сахарным диабетом. Вестник РАМН. 2020;75(4):340–346. doi: 10.15690/vramn1396.

Обоснование

Известно, что беременность и сахарный диабет (СД) являются крайне негативными факторами для матери и для плода [1]. Они приводят к тяжелым последствиям в гестационном периоде и вызывают осложнения, угрожающие жизни женщины и новорожденного [2].

Гестационный сахарный диабет (ГСД), или диабет, развившийся у женщины во время беременности, — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленное во время беременности, но не соответствующее критериям манифестного сахарного диабета. Гестационный сахарный диабет в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности и родов, а также представляет серьезную медико-социальную проблему как для матери, так и для плода. Он является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний у матери и у потомства в будущем. Данное заболевание у большинства беременных протекает без выраженной гипергликемии и явных клинических признаков, поэтому возникают определенные трудности в его диагностике [3].

В настоящее время современная тенденция к росту числа беременных, больных диабетом, делает актуальным

изучение данной проблемы. Распространенность ГСД увеличилась в последнее время с 7,2 до 11,3% и была самой высокой среди женщин с ожирением.

Беременность сама по себе является значимым фактором риска нарушения углеводного обмена, и это состояние относится к физиологической инсулинорезистентности. Существующие стандарты диагностики и лечения нарушений углеводного обмена во время беременности требуют дальнейшего изучения.

При формировании плаценты в условиях осложненной гестации происходят радикальные изменения клеточного гомеостаза, приводящие к развитию плацентарной недостаточности и нарушениям роста плода. На течение беременности и состояние системы «мать—плацента—плод» плацентарная недостаточность оказывает крайне неблагоприятное влияние. Причем это состояние сохраняется и к периоду родов, приводя в определенных случаях к нарушению сократительной активности матки, несвоевременному излитию околоплодных вод и дискоординации родовой деятельности [4].

Часть исследований указывает на участие ряда цитокинов в процессах родов, а также демонстрирует взаимосвязь между наступлением родов и увеличением синтеза цитокинов [5]. Так, трансформирующий фактор роста β

(transforming growth factor beta, TGF β) и интерлейкин 1 β (IL-1 β) довольно часто упоминаются в связи с развитием родовой деятельности [6]. Указанные цитокины не только активируют синтез простагландинов в плаценте, матке и плодных оболочках [7], но и увеличивают чувствительность окситоциновых рецепторов [8]. Механизмы релаксации находятся в тесной взаимосвязи с сокращением миометрия. Признанным, но до конца не изученным является уровень окситоцина, который выполняет в организме различные функции, в основном связанные с родами и лактацией [9].

Особое внимание ученых в последние годы привлек «гормон родов» — релаксин, который известен тем, что способствует расслаблению связок малого таза, раскрытию шейки матки и другим эффектам [10]. В процессе развития родовой деятельности и при различных ее нарушениях содержание окситоцина изучено неполно и требует дальнейших исследований.

Цель исследования — изучить уровень цитокинов (TGF β и IL-1 β), окситоцина и релаксина у пациенток с гестационным сахарным диабетом в сыворотке крови и плаценте.

Методы

Дизайн исследования

Нами было проведено одноцентровое одномоментное контролируемое нерандомизированное исследование (рис. 1).

Всего было обследовано 230 пациенток, составивших две группы. В контрольную группу вошли 95 пациенток с неосложненным течением беременности, а в основную — 135 женщин с гестационным сахарным диабетом.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- первородящие первобеременные женщины, возраст — от 18 до 36 лет, физиологическое течение беременности (контрольная группа);
- женщины, у которых беременность осложнилась диабетом, развившимся во время гестации, — гестационным сахарным диабетом (основная группа).

Критерии исключения:

- женщины с декомпенсированной формой экстрагенитальной и эндокринной патологии, в том числе и с манифестным сахарным диабетом;
- беременные с СД 1-го типа;
- беременные с плановым кесаревым сечением;
- женщины, родившие детей с пороками развития или имеющих наследственные или хромосомные заболевания.

Условия проведения

Исследование выполнялось на базе клинических и научных подразделений Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии (НИИАП) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2017 по 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Все необходимые и регламентируемые приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных тех-

341

I.I. Krukier¹, V.V. Avrutskaya¹, M.A. Levkovich¹, A.A. Grigoryants², Yu.A. Petrov¹,
A.A. Nikashina¹, A.L. Chikin³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

³ Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russian Federation

Dynamics of Serum and Placental Products of Cytokines, Oxytocin and Relaxin of Women with Gestational Diabetes Mellitus

Background. Pregnancy and diabetes mellitus (GDM) developed during this period are extremely unfavorable combinations for both the mother and the fetus, leading to severe consequences in the gestational period. GDM significantly increases the frequency of undesirable outcomes of pregnancy and childbirth, and also poses a serious medical and social problem for both the mother and the fetus. **Aims** — to study the level of cytokines (TGF β and IL-1 β), oxytocin and relaxin in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) in the blood serum and placenta and to show their role in the choice of delivery tactics. **Materials and methods.** We examined 230 women who made up 2 groups — the control (with the physiological course of pregnancy, $n = 95$) and the main (with gestational diabetes, $n = 135$). All studies were performed in the blood serum and placenta of women of these groups. The content of TGF β and IL-1 β was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the R&D system (USA) and Cytimmune systems (USA) kits, and the level of relaxin and oxytocin was measured using BIOSOURCE (USA) kits. **Results.** We studied the production of cytokines and relaxants in the blood serum and placenta of women with GDM is in close relationship, which is confirmed by the revealed correlation dependencies: between relaxin before birth and after they have ended (among themselves, $r = 0.79$; $p < 0.05$), as well as oxytocin (among themselves, $r = 0.78$; $p < 0.05$) in the same period. After the end of labor, a negative relationship was found in the placenta between relaxin and IL-1 β ($r = -0.61$; $p < 0.01$). **Conclusions.** The ratios of relaxin to oxytocin in blood serum revealed by us can be considered as possible prognostic indicators for choosing the tactics of labor management. The use of identified biochemical markers will allow timely selection of the method of delivery in women with GDM in order to reduce the risk of complications in childbirth and thereby favorably influence perinatal outcomes and reduce the incidence of newborns.

Keywords: gestational diabetes, cytokines, oxytocin, relaxin

For citation: Krukier II, Avrutskaya VV, Levkovich MA, Grigoryants AA, Petrov YA, Nikashina AA, Chikin AL. Dynamics of Serum and Placental Products of Cytokines, Oxytocin and Relaxin of Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):340–346. doi: 10.15690/vramn1396.



Рис. 1. Дизайн исследования

нологий)» исследования включали в себя клинические, клиничко-лабораторные и клиничко-инструментальные методы обследования.

Согласно клиническим рекомендациям диагностика нарушений углеводного обмена при сахарном диабете, развившемся во время беременности, проводилась в два этапа [3].

Первый — при первичном обращении к врачу в сроке до 24 нед гестации проводилось исследование глюкозы венозной крови натощак (после предварительного голодания не менее 8 и не более 14 ч), гликолизованного гемоглобина в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом.

Второй этап проводился на 24–28-й нед беременности всем женщинам, у которых не было выявлено нарушений углеводного обмена на ранних сроках. На фоне обычного питания после 8–14-часового ночного голодания у беременной определялся уровень глюкозы в венозной крови натощак, при его нормальных значениях беременной проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Поливитамины, препараты железа, глюкокортикоиды и другие средства, влияющие на уровень глюкозы крови, были отменены за 3 дня до и в день проведения перорального глюкозотолерантного теста.

Диагноз гестационного сахарного диабета выставлялся при уровне глюкозы венозной крови через 1 ч после нагрузки более 10 ммоль/л, через 2 ч — при уровне более 8,8 ммоль/л.

Накануне родов (в 37–38 нед беременности) была проведена оценка состояния степени зрелости родовых путей и состояния плода. Проводились кардиотокографический контроль (КТГ), доплерометрия сосудов средне мозговой артерии и пуповины плода. Все беременные контрольной группы родили через естественные родовые пути.

В основной группе 12 женщин (9,0%) были родоразрешены оперативным путем в экстренном порядке в связи с первичной слабостью родовой деятельности и неэффективностью родостимуляции, 97 женщин с гестационным сахарным диабетом (72%) родили самостоятельно.

Содержание IL-1β, TGF-β, окситоцина и релаксина определяли в сыворотке крови, взятой у пациенток накануне родов и после родов, а также в ткани плаценты, полученной после родов.

Исходы исследования

Основной исход исследования: конечной точкой исследования явилось установление взаимосвязи между изученными показателями (IL-1β, TGF-β, окситоцин, релаксин) в сыворотке крови и плаценте женщин с физиологической беременностью и гестационным сахарным диабетом.

Анализ в подгруппах

Обследовано 230 женщин, составивших две группы — контрольную и основную. В основную группу включены первородящие первобеременные женщины с гестационным сахарным диабетом. Контрольную группу составили первородящие первобеременные женщины с физиологическим течением беременности и родов в сроки 37–40 нед.

Методы регистрации исходов

Материалом для исследования служили сыворотка крови, взятая у пациенток накануне родов и после родов, а также ткань плаценты, полученная после родов при соблюдении холодового режима.

Содержание IL-1β, TGF-β определяли в 10%-х экстрактах плаценты, приготовленных на физиологическом растворе, и в сыворотке крови методом твердофазного им-

муноферментного анализа, используя наборы Cytimmune (USA) и R&D system (USA). Уровень релаксина и окситоцина в 10%-х экстрактах плаценты и сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа без экстракции образцов наборами фирмы BIOSOURCE (USA). Все исследования проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Этическая экспертиза

Данные исследования одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6/13 от 17 января 2018 г.).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ STATISTICA (версия 6.0, фирмы StatSoft, США). Проверка данных биохимических показателей исследуемых групп критерием Колмогорова–Смирнова показала, что нет оснований отвергать гипотезу о нормальности их распределения. Значимость различий между сравниваемыми показателями определяли по *t*-критерию Стьюдента. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями использовался коэффициент корреляции (*r*), который рассчитывался критерием Пирсона. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Объектами исследования явились первородящие первобеременные женщины с физиологическим течением беременности и гестационным сахарным диабетом.

Основные результаты исследования

В результате клинического анализа обследуемых женщин обнаружено, что у всех беременных контрольной группы роды произошли через естественные родовые пути.

Из 135 женщин основной группы 97 (72%) родили самостоятельно. У 38 (28%) беременных с ГСД в первом периоде родов развилась слабость родовой деятельности, которая потребовала использования внутривенно капельного введения утеротоников. Из них 26 женщин (19%) родили через естественные родовые пути, а 12 женщин (9%) были родоразрешены путем операции кесарево сечение в экстренном порядке.

У пациенток, родивших самостоятельно без родостимуляции, соотношение релаксин/окситоцин накануне родов составляло 2,03. Роженицам с соотношением 2,7 потребовалась родостимуляция, а у пациенток, родоразрешенных оперативным путем (отсутствие эффекта от родостимуляции), данный коэффициент был выше 5,12.

В результате наших исследований получены следующие данные: в сыворотке крови женщин основной группы до родов наибольшие изменения в уровне цитокинов наблюдались для TGF-β. Его уровень до родов увеличился на 51% ($p < 0,01$) и составил $156,37 \pm 43,7$ пг/мл, а содержание IL-1β в сыворотке крови уменьшилось на 44% ($p < 0,01$) и было $0,30 \pm 0,23$ пг/мл по сравнению с физиологическими родами ($0,54 \pm 0,10$ пг/мл). Что касается изученных цитокинов в сыворотке крови женщин

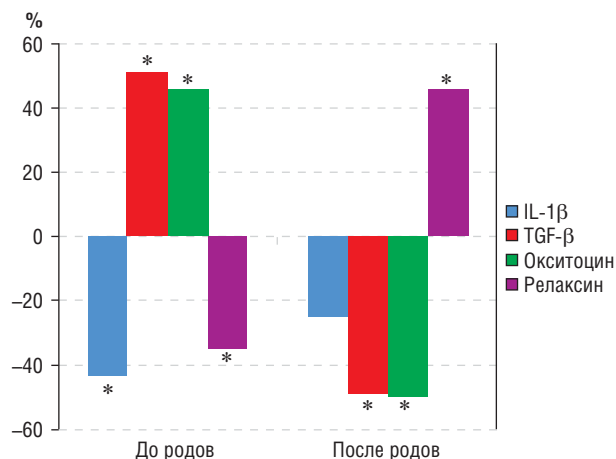


Рис. 2. Динамика цитокинов, окситоцина и релаксина в сыворотке крови (взятой до и после родов) у женщин с гестационным сахарным диабетом, % к контролю — физиологическая беременность

* Здесь и далее достоверность отличий от показателей при физиологической беременности ($p < 0,05$).

с ГСД после родов, то продукция TGF-β, напротив, была снижена на 49% ($p < 0,01$) и составила $325,3 \pm 51,23$ пг/мл относительно контрольных величин ($217,3 \pm 30,23$ пг/мл), а уровень IL-1β имел тенденцию к снижению (рис. 2).

Изменения уровня релаксантов, которое наблюдалось в группе женщин с гестационным сахарным диабетом до и после родов, имели разнонаправленный характер. Сывороточная продукция окситоцина до родов увеличивалась на 46% ($p < 0,05$) и составила $0,54 \pm 0,01$ пг/мл по сравнению с контролем ($0,37 \pm 0,09$ пг/мл), а релаксина, напротив, снижалась в этих условиях на 33% ($p < 0,05$) и была $550,5 \pm 81,6$ пг/мл (контрольные величины — $730,20 \pm 80,23$ пг/мл). После родов у женщин основной группы наблюдалась противоположная динамика: уровень окситоцина падал (на 50%, $p < 0,01$) и составлял $0,15 \pm 0,26$ пг/мл, а релаксина возрастал (на 45%, $p < 0,01$), составляя $768,8 \pm 60,7$ пг/мл против контрольных величин $530,30 \pm 70,63$ пг/мл.

В плацентарной продукции цитокинов и релаксина у женщин с гестационным сахарным диабетом наблюдались существенные изменения (рис. 3). Так, уровни IL-1β, TGF-β и релаксина увеличивались на 100% ($p < 0,001$),

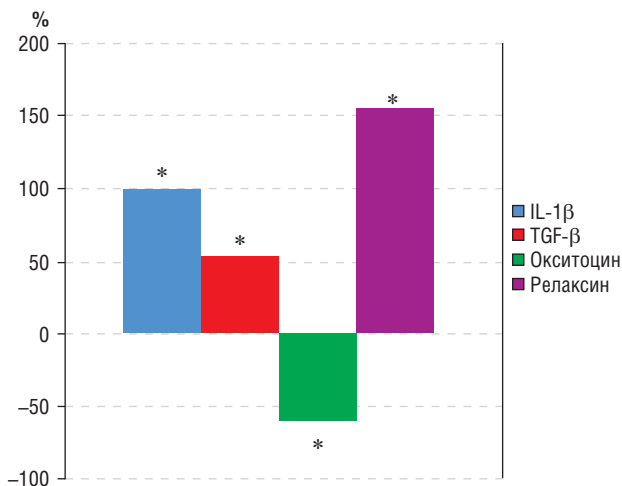


Рис. 3. Динамика цитокинов, окситоцина и релаксина в плаценте женщин с гестационным сахарным диабетом, % к контролю — физиологическая беременность

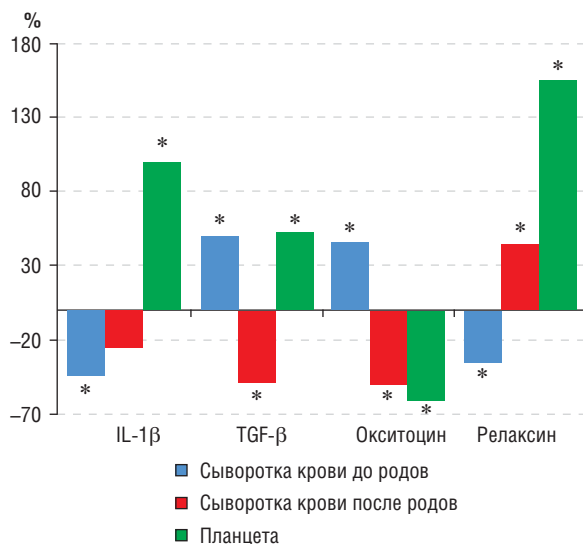


Рис. 4. Динамика цитокинов, окситоцина и релаксина в сыворотке крови (взятой до и после родов) и плаценте женщин с гестационным сахарным диабетом, % к контролю — физиологическая беременность

53% ($p < 0,01$) и 155% ($p < 0,001$) и составляли соответственно $194,70 \pm 13,9$; $215,30 \pm 10,23$ и $810,30 \pm 50,68$ пг/мл по сравнению с контрольными величинами ($97,30 \pm 3,73$; $140,50 \pm 11,13$; $523,10 \pm 42,23$ пг/мл). Содержание окситоцина уменьшалось на 60% ($p < 0,01$) и составляло $150,20 \pm 12,3$ пг/мл по сравнению с контрольными величинами — $92,10 \pm 10,1$ пг/мл.

Уровень плацентарных цитокинов у женщин основной группы по сравнению с сывороточным (до и после родов) имел разнонаправленную динамику. При значительном увеличении в плаценте содержания IL-1β (на 100%) и TGF-β (на 53%) содержание указанных цитокинов в сыворотке крови, напротив, уменьшалось (рис. 4).

Выявленный дисбаланс в уровнях IL-1β и TGF-β указывает на то, что цитокины фетоплацентарного комплекса последовательно запускают реакции, которые приводят к сокращению матки. В родах возрастает уровень цитокинов, способных стимулировать синтез простагландинов E₂ и F_{2α}, которые являются, как известно, непосредственными индукторами и регуляторами сократительной активности матки.

Производство релаксантов как в сыворотке крови, взятой до начала наступления родов и после родов, так и в плаценте имела свои особенности. Уровень окситоцина в сыворотке крови до родов был повышен, релаксина — снижен, а в плаценте продукция окситоцина была значительно снижена (на 60%), а релаксина повышена (на 155%).

Следует отметить, что после родов изменения уровней окситоцина и релаксина в изученном биологическом материале имели однонаправленный характер, но более выраженный в плаценте.

Изученная нами продукция цитокинов и релаксантов в сыворотке крови и плаценте женщин с гестационным сахарным диабетом находится в тесной взаимосвязи, что подтверждается выявленными корреляционными зависимостями: между релаксином до родов и после их окончания (между собой, $r = 0,79$; $p < 0,05$), а также окситоцином (между собой, $r = 0,78$; $p < 0,05$) в этот же период в основной группе.

Нами также был проведен корреляционный анализ между исследуемыми биохимическими показателями

и функциональными величинами маточно-плацентарно-плодового комплекса у женщин с гестационным сахарным диабетом. Обнаружены сильные и средней силы корреляции: между кардиотокографическим контролем плода и окситоцином (отрицательная сильная корреляция — $r = -0,8$); между уровнем релаксина и отсутствием сократительной активности матки (положительная сильная корреляция — $r = 0,9$), что подтверждает прогностическую значимость указанных показателей.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений, возникших в результате проведения исследования, не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты дают возможность выбрать рациональную тактику ведения родов у женщин с гестационным сахарным диабетом, принять решение о пролонгировании родов или оперативном вмешательстве, при соотношении релаксин/окситоцин 5,12 и выше рекомендовать проведение оперативного родоразрешения, что подтверждается выявленными нами взаимосвязями между релаксином до родов и после их окончания ($r = 0,79$; $p < 0,05$), а также окситоцином ($r = 0,78$; $p < 0,05$).

Обсуждение основного результата исследования

Метаболические «мишени» воздействия цитокинов во время родов свидетельствуют об их возможном влиянии на различные функции эндотелия сосудов матки посредством нарушения продукции основных ее компонентов, а нормальное становление этих процессов в течение родов необходимо для обеспечения полноценного функционирования данного процесса. Известно, что гестационный сахарный диабет опосредованно связан с процессами воспаления в трофобласте и усилением секреции цитокинов [11].

Усиленный синтез TGF-β, выявленный при сахарном диабете [12], показывает, что гипергликемия и резистентность к инсулину могут быть основными факторами увеличенной продукции ТФР-β, что было показано нами накануне родов в сыворотке крови и плаценте.

Воспаление является важнейшим компонентом многих сосудистых заболеваний, к которым относится и СД, при этом изменяется уровень провоспалительных интерлейкинов, таких как IL-1β [13]. Высокий уровень IL-1β в плаценте можно объяснить тем, что он оказывает выраженное влияние на транспортную функцию сосудов, при этом ингибирует сократительную активность гладкомышечных клеток посредством стимуляции эндотелиоцитов и продукции ими оксида азота, простаглицлина и эндотелиального фактора гиперполяризации [14].

Модификация уровня изученных цитокинов во время беременности, осложненной сахарным диабетом, может выступать в роли регулятора процессов пролиферации, миграции, дифференцировки и апоптоза. Существенное увеличенное содержание данных цитокинов в плаценте и сыворотке крови оказывает, по-видимому, неблагоприятное воздействие на организм беременной женщины и плод, вплоть до его критического состояния [15].

Определенный интерес для понимания механизмов развития родовой деятельности представляет динамика окситоцина и релаксина. Уровень последнего был существенно увеличен как в сыворотке крови, так и в плаценте.

те. Известно, что релаксин осуществляет блокирование действия окситоцина на миоэпителий через механизм вовлечения G-белка, что, по-видимому, объясняет падение содержания последнего как в сыворотке крови (после родов), так и в плаценте, также действие релаксина осуществляется через специфические рецепторы (LGR 7, LGR 8), с помощью которых впоследствии происходит ингибирование активности миоэпителия [16].

Различная интенсивность изменений уровня изученных компонентов (цитокинов и релаксантов) в плаценте и сыворотке крови (после родов) при гестационном сахарном диабете даже при однонаправленном характере может, очевидно, привести к нарушению их баланса, вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции, что было подтверждено проведенным корреляционным анализом.

В результате проведенного корреляционного анализа в группе женщин с сахарным диабетом, развившимся во время беременности, выявлены следующие взаимосвязи. Наиболее значимые положительные коэффициенты корреляций обнаружены между релаксином до родов и после их окончания (между собой, $r = 0,79$; $p < 0,05$), а также окситоцином (между собой, $r = 0,78$; $p < 0,05$) в этот же период. Следует также отметить, что до родов отмечалась положительная корреляция между релаксином и окситоцином ($r = 0,75$; $p < 0,05$), а также после родов между указанными показателями ($r = 0,74$; $p < 0,05$). После окончания родов установлена отрицательная связь между релаксином и IL-1 β ($r = -0,61$; $p < 0,01$) в плаценте.

Особую информативность о состоянии баланса изученных релаксантов можно получить, рассчитав коэффициент отношения релаксина к окситоцину. Так, коэффициент релаксин/окситоцин в сыворотке крови накануне родов составил 5,12 (при норме 2,03) и был повышен в 2,5 раза ($p < 0,001$), что в дальнейшем позволит использовать его в качестве возможного маркера тактики ведения родов у женщин с гестационным сахарным диабетом.

Выявленный повышенный уровень релаксина у женщин основной группы, по-видимому, связан с блокированием действия эндогенного окситоцина, что предполагает введение его данным пациенткам для стимуляции родовой деятельности.

В плаценте указанное отношение было повышено в 3,8 раза ($p < 0,001$) и составило 7,4 (при нормальных показателях 1,97).

В работе Galan et al. доказано, что активный транспорт биологических веществ через гемохориальную плаценту

происходит с помощью специфических транспортных систем, находящихся в плазматических мембранах синцитиотрофобласта [17]. Интенсивность метаболических процессов в плаценте и конкурентный перенос необходимых плоду веществ через нее свидетельствуют о ее активной деятельности [18].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести тот факт, что все пациентки находились под наблюдением в НИИАП Ростовского медуниверситета и были представительницами Южного федерального округа. Полученные результаты могут быть значимыми на региональном уровне.

Заключение

Таким образом, использование выявленных биохимических маркеров позволит своевременно выбрать тактику родоразрешения у женщин с ГСД с целью уменьшения риска осложнений в родах и тем самым благоприятно влиять на перинатальные исходы и снижение заболеваемости новорожденных.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Определение клинико-диагностических маркеров формирования тяжелых форм акушерской патологии» (2017–2020 гг.), финансирование — за счет средств госзадания № 056-00144-18-00 от 26 декабря 2017 г.

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

Участие авторов. И.И. Крукиер, А.А. Никашина — концепция и дизайн исследования; А.А. Григорьянц, Ю.В. Петров — сбор и обработка материала; А.Л. Чикин — статистическая обработка данных; И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, М.А. Левкович — анализ полученных данных, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 9. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — № 1S1. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th ed. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>.
2. Боровик Н.В., Потин В.В., Рутенбург Е.Л. Диабетические микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) и беременность // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2013. — Т. LXII. — № 2. — С. 75–82. [Borovik NV, Potin VV, Rutenburg YeL. Diabetic microvascular complications (retinopathy and nephropathy) and pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2013;LXII(2):75–82. (In Russ.)]
3. *Сахарный диабет и репродуктивная система* / под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 176 с. [Dedov II, Shestakova MV, eds. *Diabetes mellitus and reproductive system*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016. 176 p. (In Russ.)].
4. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гунько В.О., Друккер Н.А. *Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности*. — СПб.: Гиппократ, 2012. — 304 с. [Pogorelova TN, Linde VA, Krukiyer II, Gunko VO, Drukker NA. *Molekulyarnyye mekhanizmy regulyatsii metabolicheskikh protsessov v platsente pri fiziologicheski protekayushchey i oslozhnennoy beremennosti*. SPb.: Gipokrat; 2012. 304 s. (In Russ.)].
5. Hadži-Legal M, Markova A, Stefanovic M, Tanturovski M. Combination of Selected Biochemical Markers and Cervical Length in the Prediction of Impending Preterm Delivery in Symptomatic Patients. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2016;43(1):154–160.

6. Левкович М.А., Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Плахотя Т.Г., Ерджян Л.Л. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в генезе преждевременных родов у беременных с плацентарной недостаточностью // *Российский аллергологический журнал*. — 2019. — Т. 16. — № 1–2. — С. 81–84. [Levkovich MA, Krukiyer II, Avrutskaya VV, Plakhotya TG, Yerdzhanyan LL. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the genesis of preterm birth in pregnant women with placental insufficiency. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2019;16(1–2):81–84. (In Russ.)]
7. Showalter A, Limaye A, Oyer JL, et al. Cytokines in Immunogenic Cell Death: Applications for Cancer Immunotherapy. *Cytokine*. 2017;97:123–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.05.024>.
8. Terzidou V, Blanks AM, Kim SH, Thornton S, Bennett PR. Labor and inflammation increase the expression of oxytocin receptor in human amnion. *Biol Reprod*. 2011;84(3):546–552. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.086785>.
9. Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;29(4):CD001808. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001808.pub3>.
10. Chen B, Wen Y, Yu X. Relaxin increases elastase activity and protease inhibitors in smooth muscle cells from the myometrium compared with cells from leiomyomas. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1351–1354. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.043>.
11. Sudharshana MKA, Bhandiwada A, Chandan SL, Gowda SL, Sindhusree G. Evaluation of Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Gestational Diabetes Mellitus and Their Correlation with Pregnancy Outcome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(1):79–84. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_232_16.
12. Marcantoni E, Dovizio M, O'Gaora P, et al. Dysregulation of gene expression in human fetal endothelial cells from gestational diabetes in response to TGF-β1. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015;120:103–114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.03.004>.
13. Kinnunen K, Piippo N, Loukovaara S, et al. Lysosomal destabilization activates the NLRP3 inflammasome in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). *J. Cell. Commun Signal*. 2017;11(3):275–279. doi: <https://doi.org/10.1007/s12079-017-0396-4>.
14. Dong Y, Watabe H, Cui J, et al. Reduced effects of endothelium-derived hyperpolarizing factor in ocular ciliary arteries from spontaneous hypertensive rats. *Exp Eye Res*. 2010;90(2):324–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.11.009>.
15. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., и др. Особенности изменения биорегуляторов и органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости женщин со спонтанными преждевременными родами // *Вестник РАМН*. — 2018. — Т. 73. — № 6. — С. 361–367. [Krukiyer II, Avrutskaya VV, Levkovich MA, et al. Peculiarities of Changing Bioregulators and Organic Acids in the Serum of Blood and Amniotic Fluid of Women with Spontaneous Preterm Labor. *Vestnik RAMN*. 2018;73(6):361–367. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1017>.
16. Vodstrel LA, Shynlova O, Verlander JW, Wlodek ME, Parry LJ. Decreased expression of the rat myometrial relaxin receptor (RXFP1) in late pregnancy is partially mediated by the presence of the conceptus. *Biol Reprod*. 2010;83(5):818–824. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.083931>.
17. Galan HL, Marconi AM, Paolini CL, Cheung A, Battaglia FC. The transplacental transport of essential amino acids in uncomplicated human pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(1):91.e1–91.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.054>.
18. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., Палиева Н.В., Аллилуев И.А., Ларичкин А.В. Нарушение регуляции редокс-процессов в плаценте при ее дисфункции // *Проблемы репродукции*. — 2019. — Т. 25. — № 6. — С. 112–118. [Pogorelova TN, Gunko VO, Nikashina AA, et al. Dysregulation of redox processes in the placenta during its dysfunction. *Problemy reproduktivnoy. 2019;25(6):112–118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/repro20192506112>.*

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Крукиер Ирина Ивановна, д.б.н., в.н.с. [Irina I. Krukiyer, PhD in Biology, Leader Research Associate]; адрес: 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43 [address: 43 Mecnikov str., 344012, Rostov-on-Don, Russia]; e-mail: biochem@rniiar.ru, SPIN-код: 4975-1350, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Авруцкая Валерия Викторовна, д.м.н., доцент, гл.н.с. [Valeriya V. Avrutskaya, MD, PhD, Associate Professor, Chief Research Associate]; e-mail: v.avrutskaya@rniiar.ru, SPIN-код: 9495-9702, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>

Левкович Марина Аркадьевна, д.м.н., доцент, в.н.с. [Marina A. Levkovich, MD, PhD, Associate Professor, Leader Research Associate]; e-mail: xlna@mail.ru, SPIN-код: 2964-0480, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Григорьянц Армен Александрович, ассистент [Armen A. Grigoriants, Assistant]; e-mail: mr.vanhelsink@mail.ru, SPIN-код: 6945-4464, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9333-2578>

Петров Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор [Yuri A. Petrov, MD, PhD, Professor]; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru, SPIN-код: 1582-0468, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

Никашина Анастасия Александровна, к.б.н., н.с. [Anastasiya A. Nikashina, PhD in Biology, Research Associate]; н.с. отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии; e-mail: laigash@yandex.ru, SPIN-код: 6693-3430, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-9093>

Чикин Алексей Львович, д.ф.-м.н., гл.н.с. [Alexei L. Chikin, PhD in Pharmaceutical Sciences, Chief Research Associate]; e-mail: chikin@sfedu.ru, SPIN-код: 3845-9760, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4065-010X>



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

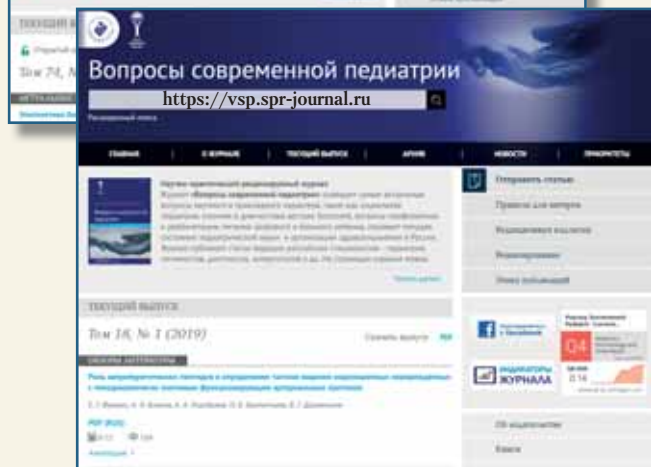
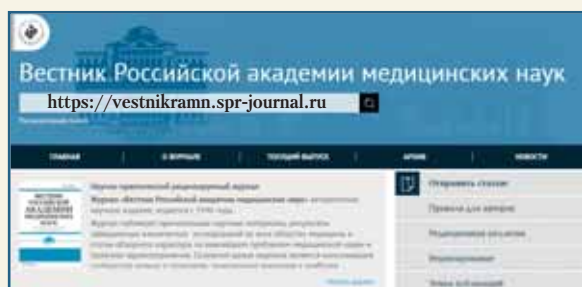
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на журналы последнего года выпуска (на статью, номер, год) — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademik Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-02-07
+7 (916) 650-01-27



sales@spr-journal.ru

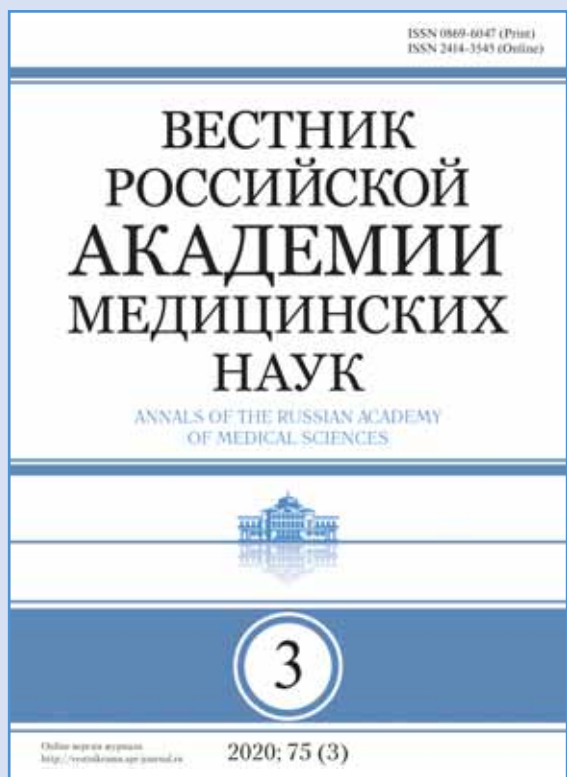


www.spr-journal.ru

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издается с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершенных клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

Подписка через агентства:

- **«Роспечать»**
Подписной индекс 71488
Оплата по квитанции через отделения Почты России.
- **«Почта России»**
Подписной индекс П4838
Оплата по квитанции через отделения Почты России.



Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 750 руб.
- одна статья — 450 руб.
- полгода (3 номера) — 2 250 руб.,
- год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться
по электронной почте sales@spr-journal.ru
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции:
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1.