

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

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



1

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 — 0,149 (Q4)

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

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

Ответственный секретарь: Л.С. Коков

Редакционная коллегия:

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

Зарубежные члены редакционной коллегии:

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

2021 / том 76 / № 1

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Знаком информационной продукции не маркируется.

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

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

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

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

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

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly since 1946.

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

Founders:

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

SCOPUS:

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

Editor-in-chief: V.I. Starodubov

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

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

2021 / 76 (1)

Mass media registration certificate dated March, 27, 2020. Series ПИ № 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. Free price. Not marked with content sign.

Editorial Office: 11, Dobrolubov street, Moscow, 127254

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

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

Printed at Buki Vedi Printing House, 19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246; tel.: +7 (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

INFECTIOUS DISEASES: CURRENT ISSUES

*А.Б. Рыжиков, Е.А. Рыжиков, М.П. Богрянцева,
Е.Д. Даниленко, И.Р. Иматдинов, Е.А. Нечаева,
О.В. Пьянков, О.Г. Пьянкова, И.М. Сулопаров, О.С. Таранов,
А.С. Гудымо, Н.В. Данильченко, Е.С. Слепцова, С.А. Боднев,
Г.С. Онхонова, В.Н. Петров, А.А. Моисеева, П.Ю. Торжкова,
С.А. Пьянков, Т.В. Трегубак, Д.В. Антонетц, Е.В. Гаврилова,
Р.А. Максюттов*

Иммуногенные и протективные свойства пептидной вакцины против SARS-CoV-2

5

Е.Д. Савилов

Управление инфекционной заболеваемостью на основе воздействия превентивных мероприятий на уязвимый период в циклическом развитии эпидемического процесса

20

Н.И. Брико, В.А. Коршунов, К.С. Ломоносов

Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы

28

А.А. Камалов, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова

Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах

43

Е.И. Алексеева, Р.Ф. Тепаев, И.Ю. Шилькрот,

Т.М. Дворяковская, А.Г. Сурков, И.А. Криулин

COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — особая форма синдрома активации макрофагов

51

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR SURGERY: CURRENT ISSUES

Е.В. Пеняева

Генетические аспекты аномалии Эбштейна и связанных с ней заболеваний сердца

67

В.О. Бицадзе, Е.В. Слуханчук, Д.Х. Хизроева,

М.В. Третьякова, А.С. Шкода, Л.С. Радецкая,

А.Д. Макацария, И. Элалами, Ж.-К. Грис, Э. Грандоне

Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний

75

A.B. Ryzhikov, E.A. Ryzhikov, M.P. Bogryantseva,

E.D. Danilenko, I.R. Imatdinov, E.A. Nechaeva,

O.V. Pyankov, O.G. Pyankova, I.M. Susloparov, O.S. Taranov,

A.S. Gudymo, N.V. Danilchenko, E.S. Sleptsova, S.A. Bodnev,

G.S. Onkhonova, V.N. Petrov, A.A. Moiseeva, P.Yu. Torzhkova,

S.A. Pyankov, T.V. Tregubchak, D.V. Antonets, E.V. Gavrilova,

R.A. Maksyutov

Immunogenicity and Protectivity of the Peptide Vaccine against SARS-CoV-2

E.D. Savilov

Management of the Incidence of Infectious Diseases by Applying Preventive Measures in the Weakest Period in Its Cyclicity

N.I. Briko, V.A. Korshunov, K.S. Lomonosov

Pneumococcal Infection in Russia: State of the Issue

A.A. Kamalov, V.Yu. Mareev, Ia.A. Orlova

Conceptual Approaches to Finding Effective Treatment for a New Coronavirus Infection at Different Stages

E.I. Alexeeva, R.F. Tepaev, I.Y. Shilkrot,

T.M. Dvoryakovskaya, A.G. Surkov, I.A. Kriulin

COVID-19-Induced “Cytokine Storm” — a Unique Form of Macrophage Activation Syndrome

E.V. Penyaeva

Genetic Aspects of Ebstein Anomaly and Related Heart Diseases

V.O. Bitsadze, E.V. Slukhanchuk, J.Kh. Khizroeva,

M.V. Tretyakova, A.S. Shkoda, L.S. Radetskaya,

A.D. Makatsariya, I. Elalami, J.-C. Gris, E. Grandone

Extracellular Neutrophil Traps (NETs) in the Pathogenesis of Thrombosis and Thromboinflammation

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛЕТочНОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

CELL TRANSPLANTOLOGY AND TISSUE ENGINEERING: CURRENT ISSUES

Е.Г. Гребенщикова, Д.С. Андреюк, П.Ю. Волчков,

М.В. Воронцова, Е.К. Гинтер, В.Л. Изhevская, А.А. Лагунин,

А.В. Поляков, О.В. Попова, С.А. Смирнихина, П.Д. Тищенко,

Д.Ю. Трофимов, С.И. Куцев

Редактирование генома эмбрионов человека: междисциплинарный подход

86

E.G. Gebenshchikova, D.S. Andreyuk, P.Yu. Volchkov,

M.V. Vorontsova, E.K. Ginter, V.L. Izhevskaya,

A.A. Lagunin, A.V. Polyakov, O.V. Popova, S.A. Smirnikhina,

P.D. Tishchenko, D.Yu. Trofimov, S.I. Kutsev

Human Embryo Genome Editing: An Interdisciplinary Approach

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- В.О. Щепин, Л.П. Чичерин, В.И. Попов, И.Э. Есауленко*
Межведомственность в деле охраны здоровья детей
и подростков: рекомендации ВОЗ и реалии России **93**

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

- А.А. Поваляева, Е.А. Пигарова, А.А. Романова,
Л.К. Дзеранова, А.Ю. Жуков, Л.Я. Рожинская*
Витамин D-связывающий белок
как многофункциональный компонент
сыворотки крови **103**

- Ю.А. Крупинова, И.А. Воронкова, А.Р. Айнетдинова,
А.Ю. Абросимов, И.В. Крюкова, С.В. Лукьянов,
Ю.С. Веретенникова, Л.Х. Тевосян, Г.А. Мельниченко,
Н.Г. Мокрышева*
Многоцентровое ретроспективное исследование
клинико-лабораторных предикторов
и морфологических характеристик рака
околощитовидной железы **111**

ЮБИЛЕИ

- В.И. Стародубов*
Юбилей академика РАН Дедова Ивана Ивановича **125**
- Поздравляем с юбилеем
Шабунина Алексея Васильевича! **128**

HEALTH CARE MANAGEMENT: CURRENT ISSUES

- V.O. Shchepin, L.P. Chicherin, V.I. Popov, I.E. Esaulenko*
Interagency in Health Care Children and Adolescents:
Who Recommendations and Russian Realities

ENDOCRINOLOGY: CURRENT ISSUES

- A.A. Povaliaeva, E.A. Pigarova, A.A. Romanova,
L.K. Dzeranova, A.Yu. Zhukov, L.Ya. Rozhinskaya*
Vitamin D-Binding Protein:
Multifunctional Component
of Blood Serum **103**

- J.A. Krupinova, I.A. Voronkova, A.R. Ajnetdinova,
A.Yu. Abrosimov, I.V. Krjukova, S.V. Lukjanov,
J.S. Veretennikova, L.H. Tevosjan, G.A. Melnichenko,
N.G. Mokrysheva*
A Retrospective Study of the Clinical
and Laboratory Predictors
and Morphological Characteristics
of the Parathyroid Carcinoma **111**

JUBILEE

- V.I. Starodubov*
Academician of RAS Dedov Ivan Ivanovich anniversary **125**
- Greet Shabunin Aleksey Vasilievich
on the anniversary! **128**

А.Б. Рыжиков¹, Е.А. Рыжиков², М.П. Богрянцева¹,
 Е.Д. Даниленко¹, И.Р. Иматдинов¹, Е.А. Нечаева¹,
 О.В. Пьянков¹, О.Г. Пьянкова¹, И.М. Сулопаров¹,
 О.С. Таранов¹, А.С. Гудымо¹, Н.В. Данильченко¹, Е.С. Слепцова²,
 С.А. Боднев¹, Г.С. Онхонова¹, В.Н. Петров¹, А.А. Моисеева¹, П.Ю. Торжкова¹,
 С.А. Пьянков¹, Т.В. Трегубчак¹, Д.В. Антонец¹, Е.В. Гаврилова¹, Р.А. Максюттов¹

¹ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
 Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
 р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

² ООО «ЭпиВак», р.п. Кольцово, Новосибирская область, Российская Федерация

Иммуногенные и протективные свойства пептидной вакцины против SARS-CoV-2

Обоснование. В 2020 г. пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией, стала одним из самых серьезных испытаний для глобального здравоохранения за последнее столетие. Отсутствие вакцины как наиболее действенного способа борьбы против новой инфекции обусловило разработку научным сообществом большого количества профилактических препаратов. Нами была разработана кандидатная вакцина (ЭпиВакКорона) против новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на основе химически синтезированных пептидов, конъюгированных на белок-носитель и адсорбированных на гидроксид алюминия, и изучена ее специфическая активность. **Цель исследования** — изучение иммуногенных и протективных свойств кандидатной пептидной вакцины ЭпиВакКорона. **Методы.** Работа была выполнена при помощи стандартных молекулярно-биологических, вирусологических и гистологических методов. **Результаты.** Показано, что ЭпиВакКорона при двукратном введении с интервалом в 14 дней хомякам, хорькам и низшим приматам (африканским зеленым мартишкам, макакам-резусам) в дозе 260 мкг, равной одной прививочной дозе для человека, вызывает индукцию вирусспецифических антител у 100% животных. В опытах на хомяках показано, что вакцинный препарат обладает дозозависимой иммуногенностью, вакцина индуцирует ускорение элиминации вируса из верхних дыхательных путей у хорьков и предотвращает развитие пневмонии у хомяков и низших приматов после респираторного заражения новым коронавирусом. **Заключение.** Результаты доклинического исследования специфической активности свидетельствуют о перспективности использования ЭпиВакКорона для вакцинации людей.

Ключевые слова: коронавирус, пептидная вакцина, доклинические исследования

Для цитирования: Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П., Даниленко Е.Д., Иматдинов И.Р., Нечаева Е.А., Пьянков О.В., Пьянкова О.Г., Сулопаров И.М., Таранов О.С., Гудымо А.С., Данильченко Н.В., Слепцова Е.С., Боднев С.А., Онхонова Г.С., Петров В.Н., Моисеева А.А., Торжкова П.Ю., Пьянков С.А., Трегубчак Т.В., Антонец Д.В., Гаврилова Е.В., Максюттов Р.А. Иммуногенные и протективные свойства пептидной вакцины против SARS-CoV-2. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):5–19. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1528>

Обоснование

Коронавирусы семейства *Coronaviridae*, циркулирующие в человеческой популяции и являющиеся причиной острых респираторных инфекций, периодически вызывают вспышки тяжелых инфекций, в частности тяжелого острого респираторного синдрома (возбудитель — SARS-CoV) или ближневосточного респираторного синдрома (возбудитель — MERS-CoV). Новый коронавирус SARS-CoV-2, представитель рода Betacoronavirus, по сравнению с его близкими родственниками SARS-CoV и MERS-CoV способен очень быстро передаваться от человека к человеку, а летальность этого вируса превосходит смертность от вируса гриппа в 30–40 раз [1]. Пандемия, вызванная в 2019–2020 гг. вирусом SARS-CoV-2, поставила перед общественным здравоохранением всех стран мира актуальную задачу — создать эффективные терапевтические и профилактические препараты. В настоящее время разрабатывается более 180 различных вакцин против новой коронавирусной инфекции, которые представляют собой субъединичные, векторные реплицирующиеся, векторные нереплицирующиеся, инактивированные, живые аттенуированные вакцины, вакцины на основе нуклеиновых кислот и вирусоподобных частиц [2]. Разработка различного типа вакцин позволит применять эти препараты или их

комбинации для создания защитного иммунитета у различных целевых групп населения.

Поверхностный вирусный белок S является основой большинства вакцин, разрабатываемых против нового коронавируса. Белок S вируса SARS-CoV-2 состоит из двух субъединиц. Субъединица S1 обеспечивает связывание вируса с рецептором ACE2, находящимся на мембране клеток-мишеней, а субъединица S2 — слияние оболочки вириона и мембраны клетки-мишени. Блокирование функций рецепторного связывания и слияния с мембраной клетки может обеспечить защиту от вирусной инфекции. Однако существует вероятность того, что использование полноразмерного S-белка SARS-CoV-2 может вызывать ряд побочных реакций, и наиболее серьезной из них может быть антителозависимое усиление инфекции, как это было ранее показано группой китайских ученых для S-белка SARS-CoV-1 [3].

Поэтому мы рассмотрели альтернативный подход к иммунизации против коронавируса, который обеспечивает формирование протективного иммунитета и исключает возможность развития антителозависимого усиления инфекции. Мы использовали технологию синтетических пептидных вакцин, которая включает этапы *in silico* конструирования нескольких иммуноактивных пептидных фрагментов вирусных белков, представляющих родственный вирусный антиген, этап химического синтеза

пептидных антигенов и их конъюгирование на высокомолекулярный белок-носитель. Наиболее эффективные конструкции были отобраны для включения в композицию кандидатной пептидной вакцины после изучения их иммуногенности, антигенной специфичности и протективности на животных моделях (данные не приведены). Выбор пептидов был основан на опубликованных пространственных структурах гомологичного S-белка SARS-CoV-1 и данных о генетических последовательностях нового коронавируса SARS-CoV-2 [4, 5]. Эпитопы, расположенные рядом с жизненно важными для вируса участками, были сконструированы с использованием методов компьютерного моделирования. При проектировании исключены эпитопы, способные привести к антителиозависимому усилению инфекции (включая пептид S597-603) или имеющие антигенное сходство с белками человека [3, 6–8]. С целью обеспечения устойчивости вакцины к возможным мутациям вируса, которые повлекут изменение антигенных свойств, выбирались эпитопы из наиболее консервативных участков белка S [7, 8]. Синтезированные пептиды были конъюгированы с белком-носителем, в качестве которого был выбран N-белок нового коронавируса, поскольку он консервативен и содержит вирус-специфические Т-клеточные эпитопы и, таким образом, также способствует формированию Т-клеток памяти. Нами была разработана синтетическая пептидная вакцина против нового коронавируса на основе химически синтезированных пептидов. Вакцина (ЭпиВакКорона) представляет собой суспензию для внутримышечного введения, содержащую композицию химически синтезированных пептидных иммуногенов S-белка коронавируса SARS-CoV-2, конъюгированных с белком-носителем и адсорбированных на гидроксиде алюминия.

Ожидаемыми преимуществами такой субъединичной вакцины относительно других вакцинных платформ являются:

- эффективность вакцины против антигенно изменяющихся штаммов, поскольку вакцина содержит консервативные эпитопы SARS-CoV-2;
- безопасность вакцины. В отличие от большинства субъединичных, пептидная вакцина содержит лишь короткие участки вирусного белка, что дополнительно увеличивает ее безопасность и позволяет использовать для лиц с ослабленным иммунитетом, при иммунодепрессивных и иммуносупрессивных состояниях;
- простота производства, стабильность компонентов дают возможность масштабировать выпуск сотен миллионов доз вакцины с использованием современных технологий твердофазного синтеза пептидов на автоматических синтезаторах;
- режим хранения и транспортировки от 2 до 8 °C позволяет использовать существующие логистические процессы.

Цель исследования — изучение специфических иммуногенных и протективных свойств кандидатной пептидной вакцины против SARS-CoV-2.

Методы

Животные

В работе были использованы лабораторные животные, чувствительные к коронавирусной инфекции, такие как низшие приматы, сирийские хомяки и хорьки. Низшие приматы двух видов (*Chlorocebus aethiops*, 8 самцов с исходной массой тела 4,8–6,3 кг в возрасте

A.B. Ryzhikov¹, E.A. Ryzhikov², M.P. Bogryantseva¹, E.D. Danilenko¹, I.R. Imatdinov¹, E.A. Nechaeva¹, O.V. Pyankov¹, O.G. Pyankova¹, I.M. Susloparov¹, O.S. Taranov¹, A.S. Gudymo¹, N.V. Danilchenko¹, E.S. Sleptsova², S.A. Bodnev¹, G.S. Onkhonova¹, V.N. Petrov¹, A.A. Moiseeva¹, P.Yu. Torzhkova¹, S.A. Pyankov¹, T.V. Tregubchak¹, D.V. Antonets¹, E.V. Gavrilova¹, R.A. Maksyutov¹

¹Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

²Limited Liability Company “EpiVac”, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

Immunogenicity and Protectivity of the Peptide Vaccine against SARS-CoV-2

Background. In 2020, the pandemic caused by novel coronavirus infection has become one of the most critical global health challenges during the past century. The lack of a vaccine, as the most effective way to control the novel infection, has prompted the development of a large number of preventive products by the scientific community. We have developed a candidate vaccine (EpiVacCorona) against novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 that is based on chemically synthesized peptides conjugated to a carrier protein and adsorbed on aluminum hydroxide and studied the specific activity of the developed vaccine. **Aims** — study of the immunogenicity and protectivity of the peptide candidate vaccine EpiVacCorona. **Methods.** The work was performed using standard molecular biological, virological and histological methods. **Results.** It was demonstrated that EpiVacCorona, when administered twice, spaced 14 days apart, to hamsters, ferrets, and non-human primates (african green monkeys, rhesus macaques) at a dose of 260 µg, which is equal to one inoculation dose for humans, induces virus-specific antibodies in 100% of the animals. Experiments in hamsters showed this vaccine to be associated with the dose-dependent immunogenicity. The vaccine was shown to accelerate the elimination of the virus from the upper respiratory tract in ferrets and prevent the development of pneumonia in hamsters and non-human primates following a respiratory challenge with novel coronavirus. **Conclusions.** The results of a preclinical specific activity study indicate that the use of EpiVacCorona has the potential for human vaccination.

Keywords: coronavirus, peptide vaccine, preclinical studies

For citation: Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Danilenko ED, Imatdinov IR, Nechaeva EA, Pyankov OV, Pyankova OG, Susloparov IM, Taranov OS, Gudymo AS, Danilchenko NV, Sleptsova ES, Bodnev SA, Onkhonova GS, Petrov VN, Moiseeva AA, TorzhkovaPYu, Pyankov SA, Tregubchak TV, Antonets DV, Gavrilova EV, Maksyutov RA. Immunogenicity and Protectivity of the Peptide Vaccine against SARS-CoV-2. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(1):5–19. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1528>

5–16 лет, и *Macaca mulatta*, 8 самцов с массой тела 3,9–4,8 кг в возрасте 2,9–3 года) получены из питомника НИИ медицинской приматологии, г. Сочи, Россия. Сирийские хомяки, самцы и самки массой тела 0,09–0,12 кг, — из питомника ООО «КролИнфо», Россия; хорьки, самцы и самки массой тела 0,7–1,3 кг, — из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия.

Продолжительность исследования

Май–сентябрь 2020 г.

Изучение иммуногенных свойств вакцины

ЭпиВакКорона

В исследовании использованы интактные, не содержащие антитела к вирусу SARS-CoV-2 хомяки, хорьки и низшие приматы. Хомяки очень чувствительны к SARS-CoV-2 и представляют собой хорошую модель для изучения данной инфекции. После интраназального заражения вирус реплицируется в верхних (ВДП) и нижних дыхательных путях и поражает легкие. Эта модель может использоваться для оценки протективных свойств вакцины, в патоморфологических и патогистологических исследованиях, в частности, может быть полезна для экспериментов по определению дозы и режима, обеспечивающих защиту от пневмонии. Две группы хомяков по 10 голов в каждой иммунизировали двукратно внутримышечно с интервалом в 14 сут двумя разными дозами вакцины ЭпиВакКорона, содержащими соответственно 86 и 260 мкг действующего вещества (0,3 и 1 вакцинирующая доза для человека соответственно). В работе использовались одноразовые трехкомпонентные шприцы объемом 1 мл с иглой 29G (ЦСКБ «Прогресс»). Третья группа получала плацебо — физиологический раствор 0,9% хлорида натрия.

Хорьки менее чувствительны к SARS-CoV-2, и для развития заболевания им требуются большие дозы вируса по сравнению с хомяками. У хорьков SARS-CoV-2 реплицируется в основном в ВДП, и обычно инфекция протекает без видимых клинических проявлений. Этот факт позволяет использовать хорьков для оценки протективных свойств вакцины при интраназальном способе заражения с оценкой вирусной нагрузки в смывах из носовой полости животных в разные моменты времени после заражения. В частности, такая модель может быть использована для исследования различий в протективных свойствах различных серий вакцины. Три группы хорьков по 6 голов в каждой иммунизировали двукратно внутримышечно тремя сериями вакцины ЭпиВакКорона в дозе 260 мкг действующего вещества (1 вакцинирующая доза для человека) с интервалом 14 сут. Использовались одноразовые трехкомпонентные шприцы объемом 1 мл с иглой 29G (ЦСКБ «Прогресс»). Четвертая группа животных получала плацебо — физиологический раствор 0,9% хлорида натрия.

Низшие приматы — самая близкая к человеку модель животных. Наиболее распространенными приматами, используемыми в исследованиях, являются африканские зеленые мартышки *Chlorocebus aethiops* и макаки-резусы *Macaca mulatta*. Однако известно, что эти два вида различаются как по своим иммунным реакциям, так и по устойчивости к инфекциям. Поэтому нас интересовало не только изучение иммуногенных и протективных свойств вакцины ЭпиВакКорона у приматов, но и сравнение иммунных ответов и восприимчивости к коронавирусной инфекции этих двух видов [9]. Низшие приматы,

по 5 голов каждого вида, иммунизировались двукратно внутримышечно вакциной ЭпиВакКорона в дозе 260 мкг действующего вещества (1 вакцинирующая доза для человека) с интервалом 14 сут. Использовались одноразовые трехкомпонентные шприцы объемом 1 мл с иглой 29G (ЦСКБ «Прогресс»). По 3 примата каждого вида получали плацебо — физиологический раствор 0,9% хлорида натрия.

Через 14 и 28 дней после первой иммунизации у животных всех групп проводили забор крови и измеряли уровень антител в сыворотке против антигенов вируса SARS-CoV-2 в реакциях ИФА и вирусной нейтрализации.

Изучение протективных свойств вакцины

ЭпиВакКорона

Все исследования по оценке протективных свойств вакцины проведены в максимально изолированной лаборатории ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора при соблюдении требований безопасной работы с микроорганизмами I–II групп патогенности. В работе использовали вирус SARS-CoV-2, штамм nCoV/Victoria/1/2020, наработанный на культуре клеток Vero E6 до титра вируса 10^7 фокусобразующих единиц на миллилитр (ФОЕ/мл). Хомяков и хорьков заражали интраназально дозой 10^2 и 10^3 ФОЕ соответственно через 28–30 дней после первого введения вакцины ЭпиВакКорона. За животными наблюдали в течение 14 дней после заражения, регистрируя появление клинических признаков заболевания и определяя вирусную нагрузку в смывах из носа. Приматов заражали интраназально дозой 10^6 ТЦД50 вируса SARS-CoV-2, штамм nCov/Victoria/1/2020, через 30 дней после первого введения вакцины. За животными наблюдали в течение 14 дней после заражения, регистрируя появление клинических признаков заболевания и определяя вирусную нагрузку в мазках из носа.

Определение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в биологических образцах на культуре клеток

Смывы из носовой полости лабораторных животных использовали для приготовления 10-кратных разведений с последующим их посевом на монослой культуры клеток Vero E6 в 96-луночных планшетах. Из лунок плоскостонного планшета с монослоем клеток удаляли ростовую среду, монослой промывали 2 раза поддерживающей питательной средой (DMEM, 100 ед./мл бензилпенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 300 мкг/мл L-глутамин, 2% сыворотки крови плодов коровы). Вносили разведения исследуемых образцов, инкубировали 1 ч при температуре 37 °C в условиях 5% CO₂, после чего среду из лунок удаляли и планшет 1 раз промывали поддерживающей средой. Во все лунки планшета вносили по 150 мкл поддерживающей среды. После 18–20 ч инкубации при температуре 37 °C в условиях 5% CO₂ среду из лунок удаляли, добавляли по 100 мкл 80% ацетона (охлажденного до –20 °C), инкубировали в течение 10–15 мин, удаляли ацетон и планшет промывали фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБР). Далее в каждую лунку добавляли по 100 мкл разведения моноклональных антител человека к вирусу SARS-CoV-2 (Anti-N protein SARS-CoV-2 mAb_IgG “Sanyou Biopharmaceuticals”, соотношение антител к ФСБР 1:2000). Планшет инкубировали при температуре 37 °C в течение 1 ч, после чего лунки промывали ФСБР 4 раза и вносили вторичные антитела кролика к IgG человека, конъюгированные с пероксидазой хрена (Abcam), в разведении

1:1000. Через 30 мин инкубации лунки промывали 4 раза ФСБР и вносили раствор субстрата АЕС (3-amino-9-ethylcarbazole, Sigma). Через 30 мин инкубации раствор удаляли, планшет промывали 1 раз ФСБР, инфицированные клетки, окрашенные в красно-коричневый цвет, подсчитывали в инвертированном микроскопе, определяли титр вирусу в количестве фокусобразующих единиц на 1 мл смыва (ФОЕ/мл).

Определение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в биологических образцах методом RT-PCR

Выделение РНК из смывов из носовой полости проводили с использованием набора реагентов «Рибо-сорб» (ЦНИИЭ, Россия) согласно инструкции производителя. Синтез кДНК из выделенной РНК проводили с использованием набора реагентов для реакции обратной транскрипции «Реверта-Л» (ЦНИИЭ, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Амплификацию фрагментов кДНК вируса SARS-CoV-2, предварительно синтезированных на матрице РНК вируса SARS-CoV-2 в реакции обратной транскрипции, проводили с использованием набора реагентов «Вектор-ПЦРРВ-COVID-19-RG» (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Россия) согласно инструкции производителя. Результаты исследования интерпретировали в соответствии с инструкцией к набору.

Определение вирусспецифических антител при помощи ИФА

Специфические антитела были идентифицированы с использованием инактивированного вируса SARS-CoV-2, штамм nCoV/Victoria/1/2020, наработанного на культуре клеток Vero E6. Иммуносорбент представляет собой 96-луночный полистирольный планшет с высокой сорбционной способностью, содержащий иммобилизованный инактивированный природный антиген SARS-CoV-2. Инактивацию природного антигена вируса проводили с использованием бета-пропиолактона путем его внесения в очищенный осадением антиген в конечной концентрации 0,5%. Инкубацию проводили в течение 2 ч при температуре 4 °С при перемешивании, после чего прогревали в течение 2 ч при температуре 37 °С. Для титрования готовили двукратные разведения сывороток крови животных, иммунизированных вакциной, и животных контрольной группы (неиммунизированных) в интервале 1:40–1:2560. После инкубации в течение 30 мин при температуре 37 °С производили 5-кратную отмывку лунок планшета PBST с Tween-20. После завершения процедуры отмывки в лунки вносили по 100 мкл раствора конъюгата протеина А золотистого стафилококка с пероксидазой хрена в конечной концентрации 1,26 мкг/мл («Биосан», Новосибирск). После 30-минутной инкубации при температуре 37 °С лунки промывали и вносили 0,05% раствор тетраметилбензидина. Оптическую плотность растворов измеряли при длине волны 450 нм. Титром антител считается максимальное разведение исследуемой сыворотки, при котором оптическая плотность раствора превышает среднее значение оптической плотности отрицательного контроля.

Определение вируснейтрализующих антител на культуре клеток Vero

Исследуемые сыворотки перед постановкой реакции нейтрализации вируса подвергали термоинактивации при 56 °С в течение 30 мин. В стерильном круглодонном планшете готовили серийные двукратные разведе-

ния исследуемых сывороток на поддерживающей питательной среде (ДМЕМ, 100 ед./мл бензилпенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 300 мкг/мл L-глутамин, 2% сыворотки крови плодов коровы (Invitrogen)). В каждую лунку планшета, кроме контроля клеток, вносили вирусную суспензию, содержащую 200 ФОЕ вируса SARS-CoV-2, и инкубировали 1 ч при температуре 37 °С. Далее использовали плоскостонный 96-луночный планшет с монослоем клеток Vero E6 более 90% конфлуентности. Из лунок плоскостонного планшета с монослоем клеток Vero удаляли ростовую среду, монослой промывали 2 раза поддерживающей средой. После окончания 60-минутной инкубации из круглодонного планшета с разведениями сывороток переносили по 100 мкл в соответствующие лунки планшета с монослоем клеток. Инкубировали 1 ч при температуре 37 °С в условиях 5% CO₂, после чего среду из лунок удаляли и планшет 1 раз промывали поддерживающей средой. Во все лунки планшета вносили по 150 мкл поддерживающей среды. Далее проводили процедуру окрашивания ФОЕ. После 18–20 ч инкубации при температуре 37 °С в условиях 5% CO₂ среду из лунок удаляли, добавляли по 100 мкл 80% ацетона (охлажденного до –20 °С), инкубировали в течение 10–15 мин, удаляли ацетон и планшет промывали ФСБР. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл разведения моноклональных антител человека к вирусу SARS-CoV-2 (Anti-N protein SARS-CoV-2 mAb_IgG “Sanyou Biopharmaceuticals”, соотношение антител к ФСБР 1:2000). Белок N экспрессируется в гораздо больших количествах, чем S-белок, что позволяет визуализировать зараженные клетки с высокой чувствительностью антител к белку N. Планшет инкубировали при температуре 37 °С в течение 1 ч, после чего лунки промывали ФСБР 4 раза и вносили вторичные кроличьи антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена (Abcam), в разведении 1:1000. Через 30 мин инкубации лунки промывали 4 раза ФСБР и вносили раствор субстрата АЕС (3-amino-9-ethylcarbazole, Sigma). Через 30 мин инкубации раствор удаляли, планшет промывали 1 раз ФСБР, инфицированные клетки, окрашенные в красно-коричневый цвет, подсчитывали в инвертированном микроскопе, определяли титр вируса в количестве фокусобразующих единиц на 1 мл смыва (ФОЕ/мл).

Титром нейтрализующих антител сыворотки считается разведение, при котором количество ФОЕ уменьшается на 50% по сравнению со средним значением ФОЕ в контрольных лунках.

Гистологические исследования

Гистологическое исследование проводили для образцов из легких хомяков и приматов через 6–7 сут после интраназального заражения коронавирусом SARS-CoV-2, штамм nCoV/Victoria/1/2020. Образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина для гистологических исследований («БиоВитрум», Россия) в течение 48 ч. Обработку материала проводили по общепринятой методике: последовательное обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации, пропитывание в смеси ксил-л-парафин и заливка в парафиновые блоки. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм готовили с помощью автоматического ротационного микротомы HM-360 (Германия). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Светооптическое исследование и микрофото съемку проводили на микроскопе AxioImager Z1 (Zeiss, Германия) с использованием программного пакета AxioVision 4.8.2 (Zeiss, Германия).

Рентгенологические исследования

Рентгеновские снимки органов грудной полости животных получали на рентгеновском аппарате GIERTH HFX90V (Германия/Япония) с цифровой рентгенографической системой SCOPE 801CW Ultraleicht с беспроводным плоскопанельным детектором (27,4 × 35 см) CDXI-801CW и управляющим программным обеспечением CANON NE. Рентгенограммы были получены при мощности облучения 52 кВ и экспозиции 0,06 мАс/с. Рентгенографию выполняли на приматах, которым вводили внутримышечно золетил 100 (Virbac) и Хула (Голландия) в дозах 10 мг/кг и 10 мг/животное соответственно.

Этическая экспертиза

Все процедуры с животными, запланированные в клиническом исследовании, были рассмотрены и утверждены биоэтической комиссией ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (заявка ГНЦ ВБ «Вектор»/02-05.2020).

Статистический анализ

Анализ динамики изученных показателей внутри исследуемых групп проводился с использованием метода Фридмана и апостериорного теста Неменьи. Статистический анализ парных выборок осуществлялся с помощью теста Уилкоксона, анализ непарных выборок — с помощью теста Краскела–Уоллиса и апостериорного теста Данна. Попарные сравнения несвязанных выборок также проводились с помощью теста Манна–Уитни. Поправка на множественное тестирование во всех случаях проводилась методом Бонферрони. Частотный анализ осуществлялся с помощью точного теста Фишера (при сравнении двух групп) или с помощью теста Фишера–Фримана–Гальтона (при сравнении трех групп и более). Статистический анализ и построение графиков выполнялись с помощью специализированной программной среды для вычислений и статистического анализа R [10–12].

Результаты

Дизайн вакцины

Пептидная вакцина, содержащая короткие иммуногенные пептиды, конъюгированные с белком-носителем, вызывает сильные и целенаправленные иммунные ответы только на несколько В-клеточных эпитопов, которые расположены в функционально важных сайтах вирусных белков. Для создания вакцины были использованы данные рентгеноструктурного анализа белков коронавируса и информация о генетических последовательностях, кодирующих белки нового коронавируса, полученная из базы данных GISAID [4, 5]. Линейные эпитопы В-клеток в S-белке, расположенные рядом с жизненно важными для вируса сайтами, были разработаны с использованием методов компьютерного моделирования. При разработке мы исключили эпитопы, которые могут привести к антителизависимому усилению инфекции или имеют антигенное сходство с белками человека и могут вызывать иммунопатологическую реакцию [6–8]. Чтобы обеспечить устойчивость вакцины к возможным мутациям вируса, которые могли бы привести к изменению антигенных свойств, эпитопы были выбраны из наиболее консервативных областей S-белка [7, 8]. В общей сложности семь пептидов длиной 20–31 аминокислотный остаток, несущих линейные В-клеточные эпитопы S-белка, были сконструированы и химически

синтезированы, а затем конъюгированы с химерным рекомбинантным белком-носителем [14]. Такие пептиды-иммуногены несут минимально необходимые антигенные детерминанты для формирования специфического иммунного ответа и содержат антигенные участки белка S нового коронавируса SARS-CoV-2, являющиеся иммуногенными для модельных животных и человека и индуцирующие протективный иммунитет против заражения коронавирусом SARS-CoV-2. Для усиления иммуногенности пептидов последние конъюгировали с белком-носителем, содержащим нуклеопротеин NP вируса SARS-CoV-2. Белок NP консервативен, не индуцирует вируснейтрализующие антитела, но содержит вирусспецифические Т-клеточные эпитопы и участвует в формировании Т-клеток памяти. NP-специфические Т-клетки детектировались у большего числа пациентов, чем для других вирусных белков, а количество NP-специфических Т-клеток, секретирующих IFN- γ , было намного выше, чем для S-RBD [13]. Эти семь активных веществ вакцин-кандидатов адсорбировали на гидроксиде алюминия. Такая синтетическая пептидная вакцина вместо многих десятков и сотен эпитопов, присутствие которых типично для обычных вакцин, содержит только несколько эпитопов, нацеленных на индукцию сфокусированного защитного иммунного ответа.

Семь групп хорьков были дважды внутримышечно иммунизированы семью вакцинными кандидатами для оценки иммуногенности и защитной способности каждой конструкции против нового коронавируса (каждой группе животных вводился свой прототип вакцины). Были отобраны три наиболее иммуногенных и протективных пептидных иммуногена: RLFKSNLKPFRDISTEIQAGS, KEIDRLNEVAKNLNESLIDLQE и KNLNESLIDLQELGKYEYQIK. Пептид RLFKSNLKPFRDISTEIQAGS соответствует участку рецептор-связывающего мотива S-белка вируса SARS-CoV-2, а два других соответствуют участку вблизи трансмембранного домена «ножки» S-белка, блокирование этого участка затрудняет слияние вирусной оболочки и клеточной мембраны. Три пептидных конъюгата, смешанные в соотношении 1:1:1 и адсорбированные на гидроксиде алюминия, представляют собой действующее начало пептидной вакцины ЭпиВакКорона (рис. 1).

Иммуногенность вакцины ЭпиВакКорона

На первом этапе работы изучались иммуногенные свойства вакцины ЭпиВакКорона на лабораторных животных (хомяках, хорьках, низших приматах). Всем животным препарат вводился двукратно с интервалом 14 сут между инъекциями, способ введения — внутримышечный.

На рис. 2 приведены результаты исследования иммуногенности вакцины ЭпиВакКорона на хомяках и хорьках.

На 14-е сут после второй иммунизации хомяков двумя разными дозами — 260 и 86 мкг — вакцина индуцирует иммунный ответ у 100% хомяков на антигены вакцины. Трехкратное уменьшение дозы вакцины приводит к дозозависимому уменьшению среднегеометрического титра (СГТ) на антигены вакцины. На 14-е сут после второй вакцинации СГТ в группе хомяков, получивших полную дозу вакцины, составляет 1:11943, в группе, получившей 1/3 дозы, — 1:6400 по отношению к антигену вакцины. При использовании цельновирионного антигена коронавируса SARS-CoV-2 СГТ составляет 1:4525 и 1:1600 для доз вакцины 260 и 86 мкг соответственно.

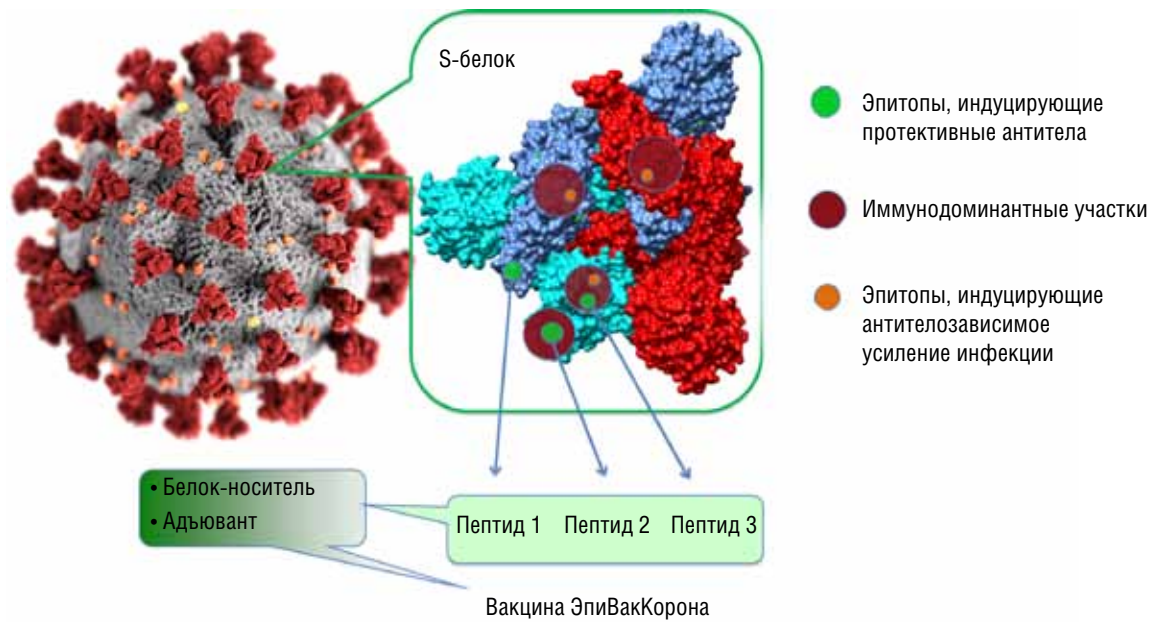


Рис. 1. Схематическое изображение расположения эпитопов S-белка

Источники: Использованы материалы [10], ProteinDataBase 6ACJ.pdb и CDCImageLibraryPHILID #23312.

10

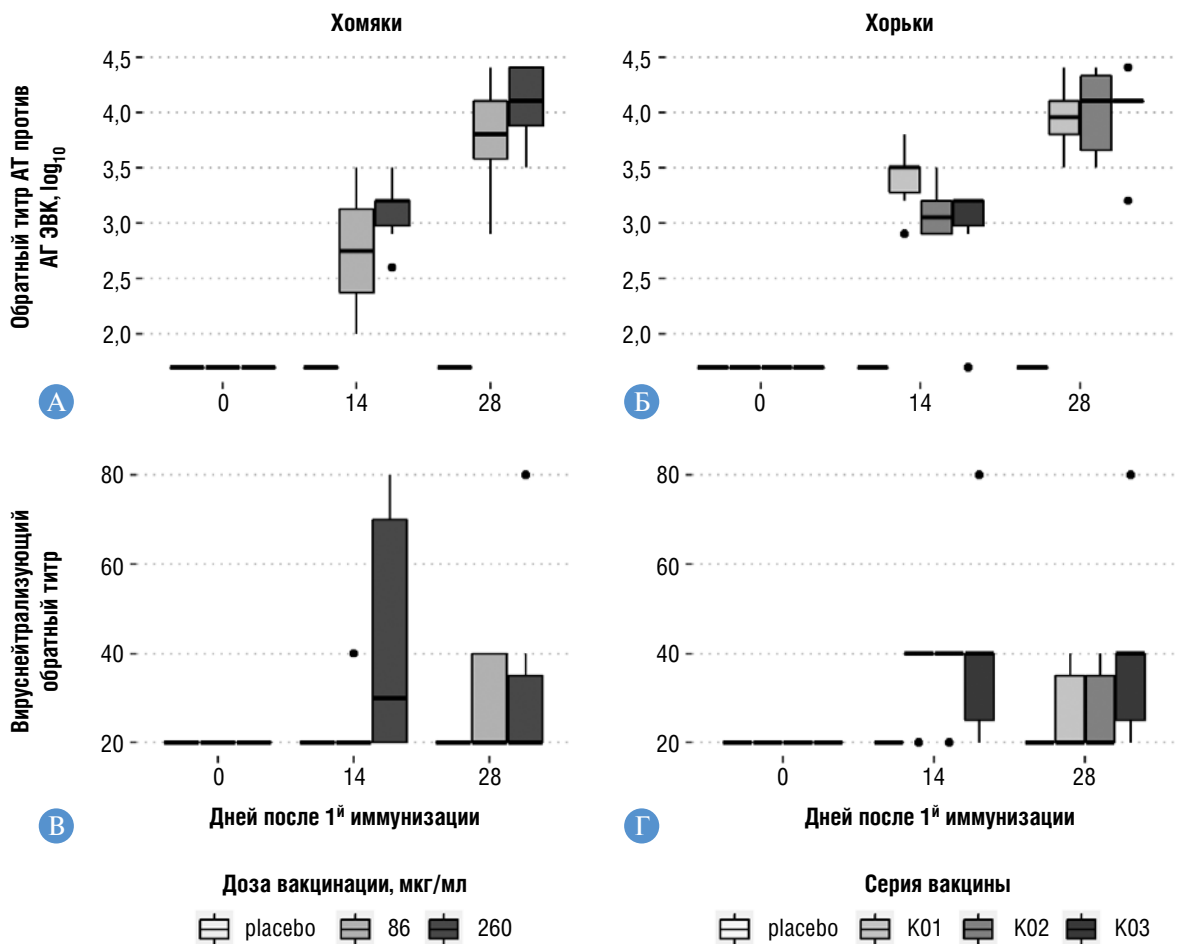


Рис. 2. Результаты исследования иммуногенности вакцины ЭпиВакКорона в экспериментах на хомяках и хорьках. Всем животным препарат вводился двукратно с интервалом 14 сут между инъекциями, способ введения — внутримышечный. А, Б — титры антител в сыворотке крови перед введением вакцины ЭпиВакКорона, через 14 и 28 сут после первой иммунизации: А — хомяков, Б — хорьков; В, Г — титры вируснейтрализующих антител в сыворотке крови перед введением вакцины ЭпиВакКорона, через 14 и 28 сут после первой иммунизации: В — хомяков (проводили исследование двух доз вакцин — 260 и 86 мкг), Г — хорьков (проводили исследование трех серий вакцины в дозе 260 мкг)

После иммунизации хорьков тремя сериями вакцины ЭпиВакКорона в дозе 260 мкг у 17 из 18 (94%) животных наблюдается появление специфических антител с титром от 1:800 до 1:6400 на 14-е сут после первой вакцинации. Через 14 сут после второй вакцинации у 100% хорьков формируется высокий уровень специфических антител и СГТ в трех группах хорьков, иммунизированных тремя сериями вакцины ЭпиВакКорона, и составляет 1:9051–1:10159 (см. рис. 2).

Показано, что вакцина ЭпиВакКорона индуцирует антитела в высоких титрах у 100% приматов к антигенам вакцины и цельновирионному антигену коронавируса SARS-CoV-2 на 14-е сут после второй вакцинации (рис. 3).

У зеленых мартышек СГТ составляет 1:11143 к антигену вакцины и 1:10159 — к цельновирионному антигену коронавируса SARS-CoV-2, тогда как у макак-резусов в эти сроки СГТ к антигену вакцины составляет 1:12800, а к цельновирионному антигену коронавируса SARS-CoV-2 — 1:7352. У 100% зеленых мартышек обнаружены нейтрализующие антитела в титре 1:40 на 14-е сут после первой вакцинации.

Протективность вакцины ЭпиВакКорона

На 14-е сут после второй вакцинации всех иммунизированных животных интраназально заражали новым коронавирусом SARS-CoV-2 в дозе 10² ФОЕ для хомяков, 10³ ФОЕ — для хорьков и 10⁶ ТЦД50 — для приматов. Хомяков на 6-е и 14-е сут после заражения подвергали эвтаназии, измеряли индекс массы легкие/тело и проводили гистологическое исследование легких. На 6-е сут после заражения индекс массы легкие/тело в группе плацебо (0,0108 ± 0,0004 — средняя величина и стандартная ошибка) статистически значимо отличается от индекса в группах вакцинированных ЭпиВакКорона (для дозы 260 мкг — 0,0080 ± 0,0023, для дозы 86 мкг — 0,0086 ± 0,0008) (рис. 4).

При гистологическом исследовании срезов легких тяжелые патологические изменения наблюдались в группе плацебо хомяков, где обнаруживались полная потеря эпителиальной выстилки мелких бронхов и бронхиол, очаги некротизации, плазматическое пропитывание стенок сосудов, значительные по площади зоны ателектаза. У животных, вакцинированных максимальной дозой 260 мкг вакцины ЭпиВакКорона, наблюдались только

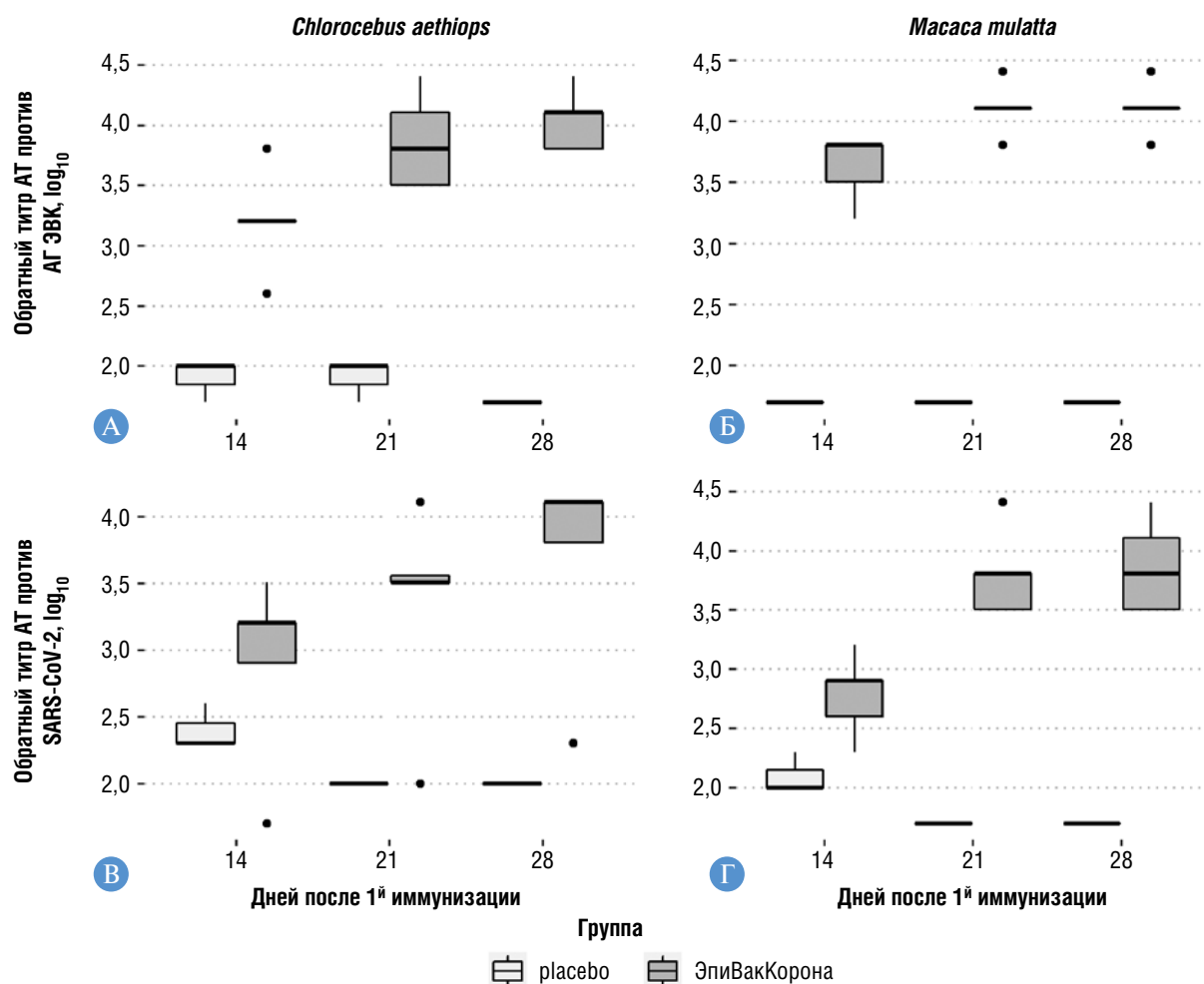
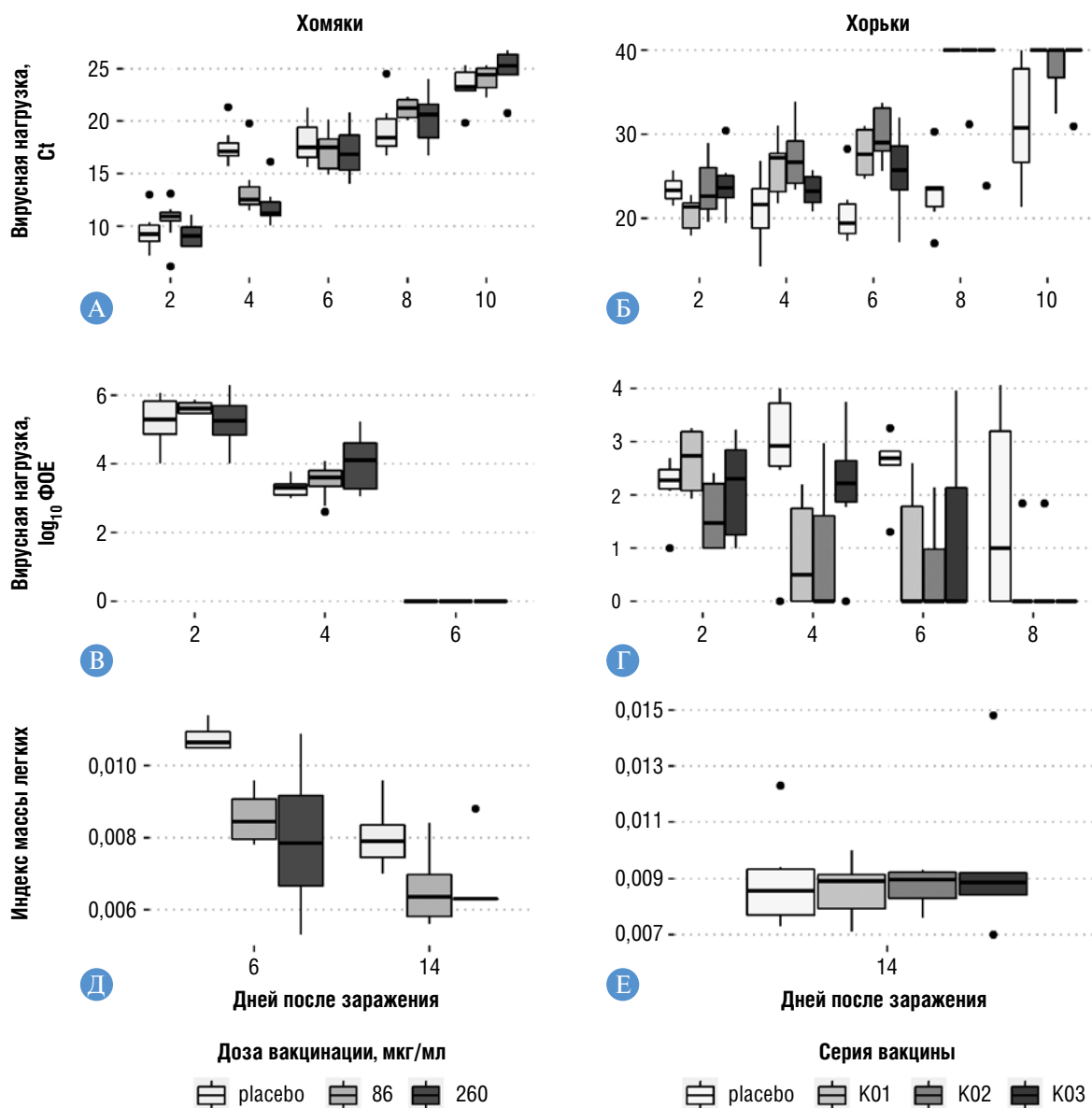


Рис. 3. Гуморальный иммунный ответ на антигены коронавируса у вакцинированных ЭпиВакКорона зеленых мартышек и макак-резусов. Всем животным группы ЭпиВакКорона препарат вводился двукратно внутримышечно в дозе 260 мкг с интервалом 14 сут между инъекциями. А, Б — титры антител в сыворотке крови приматов к антигену вакцины ЭпиВакКорона через 14, 21 и 28 дней после первой иммунизации: А — *Chlorocebus aethiops*, Б — *Macaca mulatta*; В, Г — титры антител в сыворотке крови приматов к антигенам инактивированного коронавируса SARS-CoV-2 через 14, 21 и 28 дней после первой иммунизации: В — *Chlorocebus aethiops*, Г — *Macaca mulatta*



12

Рис. 4. Протективность вакцины ЭпиВакКорона на хомяках и хорьках после заражения коронавирусом. Всем животным препарат вводился двукратно внутримышечно с интервалом 14 сут между инъекциями. А, Б — вирусная нагрузка, измеренная по значению порогового цикла Ct, в носовом смыве на 2-, 4-, 6-, 8- и 10-й дни после интраназального заражения коронавирусом: А — хомяков (проводили исследование двух доз вакцины — 260 и 86 мкг), Б — хорьков (проводили исследование трех серий вакцины в дозе 260 мкг); В, Г — вирусная нагрузка, измеренная по количеству инфекционных центров ФОЕ, в носовом смыве на 2-, 4-, 6-, 8- и 10-й дни после интраназального заражения коронавирусом: В — хомяков (проводили исследование двух доз вакцины — 260 и 86 мкг), Г — хорьков (проводили исследование трех серий вакцины в дозе 260 мкг); Д, Е — индекс отношения массы легкое/тело, измеренный на 6-е и 14-е сут после интраназального заражения коронавирусом: Д — хомяков (проводили исследование двух доз вакцины — 260 и 86 мкг), Е — хорьков (проводили исследование трех серий вакцины в дозе 260 мкг)

локальные явления отека и воспалительно-клеточной инфильтрации, на малых участках легочной паренхимы отмечались дистрофические изменения эпителия мелких бронхов и кровеносных сосудов микроциркуляторного русла (рис. 5).

Для хорьков показано, что на 6-е сут после заражения более чем в 100 раз снижается нагрузка по вирусной РНК в группах вакцинированных животных по сравнению с группой плацебо. Коронавирус из носовых смывов детектируется у 6 (33%) из 18 вакцинированных хорьков и у 100% животных в группе плацебо. На 8-е сут после заражения вирусная РНК выделяется в носовом смыве у 11% вакцинированных хорьков и 67% животных в группе плацебо, при этом на культуре клеток вирус высевается

у 50% животных из группы плацебо и 11% вакцинированных животных. Время элиминации вируса из ВДП вакцинированных хорьков сокращается более чем на 6 сут в сравнении с группой плацебо (см. рис. 4).

Для приматов показано, что на 2-, 4-, 6-, 8-, 10- и 12-е сут после заражения статистически значимых отличий в вирусной нагрузке в мазках из носа для вакцинированных и групп плацебо внутри каждого из двух видов не зарегистрировано. Скорость элиминации коронавируса с поверхности слизистой носа у зеленых мартышек была больше, чем у макак-резусов, как для вакцинированных, так и в группах плацебо. Масса тела приматов после заражения вакцинированных и групп плацебо значимо не изменялась. Однако у приматов каждого вида,

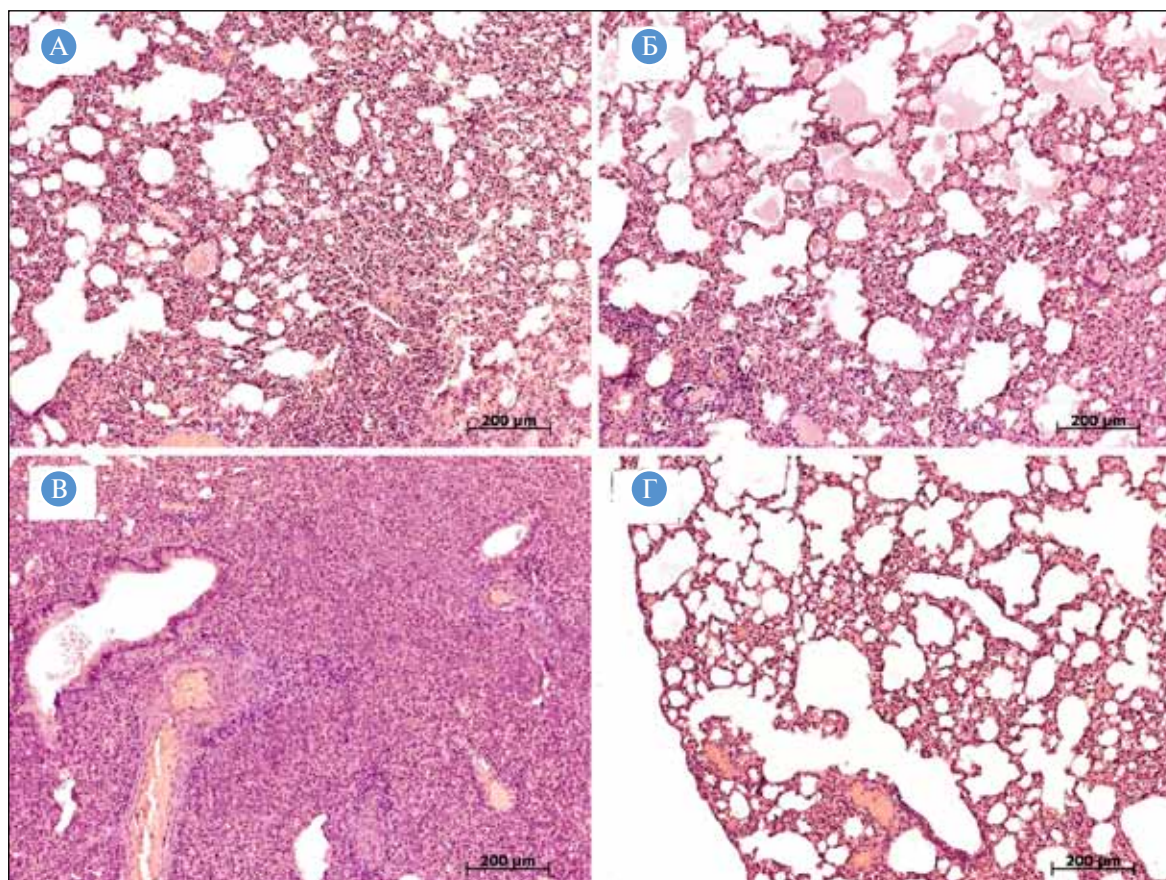


Рис. 5. Гистологическое исследование легких хомяков, зараженных SARS-CoV-2. А, Б — легкие хомяков, иммунизированных вакциной ЭпиВакКорона, через 6 сут после заражения коронавирусом: А — доза 260 мкг (наблюдаются ателектаз, плазморрагии, локальная выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация лимфоидными клетками и нейтрофильными гранулоцитами, мелкие бронхи без эпителия, но диапедез либо слабый (лимфоциты), либо вообще малозаметный), Б — доза 86 мкг (выраженные ателектаз, распространенная инфильтрация нейтрофилами, васкулит и деструкции отдельных мелких бронхов, мелкие локусы некротизации, полости альвеол заполнены плазмой и эритроцитами); В — легкие невакцинированных хомяков через 6 сут после заражения коронавирусом (паренхима практически безвоздушна за счет альвеолярно-геморрагического синдрома и выраженной инфильтрации мононуклеарами, микроангиопатия, плазматическое пропитывание стенок сосудов, межальвеолярные перегородки резко утолщены, встречаются бронхиолиты и гиалиновые мембраны); Г — легкие невакцинированных хомяков до заражения коронавирусом

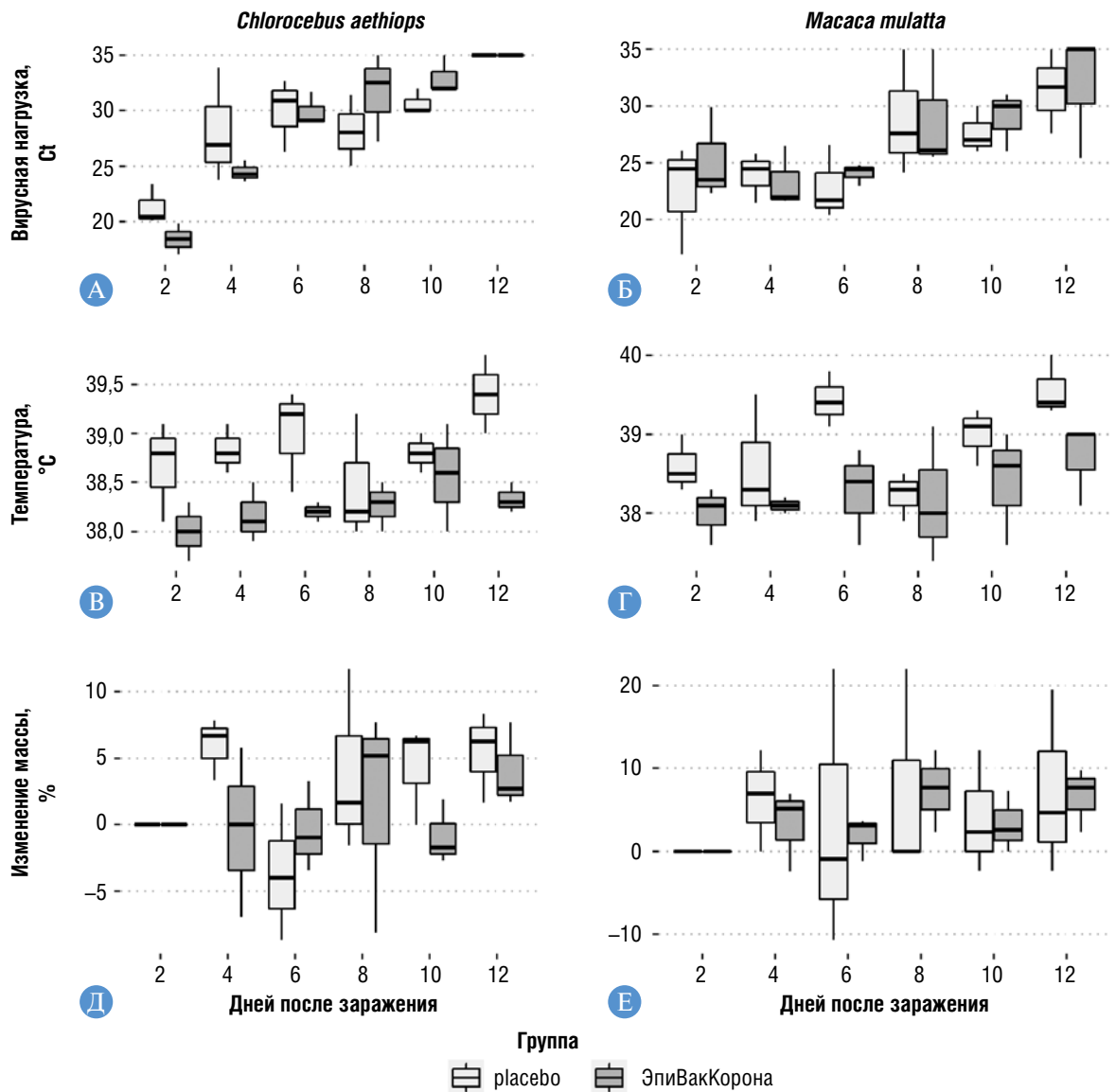
Chlorocebus aethiops и *Macaca mulatta*, в контрольных группах после заражения температура тела регистрировалась на 1 °С выше, чем у вакцинированных животных (рис. 6).

На 14-е сут после заражения приматов животным делали рентгенограмму с целью контроля появления признаков пневмонии. Все вакцинированные животные были защищены от развития очагово-инфильтративных изменений легких, характерных для вирусных пневмоний. В то же время в группе плацебо после заражения коронавирусом SARS-CoV-2 у 67% приматов каждого вида, *Chlorocebus aethiops* и *Macaca mulatta*, были зарегистрированы рентгенологические признаки вирусной пневмонии (рис. 7).

Есть два основных гистологических признака поражения легких при коронавирусной инфекции — диффузное альвеолярное повреждение и альвеолярно-геморрагический синдром. Оба эти признака присутствуют у животных в настоящем эксперименте, однако в контрольной группе проявляются в гораздо большей степени, чем в группах вакцинированных приматов. Мишени первичного повреждения — альвеолярные пневмоциты 1-го и 2-го типов и эндотелий капилляров (мишень не для вируса). Геморрагический синдром обусловлен тотальным повреждением капилляров альвеолярных перегородок, вследствие

этого развиваются тяжелый отек легких (отек высокой проницаемости), артериальная гипоксия и дыхательная недостаточность. Диффузное альвеолярное повреждение предполагает стадийность процесса. Повреждение аэрогематического барьера приводит к внутриальвеолярному отеку, экссудации фибрина с последующим образованием гиалиновых мембран, препятствующих газообмену (экссудативная фаза). В дальнейшем происходят внутриальвеолярный фиброз, организация (склерозирование) пораженной ткани (пролиферативная фаза). У всех вакцинированных животных патологические находки соответствовали начальной стадии фазы пролиферации. В то же время у животных контрольных групп изменения в легких, характерные для пролиферативной фазы, обнаруживались наряду с признаками, характерными для ранней (экссудативной) фазы, что может указывать на продолжающееся патологическое воздействие (рис. 8).

Полученные нами результаты показывают, что у зеленых мартышек площадь тяжелого поражения меньше (около 25%), чем у макак-резусов (40–45%). В то же время у зеленых мартышек очень ярко проявлялся альвеолярно-геморрагический синдром, особенно у животных контрольной группы. Следует отметить, что массивные периваскулярные, внутрибронхиолярные и интраальвео-



14

Рис. 6. Защитное действие вакцинации ЭпиВакКорона на зеленых мартышках и макаках-резусах по вирусной нагрузке в верхних дыхательных путях, температуре тела и уменьшению массы тела после заражения коронавирусом. Всем животным группы ЭпиВакКорона препарат вводился двукратно внутримышечно в дозе 260 мкг с интервалом 14 сут между инъекциями. А, Б — вирусная нагрузка, измеренная по значению порогового цикла Ct, в носовом смыве приматов на 2-, 4-, 6-, 8-, 10- и 12-й дни после интраназального заражения коронавирусом: А — *Chlorocebus aethiops*, Б — *Macaca mulatta*; В, Г — температура тела у приматов на 2-, 4-, 6-, 8-, 10- и 12-й дни после интраназального заражения коронавирусом: В — *Chlorocebus aethiops*, Г — *Macaca mulatta*; Д, Е — изменение массы тела у приматов на 2-, 4-, 6-, 8-, 10- и 12-й дни после интраназального заражения коронавирусом: Д — *Chlorocebus aethiops*, Е — *Macaca mulatta*

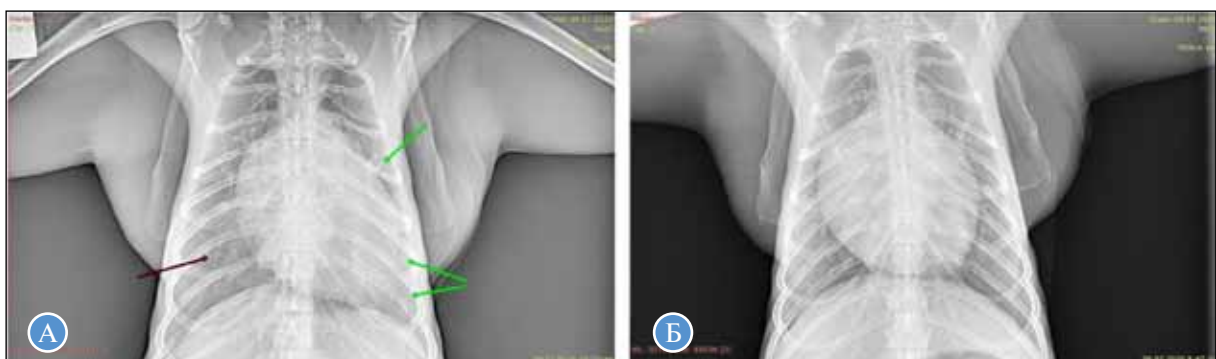


Рис. 7. Рентгенограмма органов грудной полости африканской зеленой мартышки в передней проекции через 14 сут после заражения вирусом. А — невакцинированное животное (стрелками указаны уплотнение легочной ткани неравномерной интенсивности в нижних и средних отделах слева, усиленный легочный рисунок в нижних отделах справа); Б — вакцинированное животное (признаки пневмонии не регистрируются)

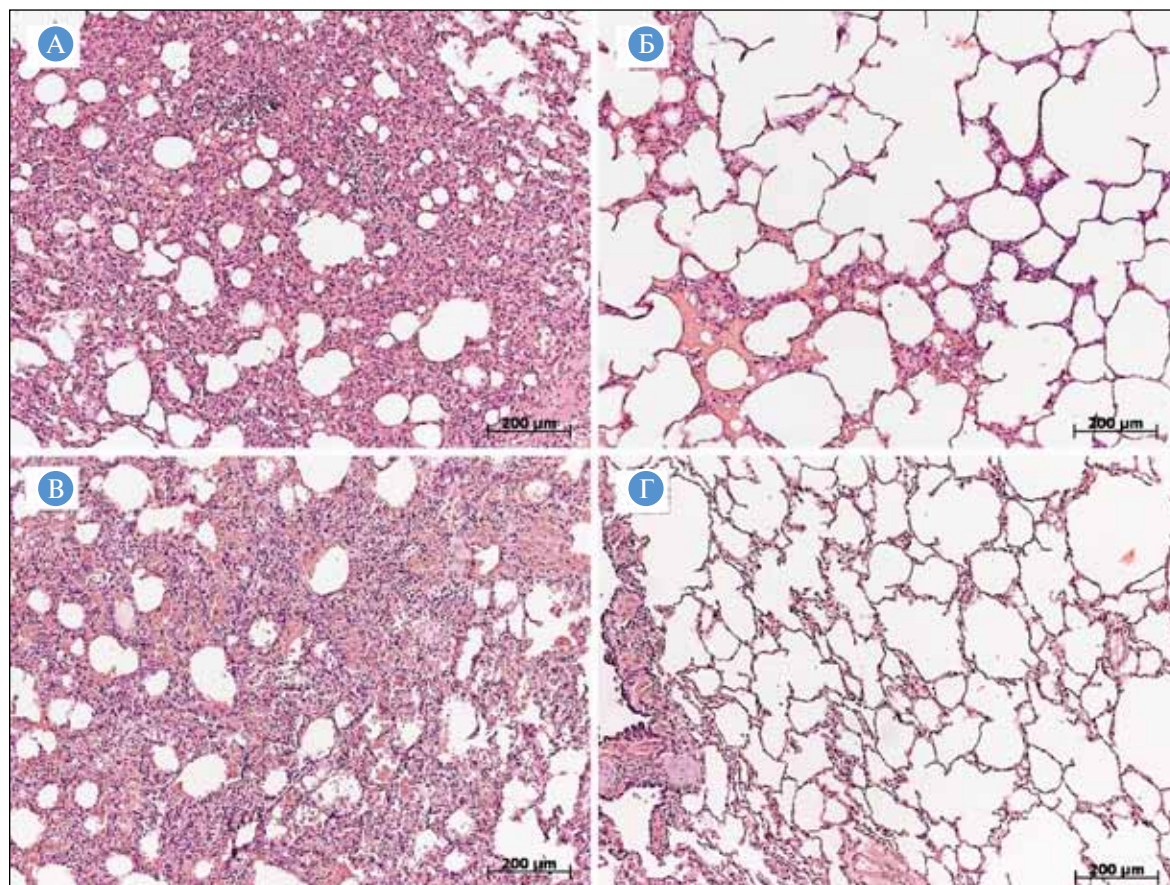


Рис. 8. Гистологическое исследование легких приматов, зараженных SARS-CoV-2. А, В — группа плацебо: А — примат *Clorocebus aethiops* № 9618. Плотный ателектаз, выраженный отек и воспалительная инфильтрация лимфоидными клетками и нейтрофилами, потеря воздушности сопровождается спазмом сосудов и мелких бронхов, стаз эритроцитов в сосудах микроциркуляторного русла, единичные васкулиты и бронхолиты, окраска гематоксилином и эозином. Бар указан на снимке; В — примат *Clorocebus aethiops* № 9628. Гиперемия сосудов, кровоизлияния и плазморрагии в полости альвеол, тромбоз мелких сосудов артериального типа, плазматическое пропитывание стенок кровеносных сосудов, отдельные мелкие очаги фибриноидного некроза, окраска гематоксилином и эозином. Бар указан на снимке. Б, Г — группа ЭпиВакКорона: Б — примат *Macaca mulatta* № 9643. Небольшой очаг плазмо- и геморрагии в полости альвеол, умеренная лимфоцитарная инфильтрация и отек межальвеолярных перегородок, перифокальная компенсаторная эмфизема, окраска гематоксилином и эозином. Бар указан на снимке; Г — примат *Clorocebus aethiops* № 9616. Перибронхиально наблюдаются небольшие скопления лимфоцитов, умеренно выраженные эмфизематозные изменения легочной ткани, окраска гематоксилином и эозином. Бар указан на снимке

лярные кровоизлияния, формирование геморрагических инфарктов — признаки ранней фазы патологического процесса. Это очень существенное различие двух моделей приматов, причем отмечалось оно как макроскопически, так и при гистологическом исследовании.

Обсуждение

Вакцина обладает потенциалом для создания коллективного иммунитета, что позволит снизить заболеваемость, предотвратить распространение вируса и уменьшить социальное и экономическое бремя, опосредованное COVID-19. Хотя разрабатываемая вакцина на основе любой технологической платформы должна удовлетворять требованиям безопасности, у каждого вида препарата могут возникнуть свои ограничения в применении для определенной группы населения (дети, беременные женщины, люди с иммуносупрессивными состояниями). Среди всех разрабатываемых типов вакцин (живые аттенуированные, на основе вирусных векторов, субъединичные и др.) вакцины на основе пептидных антигенов являются одними из самых безопас-

ных. Это обусловлено тем, что на этапе дизайна вакцины исключаются эпитопы, вызывающие антителзависимое усиление инфекции, а также сводятся к минимуму реактогенные или аллергенные эффекты. Недостатком вакцины такого типа может быть ее низкая иммуногенность, однако данная проблема решается применением адъювантов [15].

Разработанная нами вакцина ЭпиВакКорона при двукратном введении с интервалом в 14 дней хомякам, хорькам и низшим приматам (африканским зеленым мартишкам и макакам-резусам) в дозе, равной одной прививочной дозе для человека, вызывает индукцию антител у 100% животных. В опытах на хомяках показано, что вакцинный препарат обладает иммуногенностью. Показано, что вакцина индуцирует ускорение элиминации вируса из верхних дыхательных путей (хорьки) и предотвращает развитие пневмонии у лабораторных животных (хомяки, приматы) после респираторного заражения новым коронавирусом. Рентгенологические исследования легких хомяков и приматов после заражения коронавирусом подтвердили полное отсутствие признаков пневмонии у вакцинированных животных обоих видов. Гистологические исследования ткани лег-

ких у хомяков и приматов также показали существенное снижение степени поражения легких вакцинированных животных после интраназального заражения новым коронавирусом.

Вакцина ЭпиВакКорона индуцирует высокие уровни иммунного ответа на антигены пептидной вакцины. Так, значения СГТ антител к антигену вакцины в сыворотке крови хомяков, привитых дозой 260 мкг, через 2 нед после второй прививки составили 1:11943. К этому же сроку у 100% вакцинированных хорьков формируется высокий уровень специфических антител, и СГТ в трех группах хорьков, иммунизированных тремя сериями вакцины ЭпиВакКорона, варьирует в диапазоне 1:9051–1:10159. У приматов вакцина индуцирует антитела в высоких титрах у 100% животных к антигенам вакцины и к цельновирионному антигену коронавируса через 2–3 нед после первой вакцинации. Через 4 нед после первой вакцинации СГТ к антигену вакцины у макак-резусов достигает значения 1:12800, а у зеленых мартышек — 1:11143. 100% животных из экспериментальной группы имели титр антител, специфичных к антигену вакцины, в диапазоне 1:6400–1:25600. При этом после экспериментального заражения вакцинированных животных ни у одного из приматов или хомяков не обнаружено очагово-инфильтративных изменений легких, характерных для вирусных пневмоний, тогда как у испытуемых животных группы плацебо наблюдалась обширная степень поражения легочной ткани и признаки вирусной пневмонии (плеврит, кардиомегалия).

Ускоренная элиминация вируса из ВДП наблюдалась только у вакцинированных хорьков. Возможно, инфицирующие дозы коронавируса, применяемые для привитых приматов и хомяков и равные 10^6 и 10^2 инфекционных единиц соответственно, оказались достаточно высокими, чтобы развитие инфекции клеток слизистой ВДП было остановлено системным иммунитетом, индуцированным в результате инъекции пептидной вакцины.

У вакцинированных животных нейтрализующие антитела регистрировались в низких титрах. Однако у 100% зеленых мартышек через 2 нед после вакцинации обнаружены нейтрализующие антитела, титр которых уменьшается через 4 нед после вакцинации. Титры вируснейтрализующих антител (1:40 или более) были обнаружены у большинства иммунизированных хорьков (16 из 18), и у большинства животных наблюдалась сероконверсия на 14-й день после вакцинации. Нейтрализация вируса наблюдалась для сывороток 60% хомяков, иммунизированных 260 мкг ЭпиВакКорона, и для сывороток 50% животных, иммунизированных 86 мкг вакцины. Однако у вакцинированных хомяков регистрировалась 100%-я защита от пневмонии, что также было показано и для обезьян. В экспериментальной модели на хорьках продемонстрирована ускоренная элиминация вируса из ВДП вакцинированных животных. По-видимому, существуют и другие связанные с наличием вирусспецифических антител факторы противовирусной защиты, наблюдаемые у всех вакцинированных животных при высоких титрах. Нейтрализующие вирусспецифические антитела также способствуют защите посредством опсонизации вирусных частиц и инфицированных клеток и антителозависимой цитотоксичности, включая классический путь активации комплемента и клеточно-опосредованную цитотоксичность.

Вопрос о значимости клеточного и гуморального иммунного ответа и их роли в предотвращении повторно-

го заражения коронавирусом активно изучается. Одним из предположений является то, что для элиминации коронавируса в первую очередь необходим Т-клеточный иммунный ответ. Показано, что SARS-CoV-1-специфические Т-клетки памяти сохраняются в периферической крови пациентов до 6–11 лет после инфицирования при отсутствии В-клеток памяти [16, 17]. Было показано, что N-белок SARS-CoV-2, используемый в качестве белка-носителя в вакцине ЭпиВакКорона, содержит большое количество В- и Т-клеточных эпитопов [18–21], а недавно он также был предложен в качестве ценного антигена для вакцин против SARS-CoV-2, разработанных несколькими исследовательскими группами [22, 23]. Таким образом, N-белок, используемый в ЭпиВакКорона, может не только способствовать защите как источник Т-хелперных эпитопов, но и вызывать антигенспецифические CD8⁺ Т-клеточные ответы, что требует дальнейшего изучения. Однако гидроксид алюминия, используемый в качестве адъюванта, и способ иммунизации неоптимальны для стимуляции клеточного иммунного ответа.

Очень важно отметить тот факт, что вакцинированные приматы демонстрировали пониженные, но относительно высокие титры антител (до 1:3200), специфичных к антигену вакцины, через 4 мес после первой иммунизации вакциной ЭпиВакКорона, независимо от того, высокий (1:25600) или минимальные (1:6400) уровни вакциносспецифических антител были достигнуты в первые недели после вакцинации, что указывает на способность пептидной вакцины индуцировать специфические антитела в течение достаточно длительного периода.

Заключение

Проектирование синтетической пептидной вакцины ЭпиВакКорона против нового коронавируса SARS-CoV-2 проводилось на основании информации о первичной структуре белков этого вируса и о структурно-функциональной организации оболочечных белков родственных коронавирусов (SARS, MERS). На этапе проектирования и предварительных скрининговых исследований иммуногенности и протективной активности исследовались пептиды, содержащие функционально значимые и наиболее консервативные участки вирусных белков, которые способны обеспечить устойчивость вакцины к появлению новых антигенно измененных вариантов коронавируса. Часть пептидов была исключена из состава вакцины в связи с потенциально возможным или обнаруженным их иммунопатологическим действием. Для создания полноценного иммунного ответа использовалась схема двойной внутримышечной вакцинации, а гидроксид алюминия применялся в качестве адъюванта. Простота конструкции, содержащей консервативные элементы белков, отсутствие элементов вирусного генома или нативных вирусных белков обеспечивают высокую степень безвредности препарата, формирование иммунного ответа, не чувствительного к антигенному дрейфу коронавируса, а также возможность многократной ревакцинации препаратом ЭпиВакКорона для поддержания защитного уровня противовирусного иммунитета при естественном его ослаблении.

Проведенные исследования показали, что вакцина ЭпиВакКорона обладает выраженной специфической активностью и обеспечивает защиту от заболевания, вы-

зываемого SARS-CoV-2, хомяков, хорьков и нечеловекообразных приматов. Полученные результаты позволяют рассматривать вакцину ЭпиВакКорона как перспективный препарат, способный контролировать распространение нового коронавируса, и можно рекомендовать эту вакцину для проведения клинических исследований.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование финансировалось Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).

Конфликт интересов. А.Б. Рыжиков, М.П. Богрянцева, Е.Д. Даниленко, И.Р.Иматдинов, Е.А. Нечаева, О.В. Пьянков, О.Г. Пьянкова, И.М. Сулопаров, Е.А. Рыжиков, Е.В. Гаврилова, Р.А. Максютлов являются авторами патента RU2738081 на пептидные иммуногены и состав вакцины. Е.С. Слепцова, Е.А.Рыжиков заявляют о трудоустройстве в ООО «ЭпиВак». Все остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы подтверждают, что они соответствуют критериям авторства ИСМЖЕ. Рыжиков А.Б. — руководитель работ, разработчик вакцины, написание статьи; Рыжиков Е.А. — разработчик вакцины, дизайн, синтез и технология получения; Богрянцева М.П. — выпуск и аттестация серии вакцины ЭпиВакКорона для ДКИ; Даниленко Е.Д. — выпуск

и аттестация серии вакцины ЭпиВакКорона для ДКИ; Иматдинов И.Р. — дизайн белка-носителя и продуцент; Нечаева Е.А. — выпуск и аттестация серии вакцины ЭпиВакКорона для ДКИ. Пьянков О.В. — вирусологические исследования на культуре клеток, на лабораторных животных; Пьянкова О.Г. — вирусологические исследования; Сулопаров И.М. — технология наработки и очистки белка-носителя; Таранов О.С. — гистологические исследования на лабораторных животных; Данильченко Н.В. — вирусологические исследования на лабораторных животных; Слепцова Е.С. — технология получения вакцины, иммунологические исследования; Боднев С.А. — молекулярно-биологические исследования; Онхонова Г.С. — технология наработки и очистки белка-носителя; Петров В.Н. — поисково-аналитическая работа, редактирование статьи; Моисеева А.А. — вирусологические исследования; Торжкова П.Ю. — технология наработки и очистки белка-носителя; Пьянков С.А. — иммунологические исследования; Трегубчак Т.В. — молекулярно-биологические исследования, редактирование статьи; Антоненко Д.В. — анализ данных экспериментов, статистический анализ, редактирование статьи; Гаврилова Е.В. — дизайн, координация, регулирование исследования; Максютлов Р.А. — курирование всех работ по проведению ДКИ.

Англоязычная версия. Англоязычная версия данной статьи доступна по адресу <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1528>

17

ЛИТЕРАТУРА

1. Q&A: Influenza and COVID-19 — similarities and differences. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-covid-19-and-influenza>
2. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
3. Wang QD, Zhang LF, Kuwahara K, et al. Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates. *ACS Infect Dis*. 2016;2(5):361–376. doi: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006>
4. Song WF, Gui M, Wang XQ, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathogens*. 2018;14(8):e1007236. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236>
5. GISAID Database. Available from: <https://www.gisaid.org/>
6. Maksyutov AZ, Bachinskii AG, Bazhan SI, Ryzhikov EA. Design of safe AIDS vaccines based on search for local similarities between HIV-1 and human proteins. *AIDS vaccines and related topics*. Bourinbaier AS, ed. Research Signpost, Kerala, India; 2004. P.47–62.
7. Goncharova E, Ryzhikov E, Poryvaev V, et al. Intranasal immunization with inactivated tick-borne encephalitis virus and the antigenic peptide 89–119 protects mice against intraperitoneal challenge. *Int J Med Microbiol*. 2006;296(Suppl 40):195–201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2006.02.002>
8. Maksyutov AZ, Ryzhikov AB, Kolobov AA, Maksyutov ZA. Antigenic peptides. Patent WO 2004/031212;2004.
9. Bjornson-Hooper ZB, Fragiadakis GK, Spitzer MH, et al. A comprehensive atlas of immunological differences between humans, mice and non-human primates. *bioRxiv*. 2019:574160. doi: <https://doi.org/10.1101/574160>
10. Zaks L. Statistical estimation. (Theory and methods). Moscow: Statistika; 1976.
11. Ashmarin IP, Vorob'yov AA. Statistical Methods in Microbiological Research. Leningrad: Medgiz; 1962.
12. R v.4.0.2; R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available from: <https://www.R-project.org>
13. Ni L, Ye F, Cheng M-L, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020;52(6):971–977.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>
14. Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Gavrilova EV, Danilenko ED, Imatdinov IR, Maksyutov RA, Nechaeva EA, Popova AYU, Pyankov OV, Pyankova OG, Suloparov IM. Peptide immunogens and vaccine composition against COVID-19 coronavirus infection using peptide immunogens. Patent RU 2738081. 2020.
15. Azmi F, Ahmad Fuaad AA, Skwarczynski M, Toth I. Recent progress in adjuvant discovery for peptide-based subunit vaccines. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(3):778–796. doi: <https://doi.org/10.4161/hv.27332>
16. Tang F, Quan Y, Xin ZT, et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol*. 2011;186(12):7264–7268. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903490>
17. Ng OW, Chia A, Tan AT, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine*. 2016;34(17):2008–2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.063>
18. Musicò A, Frigerio R, Mussida A, et al. SARS-CoV-2 Epitope Mapping on Microarrays Highlights Strong Immune Response to N Protein Region. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(1):35. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9010035>
19. Shrock E, Fujimura E, Kula T, et al. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and corre-

- lates of severity. *Science*. 2020;370(6520):eabd4250. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abd4250>
20. Wang H, Wu X, Zhang X, et al. SARS-CoV-2 Proteome Microarray for Mapping COVID-19 Antibody Interactions at Amino Acid Resolution. *ACS Cent Sci*. 2020;6(12):2238–2249. doi: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00742>
21. Ferretti AP, Kula T, Wang Y, et al. Unbiased Screens Show CD8+ T Cells of COVID-19 Patients Recognize Shared Epitopes in SARS-CoV-2 that Largely Reside outside the Spike Protein. *Immunity*. 2020;53(5):1095–1107.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.006>
22. He J, Huang JR, Zhang YL, Zhang J. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein intranasal inoculation induces local and systemic T cell responses in mice. *J Med Virol*. 2021;93:1923–1925. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26769>
23. Ahlén G, Frelin L, Nikouyan N, et al. The SARS-CoV-2 N Protein Is a Good Component in a Vaccine. *J Virol*. 2020;94(18):e01279–20. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01279-20>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыжиков Александр Борисович, к.б.н., заведующий отделом [*Aleksandr B. Ryzhikov*, Cand. Sc. (Biology), Department Head]; адрес: 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово [address: 630559, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russia]; e-mail: ryzhik@vector.nsc.ru, SPIN-код: 9282-2863, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7009-0748>

Рыжиков Евгений Александрович, директор ООО [*Evgenii A. Ryzhikov*, Director]; e-mail: e.a.ryzhikov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4233-7870>

Богрянцева Марина Поликарповна, к.б.н., заведующая отделом [*Marina P. Bogryantseva*, Cand. Sc. (Biology), Department Head]; e-mail: bogryantseva@vector.nsc.ru, SPIN-код: 5017-6279, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0467-5024>

Даниленко Елена Дмитриевна, к.б.н., директор [*Elena D. Danilenko*, Cand. Sc. (Biology), Director]; e-mail: danilenko_ed@vector.nsc.ru, SPIN-код: 1388-4127, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5026-1602>

Иматдинов Ильназ Рамисович, к.б.н., ведущий научный сотрудник [*Ilnaz R. Imatdinov*, Cand. Sc. (Biology), Leading Researcher]; e-mail: imatdinov_ir@vector.nsc.ru, SPIN-код: 8174-1635, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-7580>

Нечаева Елена Августовна, к.м.н., заместитель генерального директора [*Elena A. Nechaeva*, Cand. Sc. (Medicine), Deputy Director General]; e-mail: nechaeva@vector.nsc.ru, SPIN-код: 9270-8888, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6901-7738>

Пьянков Олег Викторович, к.б.н., заведующий отделом [*Oleg V. Pyankov*, Cand. Sc. (Biology), Department Head]; e-mail: pyankov@vector.nsc.ru, SPIN-код: 8622-9293, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3340-8750>

Пьянкова Ольга Григорьевна, ведущий научный сотрудник [*Olga G. Pyankova*, Leading Researcher]; e-mail: pyankova_og@vector.nsc.ru; SPIN-код: 5872-2078

Сулопаров Иван Михайлович, к.б.н., старший научный сотрудник [*Ivan M. Susloparov*, Cand. Sc. (Biology), Senior Researcher]; e-mail: imsous@vector.nsc.ru, SPIN-код: 8371-4785, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9718-7339>

Таранов Олег Святославович, заведующий отделом [*Oleg S. Taranov*, Department Head]; e-mail: taranov@vector.nsc.ru, SPIN-код: 5894-6518, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6746-8092>

Гудымо Андрей Сергеевич, младший научный сотрудник [*Andrei S. Gudymo*, Junior Researcher]; e-mail: gudymo_as@vector.nsc.ru, SPIN-код: 5274-0265, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6952-6412>

Данильченко Наталья Викторовна, младший научный сотрудник [*Natalya V. Danilchenko*, Junior Researcher]; e-mail: danilchenko_nv@vector.nsc.ru, SPIN-код: 3041-1686, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2655-4629>

Слепцова Екатерина Сергеевна, начальник отдела контроля качества [*Ekaterina S. Sleptsova*, Head of the Quality Control Department]; e-mail: katyuss@yandex.ru

Боднев Сергей Александрович, к.м.н., ведущий научный сотрудник [*Sergei A. Bodnev*, Cand. Sc. (Medicine), Leading Researcher]; e-mail: bodnev@vector.nsc.ru, SPIN-код: 2219-2723, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0599-3817>

Онхонова Галина Сергеевна, младший научный сотрудник [*Galina S. Onkhonova*, Junior Researcher]; e-mail: onhonova_gs@vector.nsc.ru, SPIN-код: 2017-8031, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-1708>

Петров Владимир Николаевич, заведующий отделом [*Vladimir N. Petrov*, Department Head]; e-mail: vnpetrov@vector.nsc.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3270-8412>

Моисеева Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник [*Anastasiya A. Moiseeva*, Junior Researcher]; e-mail: chalaya_aa@vector.nsc.ru, SPIN-код: 9361-8776, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7048-2357>

Торжкова Полина Юрьевна, стажер-исследователь [*Polina Yu. Torzhkova*, Research Intern]; e-mail: torzhkova_pyu@vector.nsc.ru, SPIN-код: 8720-8129, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0387-1907>

Пьянков Степан Александрович, ведущий научный сотрудник [*Stepan A. Pyankov*, Leading Researcher];
e-mail: pyankov_sa@vector.nsc.ru, **SPIN-код:** 1344-4854, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6593-6614>

Трегубчак Татьяна Владимировна, ведущий научный сотрудник [*Tatyana V. Tregubchak*, Leading Researcher];
e-mail: tregubchak_tv@vector.nsc.ru, **SPIN-код:** 1028-1981, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9608-2044>

Антонец Денис Викторович, к.б.н., старший научный сотрудник [*Denis V. Antonets*, Cand. Sc. (Biology), Senior Researcher]; **e-mail:** antonets@yandex.ru, **SPIN-код:** 6825-8804, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1823-9701>

Гаврилова Елена Васильевна, к.б.н., заместитель генерального директора [*Elena V. Gavrilova*, Cand. Sc. (Biology), Deputy Director]; **e-mail:** gavrilova_ev@vector.nsc.ru, **SPIN-код:** 4523-9695,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7118-5749>

Максютов Ринат Амирович, д.б.н., генеральный директор [*Rinat A. Maksyutov*, D.Sc. (Biology), General Director];
e-mail: maksyutov_ra@vector.nsc.ru, **SPIN-код:** 7332-2123, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1314-281X>

Е.Д. Савилов

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

Управление инфекционной заболеваемостью на основе воздействия превентивных мероприятий на уязвимый период в циклическом развитии эпидемического процесса

Существующие в настоящее время группы противозидемических мероприятий имеют предел своего влияния и связаны с решением социально-экономических вопросов, что требует крупных капиталовложений и времени. С учетом этого необходим поиск и обоснование дополнительных эффективных мероприятий, основанных на закономерностях развития эпидемического процесса (ЭП), которые могут быть существенно более экономичными. Один из таких профилактических подходов может быть основан на теории саморегуляции паразитарных систем, которая ориентирует эпидемиологов на проведение профилактических мероприятий до начала подъема заболеваемости с целью предупредить формирование эпидемического варианта возбудителя. Однако в этой теории не указывается оптимальное время осуществления данных превентивных мер. В статье на основании базовых положений теории саморегуляции и анализа развития ЭП как биологической системы обосновывается теоретическое положение о том, что минимальный уровень инфекционной заболеваемости является наиболее уязвимым периодом в ее развитии. Результаты эпидемиологических экспериментов на примере дизентерии показали, что профилактическое использование поливалентного дизентерийного бактериофага в возрастных группах риска (организованные дети дошкольного возраста) в течение двух месяцев минимальной заболеваемости является эффективным. Указанный позитивный эффект имел место на фазах циклического роста и снижения многолетней заболеваемости и проявился в группах детского и совокупного населения с наиболее интенсивным понижением заболеваемости в ее сезонный период. Положение о том, что минимальная заболеваемость находится в прямой зависимости от ее сезонных подъемов, подтверждено также приоритетными материалами при изучении влияния техногенного загрязнения окружающей среды на различные нозологические формы инфекционной патологии. Таким образом, именно минимальный период (уровень) инфекционной заболеваемости статистически значимо определяет ее будущий рост и/или снижение и может быть использован для проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: эпидемический процесс, инфекционная заболеваемость, теория саморегуляции паразитарных систем, управление инфекционной заболеваемостью, уязвимый период заболеваемости

Для цитирования: Савилов Е.Д. Управление инфекционной заболеваемостью на основе воздействия превентивных мероприятий на уязвимый период в циклическом развитии эпидемического процесса. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):20–27. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1349>

При формировании эпидемиологии как науки главенствующей ее идеей являлась задача по ликвидации инфекционных заболеваний. Вот как, например, изложено определение эпидемиологии в учебнике И.И. Ёлкина, изданном в 1979 г.: «Эпидемиология — это наука об объективных закономерностях, лежащих в основе возникновения, распространения и прекращения инфекционных болезней в человеческом обществе и мерах профилактики и ликвидации их» [1]. Вклад отечественных основоположников в развитие эпидемиологии в этот период был столь огромен, что это дало основание В.И. Покровскому назвать эпидемиологию русской наукой. Этот этап характеризовался выраженными успехами в деле снижения массовых инфекционных заболеваний, и еще совсем недавно казалось, что осталось немного времени для достижения окончательной цели — их ликвидации.

Однако дальнейшее развитие эпидемиологии показало, что присущий ей антропоцентризм, основанный на учении Л.В. Громашевского, становился тормозом для ее прогресса. С учетом выделения (обоснования) новых классов инфекционных заболеваний (зоонозные и сапронозные инфекции) и лучшего понимания эколо-

гии паразита конечная цель этой науки становится все более призрачной и, по сути, недостижимой.

Понятно, что возможности и перспективы ликвидации конкретных инфекционных заболеваний определяются целым рядом многочисленных условий и ограничений, которые зависят от степени и глубины изученности каждой нозологической формы. Например, если исходить из представленного выше определения эпидемиологии, то становится понятным, что для ликвидации клещевого энцефалита потребуются уничтожение лесных массивов, а для ликвидации холеры — осушение водоемов. Следовательно, при наличии природных резервуаров указанных инфекций говорить о глобальной ликвидации не приходится.

В настоящее время существует достаточно распространенное мнение, что лишь вакцинопрофилактика является чуть ли не единственным инструментом искоренения инфекций. Однако понятно, что безудержное расширение вакцинопрофилактики и существенное увеличение числа вакцин в календаре прививок относительно существующего могут нарушить достаточно зыбкую грань между ущербом от болезни и ущербом от непродуманной массовой вакцинации. А эта граница нам пока неизвестна.

А наличие носительства? Яркий пример с брюшным тифом. Хронические бактерионосители наряду с отсутствием эффективных методов их санации не позволяют ставить задачу по ликвидации (минимизации) этого инфекционного заболевания практически на любой территории и в любое время года. Продолжать эти примеры можно до бесконечности, в связи с чем возможный список кандидатов в ликвидируемые инфекции при повышении нашего уровня знаний об экологии возбудителей сокращается, как шагреневая кожа. Можно лишь отметить, что к настоящему времени в стадии завершения находятся глобальные программы ликвидации полиомиелита и дракункулеза.

Таким образом, историческая цель эпидемиологии (ликвидация инфекционных болезней) не может быть достигнута, а новые воззрения на эту науку требуют и новых определений. Вот как, например, представлена эпидемиология инфекционных болезней в учебнике В.Д. Белякова и Р.Х. Яфаева, изданном в 1989 г.: «Эпидемиология инфекционных болезней — это система знаний о закономерностях эпидемического процесса и методах его изучения, а также совокупности противоэпидемических мероприятий и организации их проведения с целью предупреждения заболеваемости инфекционными болезнями отдельных групп населения, снижения показателей заболеваемости совокупного населения и ликвидации отдельных инфекций» [2].

На новом этапе развития эпидемиологии понимание этой науки расширилось с включением в нее двух разделов с единой методологией исследования: эпидемиологии инфекционных и эпидемиологии неинфекционных болезней. Но и в этом обобщенном понимании отсутствуют указания на искоренение инфекционных болезней [3].

Итак, главенствующая цель эпидемиологии сместилась, и в настоящее время вместо понятия «искоренение инфекционных заболеваний» применяется такое значительно более широкое представление, как «управление инфекционной заболеваемостью», с размахом (см.

приведенное выше определение эпидемиологии инфекционных болезней) от предупреждения заболеваемости инфекционными болезнями отдельных групп населения до снижения показателей заболеваемости совокупного населения, в идеале — вплоть до ликвидации лишь отдельных инфекций.

Исходя из этой основополагающей цели одним из наиболее приоритетных направлений в инфектологии является разработка вопросов, касающихся управления эпидемическим процессом (ЭП) с внедрением в противоэпидемическую практику новых дополнительных специфических медико-биологических мероприятий. Воздействие на заболеваемость (популяционный подход), а не лечение больного (организменный уровень), сколько бы эффективно оно ни проводилось, приводит к снижению инфекционной патологии и в конечном итоге даже к региональной (или, в идеале, глобальной) ее ликвидации.

Основным инструментом влияния на ЭП при инфекционных заболеваниях является эпидемиологический надзор. Согласно определению ВОЗ, «эпидемиологический надзор — это систематический непрерывный сбор, сопоставление и анализ данных, а также своевременное распространение информации среди заинтересованных лиц для принятия определенных мер» (цит. по [3]).

В нашей стране теоретические основы эпидемиологического надзора были заложены в фундаментальных трудах отечественных ученых, таких как Л.В. Громашевский, Е.Н. Павловский, В.И. Терских, В.Д. Беляков, Б.Л. Черкасский и др. Обобщая их работы, *эпидемиологический надзор* может быть представлен как «постоянное динамическое и многоаспектное слежение за эпидемическим процессом конкретной инфекционной (паразитарной) болезни (группой болезней) или за эпидемиологической ситуацией на определенной территории в конкретный период времени в целях повышения эффективности и качества эпидемиологического контроля. При этом эпидемиологический контроль был обозначен как комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий» (цит. по [3]).

E.D. Savilov

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

Management of the Incidence of Infectious Diseases by Applying Preventive Measures in the Weakest Period in Its Cyclicality

Existing preventive measures have not been entirely efficient. Mainly they are aimed at solving social and economic issues, which demands both time and money. Considering this, it is necessary to find and sustain additional effective measures, based on patterns of development of infectious diseases, which could be more cost-effective. One of such approaches could be based on the theory of self-regulation of parasitic systems, which directs epidemiologists to conducting preventive measures before the rise of the number of cases to prevent increase in the agent's virulence. Yet this theory does not provide the optimum time for preventive measures. Based on the main statements of the theory of self-regulation of parasitic systems and analysis of annual and/or long-term cyclicality, the article provides substantiation of the theory that the lowest level of incidence is the weakest period in its development. Epidemiological experiments, using bacterial dysentery as an example, showed that preventive administration of polyvalent dysenteric bacteriophage in risk groups (children going to preschool institutions) during two months of the lowest incidence level of the disease appeared to be effective. The positive effect took place in the stages of cyclic increase and decrease of long-term trends. The effect appeared in the groups of children and population in general with most marked decline in disease occurrence in its seasonal peak. The hypothesis that the lowest incidence level is directly related to seasonal climbs of the disease was proved by our earlier studies when we investigated influence of technogenic pollution of the environment on annual incidence rate of more than ten most common infectious diseases with different ways of transmission. Thus, the lowest incidence level of infectious diseases defines their future growth and/or decline, and, therefore, it can be used to conduct preventive measures.

Keywords: incidence of infectious diseases, theory of self-regulation of parasitic systems, management of infectious diseases, lowest incidence

For citation: Savilov ED. Management of the Incidence of Infectious Diseases by Applying Preventive Measures in the Weakest Period in Its Cyclicality. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):20–27. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1349>

Наиболее полные обобщения эпидемиологического надзора и эпидемиологического контроля как инструмента управления ЭП приведены в работах Е.Г. Симоновой [4–6], в которых процесс управления обозначен как «целенаправленное воздействие на объект управления (эпидемический процесс), осуществляемый для достижения конкретных управленческих целей при последовательной реализации всех компонентов управления».

Цель управления ЭП может быть представлена в трех возможных вариантах [3]: 1) предупреждение возникновения ЭП, 2) его локализация или 3) ликвидация.

Понятно, что самой распространенной управленческой целью является локализация ЭП инфекционных заболеваний, имеющих, как правило, убиквитарное распространение.

Несмотря на достаточно стройные положения по разработке вопросов управления инфекционной заболеваемостью, все же стоит отметить, что отнесение любой инфекционной болезни к потенциально управляемой, а это следует из концепции управления, — относительно условное допущение. Это, в свою очередь, послужило эмпирическому делению инфекционных заболеваний на управляемые и неуправляемые. К первой группе относятся заболевания, для которых разработаны действенные противоэпидемические мероприятия, а для второй они либо отсутствуют, либо малоэффективны.

Используемые в настоящее время профилактические и противоэпидемические мероприятия при управляемых инфекциях распределены на несколько групп. Наиболее устоявшейся является группировка противоэпидемических мероприятий по направленности на источник инфекции, механизм передачи и восприимчивый коллектив (три звена ЭП). Другая группировка противоэпидемических мероприятий разделяет их на диспозиционные (предупреждающие заболевания в случае заражения — иммунопрофилактика, экстренная профилактика) и экспозиционные (предупреждающие заражение — изоляция, лечение, санитарно-гигиенические мероприятия и др.). Кроме того, выделены профилактические мероприятия (предупреждающие формирование эпидемического варианта возбудителя) и мероприятия, проводимые в эпидемических очагах [3].

Указанные группы противоэпидемических мероприятий имеют предел своего влияния, а то уже и достигли его, и при этом во многом связаны с решением социально-экономических вопросов, что требует крупных капиталовложений и времени. С учетом этого необходимы поиск и обоснование дополнительных эффективных мероприятий, основанных на закономерностях развития ЭП, которые могут быть существенно более экономичными. Например, в регулировании инфекционной заболеваемости необходимо учитывать время активного воздействия профилактических мероприятий в динамике развития этого процесса. И здесь следует отметить, что ранее активное воздействие на ЭП проводилось лишь в сезонный период заболеваемости или во время вспышек. В дальнейшем вначале на интуитивном уровне, а затем опираясь на наиболее общие положения теории саморегуляции паразитарных систем, воздействия этих превентивных мероприятий стали сдвигаться на более ранний период для предупреждения формирования эпидемического варианта возбудителя, что относится к экспозиционным мероприятиям.

В соответствии с теорией саморегуляции, движущая сила развития ЭП — взаимообусловленная изменчивость биологических свойств взаимодействующих гетерогенных популяций паразита и хозяина. Исходя из этого положе-

ния, авторами теории был сформулирован один из важнейших фундаментальных постулатов этого учения [7, с. 30–31]: «Изучение внутренних механизмов, определяющих периодическую смену подъемов и спадов заболеваемости населения инфекционными болезнями, показывает, что фазовые изменения в популяциях паразита и хозяина опережают проявления заболеваемости и профилактика должна строиться на мероприятиях, проводимых заблаговременно в соответствии с этими данными (курсив наш. — Е.С.)».

Выраженное прикладное значение теории саморегуляции паразитарных систем можно свести к двум основным положениям [6, с. 124]:

- «эпидемии развиваются там и тогда, где и когда создаются сначала условия стимулирования перехода от фазы резервации возбудителя к фазе эпидемического распространения;
- требуется заблаговременное выявление наступающих изменений в среде обитания и такое упреждающее воздействие, которое имеет профилактический эффект».

Таким образом, согласно рассмотренной теории, активные противоэпидемические мероприятия должны проводиться не в фазе эпидемического распространения вирулентного штамма возбудителя, как это было принято ранее согласно постулатам Л.В. Громашевского, а в предшествующие периоды развития ЭП. Но здесь возникает закономерный вопрос: а что значит заблаговременно, когда именно? В самой теории об этом не упоминается. Согласно указаниям теории саморегуляции, следует опираться на время «фазовых изменений в популяциях паразита и хозяина». Однако это весьма сложный и дорогостоящий путь, который при этом может быть и весьма растянут во времени.

Для реализации профилактических рекомендаций основного положения теории саморегуляции необходим выбор «точного» времени воздействия с простым и надежным его обоснованием. Можно полагать, что, согласно этому учению, указанной период профилактического воздействия должен приходиться на минимальный уровень развития ЭП, который, в свою очередь, соответствует стадии резервации популяции паразита. Выдвинутое предположение находит обоснование при рассмотрении ЭП с позиций биологической системы, т.е. биологических объектов различной сложности — от клеток и тканей до биоценозов, экосистем и даже биосферы в целом.

Типичный пример биологической системы — одна из разновидностей биоценоза, а именно паразитарная система, которую можно определить как «популяцию паразита во взаимодействии с популяцией специфического хозяина и той частью среды, которая представляет собой необходимое условие их существования» [2]. ЭП развивается на основе паразитарной системы в комплексе с социальными и природными условиями. Здесь следует лишь добавить, что паразитарная система на самом деле занимает некое промежуточное положение между популяцией (популяционной системой) и сообществом (экосистемой), хотя и ближе по своей сути к последнему.

Системная организация, свойственная биологическим системам, определяет относительную самостоятельность разных ее уровней с характерными для каждого из них специфическими особенностями. Тем не менее имеются два обобщенных свойства, присущих всем уровням биологических систем, а именно биологические ритмы и биологическое разнообразие, понимание которых необходимо для теоретического обоснования выдвинутого положения по управлению инфекционной заболеваемостью на основе циклических закономерностей развития ЭП.

Биологические ритмы и функционирование биосистем

Доказательство наличия ритмических колебаний процессов жизнедеятельности как на различных уровнях одной биологической системы, так и в любой системе независимо от уровня ее сложности (от внутриклеточных процессов до популяционных и биосферных) — важнейшее достижение хронобиологии. Биологические системы разных уровней сложности могут функционировать лишь при условии их нахождения в колебательном режиме. Таким образом, колебательные (периодические, ритмические, циклические) процессы являются фундаментальной всеобщей характеристикой функционирования биологической системы и процессов управления в ней, а сами биоритмы представляют собой универсальное и важнейшее свойство жизни.

Следует отметить, что форма кривой хода циклического процесса бывает достаточно сложной. Однако в первом приближении кривая биоритма любой биологической системы описывается синусоидой. Понятно, чем проще система, тем ярче проявляется ее синусоидальный ритм. В более сложных системах (сообществах) многочисленные синусоидальные колебания могут затухать за счет их взаимной нейтрализации. Более того, кривая любой формы сложности с любой заданной точностью может быть представлена суммой синусоид, хотя этот подход и не может быть универсальным. Достаточно убедительным примером этого явления служат сезонность и цикличность, присущая инфекционной заболеваемости. Проявление выраженных ритмических колебаний ЭП как в виде сезонности (внутригодовой ритм), так и в виде цикличности (многолетний ритм) может объясняться тем, что паразитарная система, хотя и является категорией биоэкологической, но представляет собой простейшее ее выражение.

Веское подтверждение ритмической изменчивости популяции паразита в процессе его саморегуляции — присущие ему четыре фазовые преобразования [7]. Наличие же четырех точек, не лежащих на одной прямой, позволяет не только распознать синусоидальный ритм, но и судить о его параметрах [8].

Таким образом биологические ритмы являются основой для поддержания устойчивости биологических систем, и их роль состоит в том, что изменения, происходящие под влиянием внутренних и/или внешних факторов, вызывают в биологической системе реакцию, противоположную по действию данным изменениям. С позиций философских категорий имеет место закон отрицания отрицания, который реализуется в колебательном процессе. При отсутствии биологических ритмов многочисленные воздействия на нее способствовали бы разрушению биологической системы.

Разнообразие и устойчивость биосистем

Помимо биологических ритмов, важнейшим свойством любой биосистемы является биологическое разнообразие. В наиболее общем виде под биоразнообразием подразумевается число и соотношение элементов на надорганизменных уровнях организации [9]. Оценка разнообразия сообщества в этом смысле полярна количественным показателям. Число особей — это показатель количества, число видов — показатель качества, т.е. разнообразия. Термином «биоразнообразие» обычно

оценивают общее число видов и изменчивость живых организмов, и в этом понимании он достаточно близок такому понятию, как «жизнь на Земле».

Даже из столь краткого обоснования становится очевидным, что биоразнообразие неразрывно связано с таким понятием, как сложность: с ростом разнообразия системы растет и ее сложность, увеличивая тем самым устойчивость и стабильность как отдельных биологических систем, так и соответственно биосферы в целом, и в этом понимании она относится к фундаментальным свойствам природы [10, 11]. Все это в полной мере относится и к устойчивости паразитарных систем в зависимости от их сложности, к показателям которой следует отнести их гибкость, гетерогенность популяции паразита и хозяина, резервацию и полигостальность паразита [3].

Устойчивость паразитарных систем определяет прежде всего их иерархическая организация — чем выше уровень, тем устойчивее система. И вот простейшее этому объяснение. Легко ликвидировать элементарную ячейку паразитарной системы, т.е. отдельное заболевание (лечение организма), а вот заболеваемость в очаге, регионе или в глобальном масштабе (надорганизменный уровень) ликвидировать несравненно труднее или даже невозможно.

Наиболее наглядно биологическое разнообразие проявляется на высокой степени интеграции живого — от структурированной популяции и биоценоза до биома, который можно охарактеризовать как совокупность экосистем одной природно-климатической зоны. Для паразитарной системы (паразит–хозяин), тем более в ее простейшем выражении (двучленная простая замкнутая система), не приходится говорить о высоком уровне биоразнообразия. Однако в этом случае для сохранения устойчивости сообщества видовое разнообразие заменяется внутривидовым, т.е. захватом отдельным видом широкого спектра экологических ниш. Такой приспособительный механизм получил название «супердоминантность», для которого необходимы высокая пластичность и изменчивость [9]. И здесь следует отметить, что мир микроорганизмов обладает высокими адаптационными способностями и по этим показателям стоит вне конкуренции среди других многочисленных биологических систем.

Для решения проблемы оценки устойчивости биологических систем важнейший вопрос — выделение (обоснование) наиболее уязвимого периода в их внутригодовом или многолетнем развитии.

Как уже отмечалось, важнейшим атрибутом биологических систем является разнообразие, которое в ходе синусоидальных колебаний этих систем уменьшается или увеличивается с фазой популяционного цикла. Положение о том, что минимальное разнообразие будет соответствовать наименьшей устойчивости биологических систем, обосновал И.Г. Емельянов [12]. Это положение сводится к тому, что любая биологическая система разного уровня интеграции может существовать при условии определенного (минимального) разнообразия своих компонентов. Ниже минимального уровня находится критический, достижение которого под влиянием экзогенных факторов, направленных на уменьшение разнообразия, может привести к разрушению биосистемы. Однако в этом случае в действие вступают ее защитные механизмы, называемые обычно саморегуляцией, которые препятствуют достижению критического уровня.

Таким образом, можно полагать (и это принципиально), что любая биологическая система наиболее уязвима в момент максимального спада биологического ритма (батифаза синусоидального ритма). Понятно, что такие синусоидальные ритмы наиболее ярко представлены (в виде цикличности и сезонности) в ЭП, развивающемся на основе паразитарной системы. При этом необходимо отметить, что, как следует из теории саморегуляции паразитарных систем, стадия резервации патогенных микроорганизмов приходится на межсезонный (внутригодовой) или межэпидемический периоды проявления ЭП, т.е. на минимальную фазу синусоидального цикла. И именно этот жизненный цикл (резервации) неблагоприятен для жизнедеятельности микроорганизмов и, следовательно, даже с этих позиций является наиболее уязвимым местом в популяционных циклах паразитов.

Внутригодовая минимальная заболеваемость — наиболее уязвимый период в развитии эпидемического процесса

Обоснование наиболее уязвимого внутригодового периода ЭП было осуществлено на примере дизентерии [6, 13–16] с учетом ее основных видов — дизентерии Зонне и дизентерии Флекснера. Анализ эпидемиологических показателей проводился по отдельным внутригодовым эпидемическим этапам, а именно сезонному, предсезонному и межсезонному периодам. Эпидемиологические и микробиологические обобщения многолетних исследований позволили сформулировать три кратких положения, которые расширяют наше понимание критического периода в развитии ЭП:

- 1) в минимальный период заболеваемости, соответствующий фазе резервации паразита, формируются предпосылки сезонного ее подъема;
- 2) в предсезонный период активизируется механизм передачи природно-климатическими факторами;
- 3) сезонный подъем заболеваемости — всего лишь следствие реализованных закономерностей предшествующих эпидемических периодов года.

Резюмируя приведенные обобщения, отметим, что в минимальный период заболеваемости (межсезонный) формируются предпосылки годовой (сезонной) заболеваемости дизентерией. Исходя из этого допущения можно предположить, что этот период будет являться наиболее эффективным временем для проведения профилактических мероприятий.

Для проверки выдвинутого положения в пяти городах Восточной Сибири был проведен эпидемиологический эксперимент, в котором интенсификация специфических профилактических мероприятий при дизентерии пришлась на период с минимальной интенсивностью внутригодовой заболеваемости. Этот период составлял два месяца, связанных друг с другом (сопредельные месяцы), и выбирался для каждого города отдельно.

Профилактическое воздействие в этот выбранный период осуществлялось с использованием поливалентного дизентерийного бактериофага по стандартной схеме (3 раза в неделю по 1 дозе на прием детям до 3 лет и 2 дозы — детям старше 3 лет и взрослым). Само мероприятие было проведено в основных возрастных группах риска этого инфекционного заболевания («организованные» дети — посещающие ясли и детские сады), а также среди взрослых (обслуживающий персонал).

По своей сути представленный эпидемиологический эксперимент, направленный на оценку эффективности средств профилактики заболеваемости, относится к когортным проспективным исследованиям. Это связано с тем, что анализ заболеваемости проводился не только за предшествующий эксперименту период, но и прежде всего в момент его проведения.

По терминологии ВОЗ подобного рода исследования относятся к полевым, а по отечественной — к неконтролируемым эпидемиологическим. Такое определение (неконтролируемый эксперимент) связано с тем, что сравниваемые группы населения (контроль) подбираются не заблаговременно, а в процессе самого исследования, которое проводится органами здравоохранения. При этом описываемый сравнительный анализ заболеваемости включал два контроля. Первый связан с оценкой эффективности противоэпидемических мероприятий при одномоментном сравнении «организованных» (основная группа наблюдения) и «неорганизованных» (группа сравнения) групп детского населения. Второй контроль основан на сопоставлении эпидемиологических переменных в годы проведения искусственного вмешательства в развитие заболеваемости в группе «организованного» детского населения (основная группа) по сравнению с детьми этой же возрастной группы, посещающих детские дошкольные учреждения, за предыдущие годы (группа сравнения). Подобный вид контроля можно условно обозначить как автоконтроль.

Эффективность предложенных мер по предупреждению заболеваемости обосновывается тем, что при циклическом ее росте происходят благоприятные изменения в основных группах риска со значимым снижением заболеваемости по сравнению со сравниваемыми (контрольными) группами детского населения, так и относительно расчетных показателей для совокупного населения. На фазе циклического снижения заболеваемости принятые профилактические меры способствуют ее значимому снижению в целом для всего населения с наиболее интенсивным ее понижением в сезонный период.

Полученные в результате эпидемиологического эксперимента материалы свидетельствуют о правомерности выбора минимального периода внутригодовой заболеваемости в качестве наиболее «слабого звена» ЭП. Однако тут же возникает следующий вопрос: распространяются ли полученные закономерности на другие виды инфекционной патологии или же они ограничены только дизентерией?

Ответ на это вопрос был получен в результате оценки влияния техногенного загрязнения окружающей среды на проявления ЭП 10 наиболее распространенных нозологических форм или групп инфекционной патологии с различными механизмами передачи и с наличием выраженной сезонности (синусоидальный ритм во внутригодовой динамике). Эти сравнительные эпидемиологические исследования были проведены в двух практически идентичных районах крупного промышленного города Восточной Сибири, которые отличались друг от друга лишь уровнем техногенного загрязнения атмосферного воздуха [6, 14–16].

Проведенные нами исследования выявили выраженные высокодостоверные различия ($p = 0,01$), которые пришлось на уровень минимальной интенсивности ЭП (два сопряженных месяца каждого года, суммированных за многолетний период). В этот период в районе города с более неблагоприятными экологическими условиями имело место однонаправленное увеличение заболеваемости для всех взятых в разработку форм инфекционной

патологии. Различия в уровнях заболеваемости в другие периоды года (предсезонный и сезонный) были выявлены лишь на уровне тенденций или не были обнаружены вовсе.

Ведущая роль периода минимальной инфекционной заболеваемости в формировании ее годового уровня показана также и другими авторами, которые без теоретических обоснований полученных данных показали, что при краткосрочном прогнозировании показателей заболеваемости вирусным гепатитом А [17], отдельных этиологических видов дизентерии [18, 19], а также всего комплекса острых респираторных вирусных инфекций [20] следует для расчета применять месяцы именно минимальной заболеваемости (межсезонный период). Другими словами, этот уровень (период) напрямую связан с годовыми показателями заболеваемости и определяет ее будущие рост или снижение. Следовательно, при незначительном повышении (понижении) заболеваемости в межсезонный период имеет место ее выраженный подъем (или соответственно снижение) как в сезонный период, так и в целом за год.

Основываясь на приведенном материале, можно утверждать, что минимальный период внутригодовой инфекционной заболеваемости является наиболее уязвимой частью ЭП, на которую и необходимо направлять основной упор профилактических мероприятий. Полагаем, что при кратковременном совпадении двух минимальных фаз ЭП (внутригодовой и многолетней) превентивные воздействия могут приводить к более выраженным эффектам как по интенсивности, так и по продолжительности. Понятно, что такой подход не исключает планомерного и постоянного наблюдения за развитием инфекционной заболеваемости в течение всего периода ее развития (эпидемиологический надзор) с проведением соответствующих комплексов профилактических мероприятий (эпидемиологический контроль).

Завершая описание нового подхода в регуляции ЭП, основанного на механизмах его циклического проявления и вскрытого в теории саморегуляции паразитарных систем, следует отметить, что любой метод не может быть универсальным для каждой инфекционной патологии. Учитывая, что предложенные меры по управлению инфекционной заболеваемостью основаны на теории саморегуляции, следует указать на имеющиеся для нее ограничения, которые нашли свое отражение в виде следующих положений.

«Основные постулаты теории убеждают в ее применимости к инфекциям, отвечающим двум условиям:

- 1) механизм передачи возбудителей должен обеспечивать постоянное массовое распространение возбудителя;
- 2) необходимо формирование иммунитета, способного регулировать взаимодействие популяций паразита и хозяина» [3].

Заключение

В настоящее время сформулировано понятие «глобализация и эпидемический процесс» [21], что принесло человечеству многочисленные проблемы, связанные со здоровьем людей [22, 23]. К таким негативным проявлениям в инфектологии за последние десятилетия следует отнести ежегодное появление новых заболеваний и возвращение давно забытых старых, отмечается ускорение темпов эволюции инфекционных. Имеют место существенные изменения эпидемиологических и клинических проявлений у многих инфекционных болезней, в том

числе наступившая эпидемия хронических заболеваний. Стремительно нарастает устойчивость микроорганизмов к используемым лекарственным препаратам и дезинфектантам, что по прогнозам экспертов может в ближайшие десятилетия способствовать увеличению показателей смертности от инфекций, возбудители которых резистентны к антимикробным препаратам. В последние годы отмечается выраженный рост сочетанной инфекционной патологии, который также следует отнести к одной из тенденций эволюции инфекционной патологии и создает неизбежные сложности в профилактике, диагностике и лечении таких больных [24]. Однако если этот вопрос достаточно подробно освещен в клинических исследованиях, то в эпидемиологических изысканиях (изучающих взаимодействие различных ЭП) решение этой проблемы лишь в начале пути [25]. В настоящее время активно формируется новый экологический фактор риска, способствующий эволюции ЭП, а именно техногенное загрязнение окружающей среды, являющееся проявлением научно-технического прогресса, тесно связанного с процессами глобализации [15, 16, 26]. Понятно, что приведенные негативные проявления в эволюции эпидемического и инфекционного процессов не ограничиваются представленными проблемами.

Таким образом, если раньше ЭП массовых инфекционных заболеваний регулировался в основном состоянием коллективного иммунитета, то сейчас, в эпоху глобализации, эта социально-биологическая система во многом находится под «успешным» воздействием других, к сожалению, не менее значимых агрессивных факторов риска, чаще всего антропогенного характера. Исходя из вышеизложенного становится очевидным необходимость в разработке мер профилактики инфекционной патологии с учетом современного этапа эволюции ЭП. В этой связи следует отметить, что многие существующие на сегодняшний день в системе эпидемиологического надзора разработанные профилактические (противоэпидемические) мероприятия имеют в основном относительно узкую, специфическую направленность и при этом достаточно ограниченные рамки охвата нозологических форм (иммунопрофилактика при инфекциях дыхательных путей, санитарно-гигиенические мероприятия при кишечных инфекциях и т.д.), клинко-эпидемиологические проявления которых могут изменяться в ходе эволюции ЭП. Следовательно, необходима разработка превентивных мероприятий с широким охватом различных групп инфекционной патологии с учетом экологических закономерностей развития ЭП. Можно полагать, что использование превентивных мер будет наиболее эффективным (с более выраженными эффектами как по интенсивности, так и по продолжительности) при их воздействии в кратковременный период совпадения двух минимальных фаз ЭП (внутригодовой и многолетней).

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена и подготовлена к печати в рамках гос. бюджетной темы «Исследование особенностей эпидемического распространения устойчивости к антимикробным препаратам среди возбудителей антропонозов в Северной Азии», рег. № АААА-А18-118051190033-0.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ёлкин И.И. *Эпидемиология*: учебник для медицинских институтов. — М.: Медицина, 1979. — 424 с. [Elkin II. *Epidemiologiya: uchebnik dlya medicinskih institutov*. Moscow: Medicina; 1979. 424 p. (In Russ.)]
2. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. *Эпидемиология*: учебник. — М.: Медицина, 1989. — 416 с. [Belyakov VD, Yafaev RH. *Epidemiologiya: uchebnik*. Moscow: Medicina; 1989. 416 p. (In Russ.)]
3. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. *Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней*: в 2 т. — М.: МИА, 2019. — 1648 с. [Briko NI, Onishchenko GG, Pokrovskij VI. *Rukovodstvo po epidemiologii infekcionnyh boleznej*: v 2 t. Moscow: MIA; 2019. 1648 p. (In Russ.)]
4. Симонова Е.Г. Теоретические и методологические аспекты управления: старые проблемы и новые горизонты отечественной эпидемиологии // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2013. — № 1. — С. 4–8. [Simonova EG. Theoretical and methodological aspects of management: old problems and new horizons of domestic epidemiology. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2013;1:4–8. (In Russ.)]
5. Симонова Е.Г. Современный этап развития эпидемиологического надзора и перспективы его совершенствования // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2017. — № 4. — С. 4–8. [Simonova EG. Current stage of epidemiological surveillance development and prospects for its improvement. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2017;4:4–8. (In Russ.)]
6. Савилов Е.Д. *Общая эпидемиология: курс лекций*. — М.: МИА, 2020. — 432 с. [Savilov ED. *Obshchaya epidemiologiya: kurs lekcij*. Moscow: MIA; 2020. 432 p. (In Russ.)]
7. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. *Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические исследования)*. — Л.: Медицина, 1987. — 240 с. [Belyakov VD, Golubev DB, Kaminskij GD, Tec VV. *Samoreguljaciya parazitarnyh sistem (molekulyarno-geneticheskie issledovaniya)*. Leningrad: Medicina; 1987. 240 p. (In Russ.)]
8. Катинас Г.С., Яковлев В.А. Организация биоритмологических исследований // *Хронобиология и хрономедицина*. — М.: Медицина, 1989. — С. 45–51. [Katinas GS, Yakovlev VA. Organization bioritmological researches. *Hronobiologiya i hronomedicina*. Moscow: Medicina; 1989. P. 45–51. (In Russ.)]
9. Чернов Ю.И. Биологическое разнообразие: сущность и проблемы // *Успехи современной биологии*. — 1991. — Т. 111. — № 4. — С. 490–507. [Chernov YuI. Biodiversity: Essence and Problems. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 1991; 111(4): 490–507. (In Russ.)]
10. Гуламов М.И. Размышления о природе разнообразия // *Химия и биология: электронный научный журнал*. — 2016. — № 4. [Gulamov MI. Thinking about the nature of diversity. *Himiya i biologiya: elektronnyj nauchnyj zhurnal*. 2016;4. (In Russ.)] Available from: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/3024> (accessed: 14.03.2020).
11. Гуламов М.И. О параметре сложности разнообразия // *Химия и биология: электронный научный журнал*. — 2017. — № 2. [Gulamov MI. About diversity complexity parameter. *Himiya i biologiya: elektronnyj nauchnyj zhurnal*. 2017;2. (In Russ.)] Available from: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/4247> (accessed: 14.03.2020).
12. Емельянов И.Г. Разнообразие и устойчивость биосистем // *Успехи современной биологии*. — 1994. — Т. 114. — № 3. — С. 304–318. [Emel'yanov IG. Diversity and sustainability of biosystems. *Uspekhi sovremennoj biologii*. 1994;114(3):304–318. (In Russ.)]
13. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Мамонтова Л.М., Володин Ю.Ф. *Эпидемиологические особенности дизентерии в Восточной Сибири*. — Новосибирск: Наука, 1994. — 150 с. [Savilov ED, Astafev VA, Mamontova LM, Volodin YuF. *Epidemiologicheskie osobennosti dizenterii v Vostochnoj Sibiri*. Novosibirsk: Nauka; 1994. 150 p. (In Russ.)]
14. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Красовский Г.Н. *Инфекция и техногенное загрязнение: подходы к управлению эпидемическим процессом*. — Новосибирск: Наука, 1996. — 188 с. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Krasovskij GN. *Infekciya i tekhnogennoe zagryaznenie: podhody k upravleniyu epidemicheskim processom*. Novosibirsk: Nauka; 1996. 188 p. (In Russ.)]
15. Савилов Е.Д., Ильина С.В. *Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды: клинико-эпидемиологические исследования*. — Новосибирск: Наука, 2010. — 247 с. [Savilov ED, Il'ina SV. *Infekcionnaya patologiya v usloviyah tekhnogenogo zagryazneniya okruzhayushchej sredy: kliniko-epidemiologicheskie issledovaniya*. Novosibirsk: Nauka; 2010. 247 p. (In Russ.)]
16. Савилов Е.Д. Эволюция эпидемического процесса в современных условиях // *Вестник РАМН*. — 2011. — № 3. — С. 14–18. [Savilov ED. The evolution of the epidemic process in today 's environment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;3:14–18. (In Russ.)]
17. Алейник М.Д., Стриковская И.Х., Трифонов В.А. *Прогнозирование заболеваемости вирусным гепатитом: Методические рекомендации*. — Горький, 1984. — 16 с. [Alejnik MD, Strikovskaya IH, Trifonov VA. *Prediction of viral hepatitis incidence: Methodological recommendations*. Gorky; 1984. 16 p. (In Russ.)]
18. Власов В.П., Замотин Б.А., Бурых В.М. Метод краткосрочного прогнозирования годовых показателей заболеваемости дизентерией вида Зонне // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 1983. — № 3. — С. 53–56. [Vlasov VP, Zamotin BA, Buryh VM. Method of short-term prediction of annual incidence of Zonne dysentery. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1983;3:53–56. (In Russ.)]
19. *Краткосрочное прогнозирование годовых показателей заболеваемости дизентерией Флекснера: методические рекомендации*. — Новосибирск, 1984. [Short-term prediction of annual incidence of Flexner dysentery: Methodological recommendations. Novosibirsk; 1984. (In Russ.)]
20. Дрынов И.Д., Малышев Н.А., Филатов Н.Н. Современный анализ и прогнозирование распространения острых респираторных вирусных инфекций // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 1996. — № 3. — С. 100–102. [Drynov ID, Malyshev NA, Filatov NN. Modern analysis and prediction of acute respiratory viral infections. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1996;3:100–102. (In Russ.)]
21. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2010. — № 4. — С. 4–10. [Briko NI, Pokrovskij VI. Globalization and the epidemic process. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2010;4:4–10. (In Russ.)]
22. Брико Н.И. Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17. — № 5. — С. 5–16. [Briko NI. Theoretical generalizations in epidemiology: from history to modernity. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2018;17(5):5–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16>
23. Брико Н.И. Теоретические обобщения в современной отечественной эпидемиологии // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2018. — № 3. — С. 4–10. [Briko NI. Theoretical generalizations in modern domestic epidemiology. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2018;3:4–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2018.3.4-10>

24. Шкарин В.В., Благонравова А.С. *Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций*. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2017. — 396 с. [Shkarin VV, Blagonravova AS. *Epidemiologicheskie osobennosti sochetannyh infekcij*. N. Novgorod: Izdatel'stvo NGMA; 2017. 396 p. (In Russ.)]
25. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии — новый тренд в исследованиях общественного здоровья // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2016. — № 4. — С. 66–75. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. Comorbidity in epidemiology is a new trend in public health research. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016;4:66–75. (In Russ.)]
26. Савилов Е.Д., Анганова Е.В., Ильина С.В., Степаненко Л.А. Техногенное загрязнение окружающей среды и здоровье населения: анализ ситуации и прогноз // *Гигиена и санитария*. — 2016. — № 6. — С. 507–512. [Savilov ED, Anganova EV, Il'ina SV, Stepanenko LA. Man-made environmental pollution and public health: situation analysis and forecasting. *Gigiena i sanitariya*. 2016;6:507–512. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-6-507-512>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Савилов Евгений Дмитриевич, д.м.н., профессор [Evgeniy D. Savilov, MD, PhD, Professor];
адрес: 664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 3 [**address:** 3 Karl Marks str., 664003, Irkutsk, Russia];
e-mail: savilov47@gmail.com, **SPIN-код:** 1057-7837, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Н.И. Брико, В.А. Коршунов, К.С. Ломоносов

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

Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы

Обоснование. Пневмококковая инфекция (ПИ) является распространенной причиной заболеваемости и смертности взрослых и детей во всем мире. Тяжесть вызываемых *St. pneumoniae* заболеваний определяет их высокую социально-экономическую значимость. **Цель** — оценить бремя ПИ и охват вакцинацией в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Материалом для проведения исследования послужили данные, содержащиеся в формах федерального статистического наблюдения. Полученная информация была проанализирована с применением методов описательной статистики. **Результаты.** Среднемолодежная (2011–2019 гг.) заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в РФ составляет 491,7 на 100 тыс. населения (от 359,8 на 100 тыс. среди взрослых трудоспособного возраста до 1505,4 на 100 тыс. среди детей 1–2 лет). Наблюдается тенденция к росту заболеваемости, наиболее выраженная среди детей школьного возраста (7–17 лет). Среди пневмоний с установленной этиологией (29,2% от всех пневмоний) преобладают бактериальные (94%; заболеваемость 142,5 на 100 тыс.), из которых 8,4% являются пневмококковыми (12,6 на 100 тыс.). На пневмонии приходится более половины всех смертей от болезней органов дыхания среди детей до 5 лет (57%; смертность 3,7 на 100 тыс.) и 34% среди пожилых лиц. Уровень смертности от пневмоний имеет тенденцию к снижению. В 2018 г. зарегистрировано 25,5 тыс. случаев смерти от пневмоний (17,5 на 100 тыс.). Наиболее высокий уровень смертности отмечается среди детей до года (14,0 на 100 тыс.) и лиц старше трудоспособного возраста (41,2 на 100 тыс.). Наблюдается умеренно выраженная тенденция к снижению ($T = -2,4\%$) заболеваемости острым средним отитом. Несмотря на это, он остается распространенным заболеванием среди детей до 14 лет (670 тыс. случаев в 2018 г.; 2612,6 на 100 тыс.). Заболеваемость бактериальным менингитом составляет 1,4 на 100 тыс. Ежегодно регистрируется 2–3 тыс. случаев, 43–52% из них среди детей (3,04 на 100 тыс.; максимально — среди детей до года — 13,2 на 100 тыс.). Масштабы вакцинопрофилактики ПИ ежегодно увеличиваются, однако доля детей, получивших законченный курс вакцинации, остается недостаточной (64,6% в 2019 г.). Охват среди взрослого населения составил 2,3% (3,8% среди лиц старше 60 лет). Основными контингентами привитых среди взрослых являются призывники (охват 67,4%) и лица с хроническими заболеваниями легких (охват 15,1%). **Заключение.** Социально-экономическое и эпидемиологическое бремя заболеваний, ассоциированных с ПИ в России, остается высоким. Точная оценка показателей заболеваемости и смертности от вызванных *St. pneumoniae* заболеваний затруднена ввиду недостаточного уровня их этиологической расшифровки. Требуется дальнейшее усиление усилий по достижению и поддержанию высокого уровня коллективного иммунитета против ПИ с помощью вакцинопрофилактики, в особенности сегодня, на фоне пандемии коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, пневмония, заболеваемость, Россия, вакцинация

Для цитирования: Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. Вестник РАМН. 2021;76(1):28–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1404>

Обоснование

Пневмококковые инфекции (ПИ) имеют высокую эпидемиологическую и социально-экономическую значимость как в России, так и в мире [1, 2], являясь причиной целого ряда заболеваний, как инвазивных (менингит, сепсис, пневмония), так и более легких, но шире распространенных (синусит и отит среднего уха и пр.) [3]. Особую актуальность пневмококковые заболевания приобретают в условиях распространения в мире новой коронавирусной инфекции. Так, показано, что большинство пациентов с COVID-19 (в особенности тяжелого течения) имеют коинфекцию, наиболее часто встречающимся возбудителем которой является пневмококк [4].

Streptococcus pneumoniae, выделенный Пастером в 1881 г., представляет собой грамположительный диплококк, относящийся к группе условно патогенных факультативных анаэробов, являющийся естественным обитателем органов дыхания человека и локализующийся преимущественно в носовой полости и глотке. Особенностью возбудителя является наличие полисахаридной капсулы, на основании строения которой выделяют более 90 серотипов, отличающихся друг от друга по основным свойствам (способности к колонизации и развитию инвазивных форм, уровню антибиотикорезистентности, поражаемым контингентам и пр.) [3].

В основе патогенеза ПИ лежит колонизация носоглотки. По данным различных исследований, наиболее часто это отмечается среди детей младшего возраста (в особенности среди часто болеющих) и в организованных коллективах взрослых и детей [5–8].

St. pneumoniae обладает способностью проникать в стерильные в норме органы и ткани, вызывая инвазивные формы пневмококковой инфекции (ИПИ), отличающиеся высокой тяжестью и летальностью. К ИПИ относят менингит, сепсис, эндокардит, пневмонию с бактериемией и ряд других более редких заболеваний. Выделяют также неинвазивные (мукозальные) клинические формы, к которым относятся острый средний отит, часть пневмоний, конъюнктивит, синусит и пр. Наиболее частой клинической формой ПИ среди взрослого населения является внебольничная пневмония (ВП), неинвазивная и, реже, инвазивная (с бактериемией), среди детей — острый средний отит и пневмония. Максимальная частота ИПИ регистрируется у детей младшего возраста и пожилых лиц [3].

Социально-экономическое бремя ПИ в мире остается значимым по сегодняшний день, затрагивая в первую очередь население развивающихся стран. Количеству смертельных исходов, вызванных инфекциями нижних дыхательных путей, в 2016 г. оценивается в 2,37 млн случаев, из них 652,5 тыс. — среди детей до 5-летнего возраста и 1,1 млн — среди лиц старше 70 лет [9]. По оценкам,

в период с 2000 по 2015 г. количество случаев тяжелой ПИ составило 3,7 млн, а число смертей детей от пневмонии и менингита пневмококковой этиологии достигло 294 тыс. При этом приблизительно половина всех случаев произошла в четырех странах Африки и Азии [10].

Однако и в развитых странах мира до внедрения вакцинации наблюдались высокие уровни заболеваемости и смертности от пневмоний и ИПИ. Так, до внедрения конъюгированной пневмококковой вакцины уровень заболеваемости детей в неонатальный период составлял 36,0 на 100 тыс. детей, рожденных живыми. Более высокий уровень отмечался в более развитых странах (41,1 на 100 тыс. населения) по сравнению с менее развитыми (16,0 на 100 тыс.) [11]. Полученные различия объясняются характерными для развивающихся стран проблемами в диагностике и системе эпидемиологического надзора и, как следствие, низким качеством собранных данных [12].

В странах, внедривших вакцинацию и достигших высокого уровня охвата на протяжении длительного периода, наблюдается снижение заболеваемости ПИ, в том числе инвазивными, уменьшение циркуляции и значимости вакцинных серотипов пневмококка [10]. Кроме того, отмечается популяционный эффект от вакцинации детей конъюгированными вакцинами, проявляющийся в снижении заболеваемости среди других возрастных групп, прежде всего пожилых [13].

По данным системы наблюдения в США, в период с 1998 по 2016 г. заболеваемость ИПИ среди детей до 5 лет снизилась с 95 на 100 тыс. населения в 1998 г. до 9 на 100 тыс. в 2016-м, среди взрослых старше 65 лет и иммунокомпрометированных пациентов — с 61 до 24 случаев на 100 тыс. В этот же временной период заболеваемость ИПИ, вызванными серотипами, входящими в состав ПКВ13, уменьшилась с 88 до 2 случаев на 100 тыс. населения среди детей до 5 лет и с 45 до 6 на 100 тыс. среди взрослых старше 65 лет и иммунокомпрометированных

лиц [14]. Заболеваемость ВП среди взрослых в Европе составляет от 68 до 7000 на 100 тыс. населения среди различных стран. Частота госпитализаций также существенно варьирует — от 16 до 3581 на 100 тыс. населения. Большинство случаев пневмококковой пневмонии (30–78%) было связано с серотипами, включенными в состав ПКВ13. Однако после начала программы вакцинации детей наблюдается снижение заболеваемости пневмококковыми пневмониями, связанными с ПКВ13-серотипами, среди взрослых [15].

В Российской Федерации заболеваемость отдельными формами ПИ являлась предметом большого числа исследований, однако комплексной оценки бремени ПИ не проводилось.

В связи с этим **цель данной работы** — оценить бремя ПИ в Российской Федерации по имеющимся данным федерального статистического наблюдения.

Материалы и методы

Материалом для проведения исследования послужили данные, содержащиеся в формах федерального статистического наблюдения (табл. 1). Глубина периода наблюдения определялась доступностью имеющейся информации. Полученные данные были проанализированы с применением методов описательной статистики. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ с определением групп и территорий риска. Рассчитаны среднестатистические показатели, линии тренда, скорости и темпы их прироста. Обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета программ Microsoft Office 2016. Ввиду отсутствия медицинского вмешательства и иного непосредственного контакта с пациентами экспертиза этического комитета не требовалась.

N.I. Briko, V.A. Korshunov, K.S. Lomonosov

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

Pneumococcal Infection in Russia: State of the Issue

Background. Pneumococcal disease is a common cause of morbidity and mortality in adults and children worldwide. The severity of *St. pneumoniae* diseases determines their high socio-economic significance. **Aims** — estimate the burden of pneumococcal infection and vaccination coverage in the Russian Federation. **Methods.** The data was obtained from federal statistical surveillance system. The information obtained was analyzed using descriptive statistics methods. **Results.** The annual incidence of community-acquired pneumonia in Russia was 491.7/100 000 in 2011–2019. It ranges from 359.8/100 000 among adults of working age to 1505.4/100 000 among children 1–2 years old. The upward trend of incidence is observed throughout the period, most expressive among school-age children (7–17 years old). Total 29.2% of all pneumonia have an identified etiology. 94% of pneumonia with known etiology are bacterial (incidence 142.5/100 000). 8.4% among them are pneumococcal (12.6/100 000). Pneumonia accounts for more than half of all deaths from respiratory diseases among children under five years (57%, mortality 3.7/100 000) and 34% among elderly. The death rate from pneumonia in 2009–2018 tends to decrease. In 2018, 25.5 thousand deaths from pneumonia were registered (17.5/100 000). The highest mortality rate is observed among children under one year old (14.0/100 000) and elderly (41.2/100 000). There is a downward trend (annual decline 2.4%) in incidence of acute otitis media among the entire population. The highest level is in children under 14. The incidence was 2612.6/100 000 in 2018, 670 thousand cases was observed. The incidence of bacterial meningitis is 1.4/100 000. Every year 2–3 thousand cases are registered, 43–52% of which are among children (3.04/100 000, maximally in children under one year old, 13.2/100 000). The level of vaccination against pneumococcal infection is increasing annually, but the proportion of children who have received a completed course of vaccination remains insufficient (64.6% in 2019). Coverage among the adult population was 2.3% (3.8% among those over 60). The main contingents of vaccinated adults are conscripts (coverage 67.4%) and people with chronic lung diseases (coverage 15.1%). **Conclusions.** The socio-economic and epidemiological burden of diseases associated with pneumococcal infection in Russia remains high. Accurate assessment of morbidity and mortality rates caused by *St. pneumoniae* diseases is not possible due to the insufficient level of their etiological identification. Further efforts are required to achieve a high level of herd immunity against pneumococcal infection through vaccine prevention, especially today, during COVID-19 pandemic.

Keywords: Pneumococcal infections, pneumonia, incidence, Russia, vaccination

For citation: Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal Infection in Russia: State of the Issue. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):28–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1404>

Таблица 1. Источник информации (формы федерального статистического наблюдения, статистические сборники) и перечень сведений, включенных в анализ

Показатель	Источник и период наблюдения
Заболееваемость и смертность от внебольничной пневмонии, в том числе бактериальной и пневмококковой этиологии	Форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (2011–2019 гг.)
Заболееваемость пневмонией лиц старше трудоспособного возраста. Заболееваемость острым средним отитом	Статистические сборники ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России «Заболееваемость населения» (2009–2018 гг.)
Смертность от пневмоний. Смертность от болезней органов дыхания	Статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России «Медико-демографические показатели Российской Федерации» (2008–2018 гг.)
Численность пациентов с бактериальным менингитом, сепсисом, острым и подострым эндокардитом, острым отитом, пневмонией, получивших медицинскую помощь в стационарных условиях; умерших; продолжительность госпитализации	Форма № 14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» (2009–2016 гг.)
Число дней и количество случаев временной нетрудоспособности по причине пневмонии	Форма № 16 «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (2009–2016 гг.)
Численность и контингенты населения, получивших вакцинацию и ревакцинацию против пневмококковой инфекции	Форма № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (2016–2019 гг.)

Результаты и обсуждение

30

Заболееваемость внебольничной пневмонией

Бремя ПИ в значительной степени определяется заболееваемостью и смертностью от ВП. ВП является наиболее частой клинической формой ПИ среди взрослых и второй по распространенности среди детей. При относительно невысоком удельном весе пневмоний в структуре заболееваемости органов дыхания (порядка 1,5%) в структуре смертности на них приходится 45,9%.

Всего в 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 761,9 тыс. случаев ВП, из них 291,4 тыс. (38,2%) — дети до 17 лет. Заболееваемость составила 518,9 на 100 тыс. населения, при этом среди детей она была выше, чем среди взрослых (968,1 на 100 тыс. и 403,1 на 100 тыс. населения соответственно; $p < 0,001$). По среднемуголет-

ним данным, наиболее высокие уровни заболееваемости зарегистрированы среди детей в возрасте 1–2 лет, второе ранговое место занимают дети 1-го года жизни. В старших возрастных группах детского населения наблюдается более низкий уровень показателя. Среди взрослых наиболее высокая заболееваемость отмечается у лиц старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) — 520,3 на 100 тыс. населения, у лиц трудоспособного возраста — 359,8 на 100 тыс. ($p < 0,001$) (рис. 1).

Уровни заболееваемости ВП существенно различаются по федеральным округам России. Наиболее высокие показатели зафиксированы в Дальневосточном округе (528,4 на 100 тыс. по среднемуголетним данным), низкие — в Северо-Кавказском (рис. 2). Среди детского населения максимальная заболееваемость зарегистрирована в Дальневосточном, среди взрослого — в Уральском.

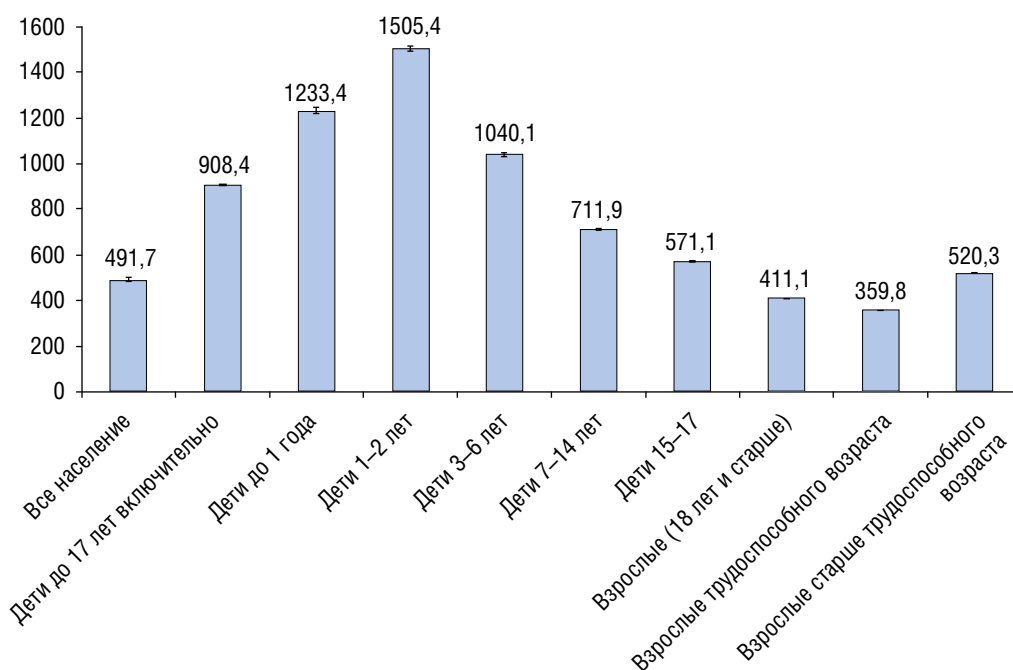


Рис. 1. Среднеуголетняя заболееваемость внебольничной пневмонией, 2011–2019 гг., РФ, на 100 тыс. населения

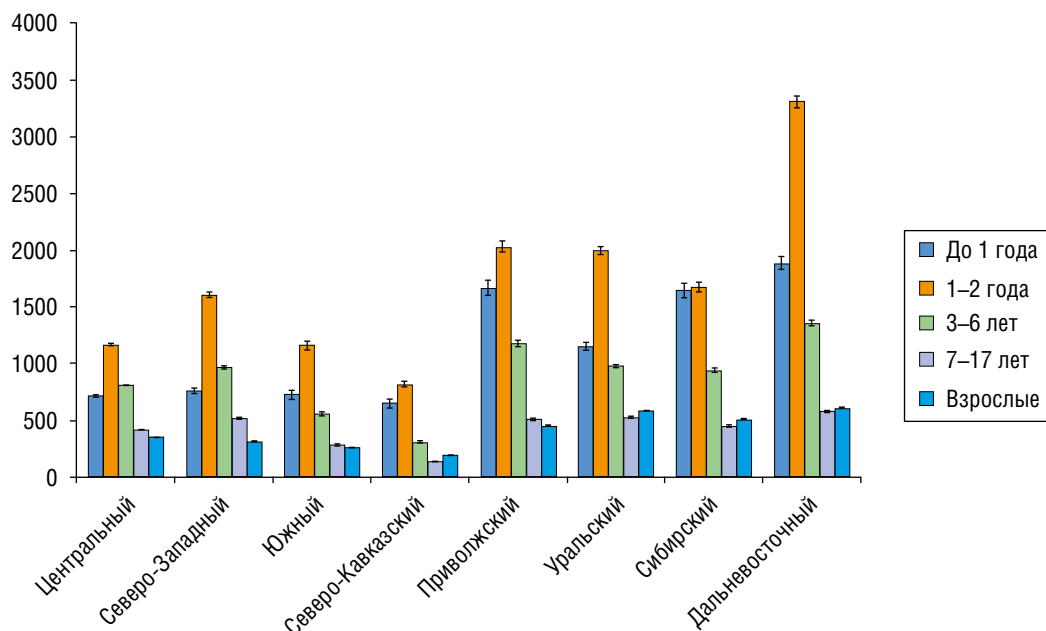


Рис. 2. Среднегодовалая заболеваемость внебольничной пневмонией, 2011–2019 гг., по федеральным округам РФ, на 100 тыс. населения

Заболеваемость по субъектам РФ имеет существенные различия: от 24,9 на 100 тыс. в Чеченской Республике до 891,0 на 100 тыс. в Кировской области (по среднегодовым данным за 2011–2019 гг.).

Заболеваемость ВП увеличивалась на протяжении всего периода наблюдения ($T = 5,7\%$) (рис. 3). Наиболее высокий темп прироста наблюдается среди детей школьного возраста (7–17 лет; $T = 10,7\%$), низкий — среди детей до 1 года и 1–2 лет ($T = 2,7$ и $T = 2,9\%$ соответственно). Рост заболеваемости, прежде всего среди детей школьного возраста, может быть обусловлен пневмониями вирусной, микоплазменной и хламидийной этиологии. Исследования, проведенные различными авторами, демонстрируют, что роль данных возбудителей высока: *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* часто выделяются при ВП у детей школьного возраста и взрослых, а вирусные возбудители — у детей до 4 лет [16–19]. Менее высокие тем-

пы прироста среди детей младшего возраста (до 2 лет) предположительно могут быть связаны с эффектом вакцинации против ПИ и снижением эпидемиологической значимости возбудителя в данной возрастной группе.

Внебольничные пневмонии в случае их среднетяжелого и тяжелого течения требуют лечения в стационарных условиях. Так, в 2016 г. по поводу пневмонии было госпитализировано 634 тыс. человек — 418 тыс. взрослых (из них 202 тыс. старше трудоспособного возраста) и 215 тыс. детей, в том числе 32 тыс. в возрасте до 1 года. На госпитализированных по причине пневмонии приходится четверть (25,7%) всех госпитализированных пациентов с болезнями органов дыхания (от 10,5% среди детей до 30% среди лиц старше трудоспособного возраста). В целом же болезни органов дыхания занимают порядка 6,8% в структуре причин госпитализации взрослого населения и 34,7% — госпитализации детского.

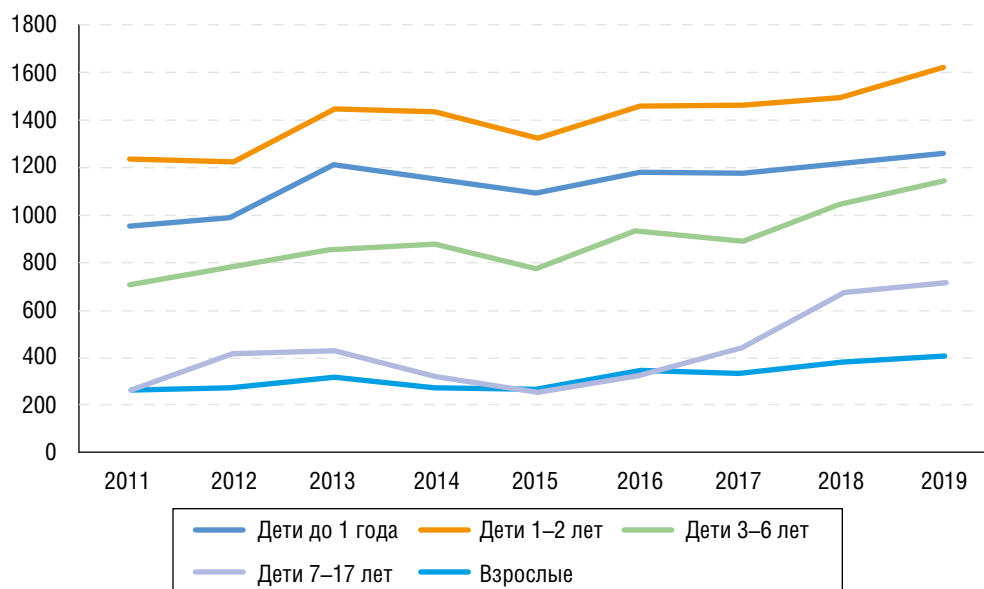


Рис. 3. Динамика заболеваемости внебольничной пневмонией, 2011–2019 гг., РФ, на 100 тыс. населения

Наиболее высокий показатель госпитализированных был среди детей до 1 года (1699,7 на 100 тыс. населения). Среди взрослых он составлял 355,4 на 100 тыс. (563,2 на 100 тыс. у лиц старше трудоспособного) и 752,7 на 100 тыс. среди детей. На протяжении всего периода наблюдения (с 2009 по 2016 г.) показатель числа госпитализированных оставался на примерно одинаковом уровне, без значительных колебаний.

ВП приводят к порядка 3 млн дней нетрудоспособности ежегодно (2,9 млн дней в 2018 г.). Таким образом, каждый случай пневмонии ассоциирован с 16,7 дня временной нетрудоспособности. На один эпизод пневмонии приходится 12 койко-дней, проведенных пациентом в стационаре (10,7 среди детей; 12,7 среди взрослых). Данные выборочных исследований (среди военнослужащих) при этом показывают, что длительность госпитализации пациентов с тяжелой ВП составляет 23 ± 5 дня, с нетяжелой ВП — 15 ± 2 дня [20]. Среди госпитализированных пациентов летальность при пневмониях составила 2,1% (2016 г.), выше — среди взрослых (3,1%), в особенности старше трудоспособного возраста (3,6%), чем среди детей (0,2%).

Внебольничные пневмонии бактериальной и пневмококковой этиологии

Пневмонии являются полиэтиологичным заболеванием. В рамках эпидемиологического надзора за ВП выделяют бактериальные пневмонии, в том числе пневмококковые, а с 2019 г. регистрации подлежат и вызываемые хламидиями, микоплазмами, а также вирусами.

По данным на 2019 г., 26,2% ВП имеют бактериальную этиологию; 2,1 — пневмококковую; 0,9% — вирусную. В остальных 70,8% случаев возбудитель не был установлен. Среднепоколенные уровни заболеваемости пневмоний установленной этиологии (бактериальной, пневмококковой, вирусной) существенно ниже заболеваемости пневмониями в целом (рис. 4).

Уровень этиологической расшифровки пневмоний в РФ ежегодно снижался. Так, в 2011 г. была установлена этиология 44,5% всех пневмоний, а в 2019 г. — лишь треть пневмоний имела установленную этиологию. Среди федеральных округов максимальная доля пневмоний

установленной этиологии (51%) зарегистрирована в Северо-Кавказском, минимальная (18%) — в Уральском. Уровень этиологической расшифровки был приблизительно равным во всех возрастных группах.

Причиной низкого уровня этиологической расшифровки пневмоний, в том числе установления ее пневмококковой этиологии, служит несколько факторов. Одним из них является то, что микробиологическое исследование у пациентов с пневмонией в амбулаторных условиях рутинно не рекомендуется вследствие его недостаточной информативности и отсутствия существенного влияния на тактику лечения и прогноз [21]. Исследование показано всем госпитализированным пациентам с ВП, однако на практике данная рекомендация выполняется не всегда. Так, в 2018 г. микробиологическое исследование в стационарах было проведено у 54,2% госпитализированных пациентов [22]. При этом данный уровень существенно варьировал как среди различных регионов страны (в некоторых не превышал 10%) [22], так и среди стационаров одного города (от 0 до 84%) [23].

Идентификация *St. pneumoniae* в качестве возбудителя представляет собой определенную сложность. Так, даже в «идеальных» условиях выборочных исследований этиологическая расшифровка ВП составляет, по данным разных авторов, от 30 до 50% у взрослых и от 40 до 80% у детей [19, 24]. Основным методом лабораторной диагностики ПИ является бактериологическое исследование материала пациента, которым в зависимости от формы инфекции может быть спинномозговая жидкость, кровь (при ИПИ), мокрота, жидкость из полости среднего уха и пр. Скорость получения результатов и чувствительность бактериологического метода сравнительно невысоки. Иммунохроматографический экспресс-тест, имеющий ряд как преимуществ, так и недостатков в сравнении с бактериологическим исследованием, применяется ограниченно [25]. Использование молекулярно-биологических методов (ПЦР) может увеличить чувствительность диагностики в несколько раз, но в рутинной практике они тоже пока не используются [26]. На точность диагностики влияет большое число факторов: качество отобранного материала, оснащение лаборатории и квалификация персонала, проводя-

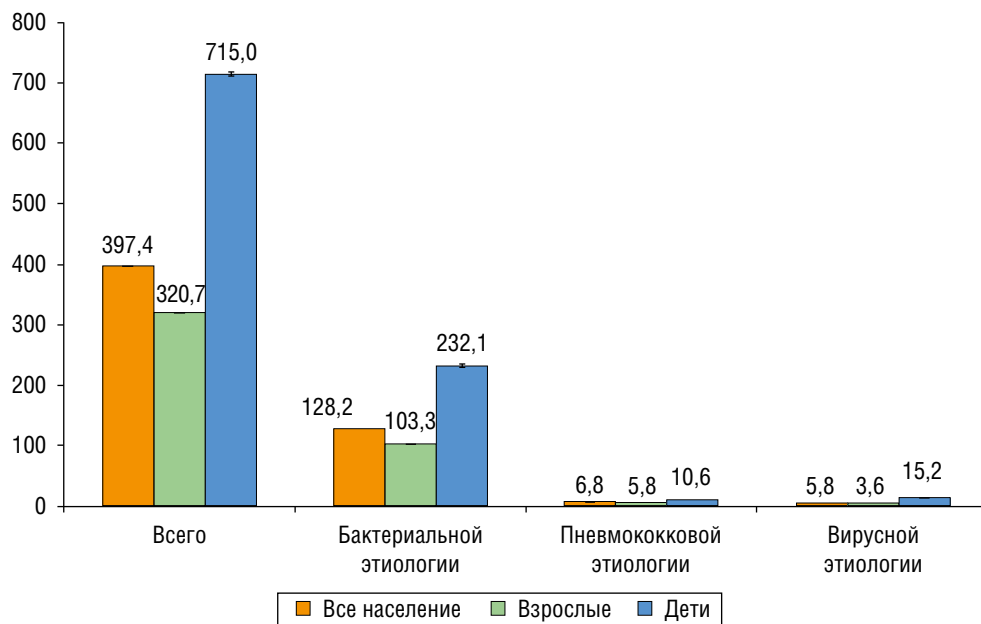


Рис. 4. Среднепоколенная заболеваемость внебольничной пневмонией различной этиологии, 2011–2019 гг., РФ, на 100 тыс. населения

шего исследование. Начатая антибактериальная терапия (назначение которой показано в как можно более ранние сроки всем пациентам с ВП) снижает вероятность выделения возбудителя.

Все перечисленные факторы существенно сказываются на информативности проводимого эпидемиологического надзора и оценке бремени ПИ и должны приниматься во внимание при анализе показателей заболеваемости.

По данным федерального статистического наблюдения, бактериальные пневмонии составляют более 90% всех пневмоний установленной этиологии. В 2019 г. в РФ было зарегистрировано 209 тыс. случаев бактериальных пневмоний, 38% из них у детей. Заболеваемость составила 142,5 на 100 тыс. населения. Максимальный уровень отмечался среди детей в возрасте 1–2 лет (454,4 на 100 тыс.) и детей до 1 года (333,1 на 100 тыс.). Заболеваемость взрослых была ниже заболеваемости детей (111,0 на 100 тыс. населения; $p < 0,000$).

В многолетней динамике заболеваемости в период с 2011 по 2014 г. наблюдалась умеренно выраженная тенденция к снижению, однако начиная с 2015 г. наметилась тенденция к росту. Так же, как и при ВП в целом, максимальный темп прироста наблюдается среди детей в возрасте 7–17 лет ($T = 26,3\%$), среди детей до года и 1–2 лет заболеваемость находится на стабильном уровне ($T = 0,9$ и $0,6\%$ соответственно). Динамика заболеваемости по федеральным округам в целом была схожа с общероссийской, различаясь по уровню и темпам прироста.

Уровень заболеваемости пневмококковой пневмонией на порядок ниже заболеваемости ВП бактериальной этиологии. В 2019 г. заболеваемость составляла 12,6 на 100 тыс. населения. Максимальный уровень, в 4 раза превышающий показатель по РФ, был зарегистрирован в Дальневосточном федеральном округе (50,3 на 100 тыс. населения), минимальные уровни — в Южном (3,2 на 100 тыс.), Северо-Западном (7,3 на 100 тыс.) и Центральном (7,5 на 100 тыс.) федеральных округах. Как и для пневмоний бактериальной этиологии, максимальные показатели заболеваемости отмечаются среди

детей 1–2 года (30,4 на 100 тыс. населения) и детей до 1 года (25,9 на 100 тыс.). Заболеваемость взрослого населения (10,7 на 100 тыс.) ниже детского (19,7 на 100 тыс.).

Доля пневмококковых пневмоний составляет 8,4% среди всех пневмоний установленной этиологии, что существенно ниже, чем по литературным данным [19, 27]. Наиболее вероятной причиной этого является низкий уровень этиологической расшифровки. Вместе с тем число зарегистрированных случаев и заболеваемость пневмококковой пневмонией имеют тенденцию к росту на протяжении всего периода наблюдения. Темпы прироста существенно превышают таковые по бактериальным пневмониям и ВП в целом. Причиной этого, вероятно, является увеличение масштабов проведения этиологической расшифровки. Так, количество регионов, в которых были зарегистрированы случаи ВП с установленной пневмококковой этиологией, выросло с 69 в 2011 г. до 78 в 2019-м.

Низкий уровень этиологической расшифровки приводит к искусственному занижению и недооценке истинного бремени пневмококковой пневмонии. Вместе с тем именно пневмококковые пневмонии характеризуются наиболее тяжелым течением, в ряде случаев заканчиваясь летально.

Смертность от пневмоний

Пневмония — одна из наиболее значимых причин смертности населения от болезней органов дыхания. В 2018 г. от пневмоний погибло 25,5 тыс. человек. Большую часть из них составили лица старше трудоспособного возраста (58,7%). На долю взрослых трудоспособного возраста приходится 39,5%, детей — 1,8%. При относительно невысоком удельном весе пневмоний в структуре заболеваемости органов дыхания (порядка 1,5%) в структуре смертности на пневмонии приходится 45,9%.

На протяжении периода наблюдения (с 2008 по 2018 г.) смертность от пневмоний имела тенденцию к снижению ($T = -4,1\%$), уменьшившись с 27,9 на 100 тыс. населения в 2008 г. до 17,5 на 100 тыс. в 2018-м (рис. 5). Наиболее

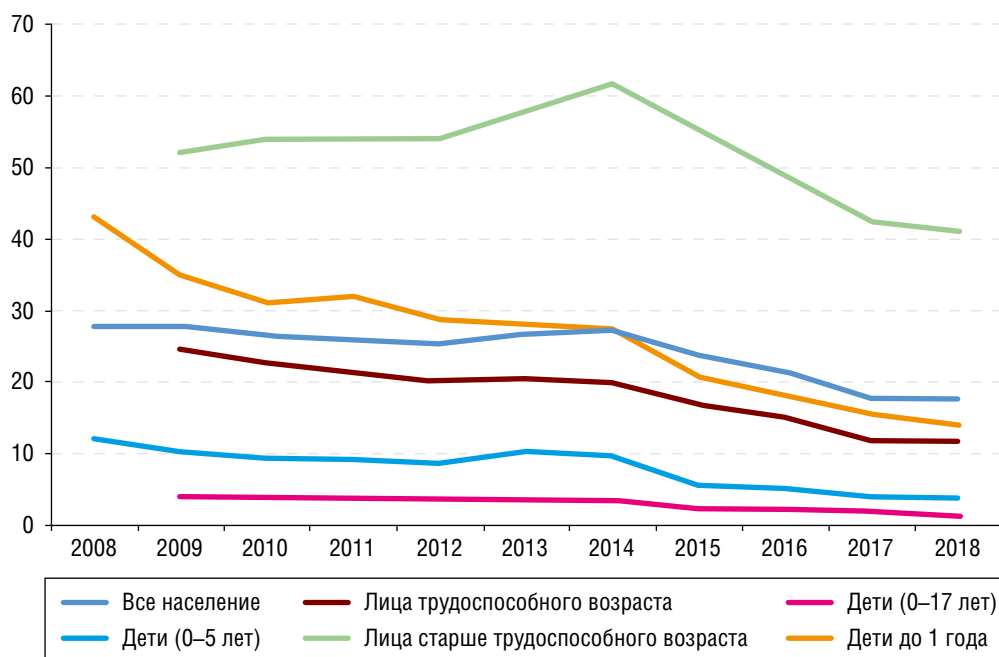


Рис. 5. Динамика смертности от пневмоний, 2008–2018 гг., РФ, на 100 тыс. населения

высокие показатели смертности от пневмоний наблюдаются среди детей до 1 года (14,0 на 100 тыс. населения) и лиц старше трудоспособного возраста (41,2 на 100 тыс.).

При общей смертности детского населения 1,4 на 100 тыс. населения 73% всех случаев приходится на детей до 5-летнего возраста (смертность 3,7 на 100 тыс.). Удельный вес детей в структуре смертности от пневмоний всего населения является незначительным (1,8%). Однако именно на пневмонии приходится более половины детской смертности от болезней органов дыхания в Российской Федерации. Так, в 2018 г. зафиксирован 331 случай смерти от пневмоний среди детей до 5 лет, что составило 57% от всех смертей по причинам, связанным с болезнями органов дыхания. В динамике смертности от пневмоний среди детей до 5 лет имеется тенденция к снижению ($T = -9,8\%$).

Наиболее высокие показатели детской смертности от пневмоний наблюдаются в Дальневосточном (2,6 на 100 тыс. населения) и Сибирском (1,8 на 100 тыс.) федеральных округах, низкие — в Северо-Западном (0,9 на 100 тыс.) и Центральном (1,1 на 100 тыс.; $p < 0,05$). В 16 регионах в 2018 г. случаев смерти от пневмоний среди детей не зарегистрировано, максимальные уровни — в Еврейской автономной области (10,8 на 100 тыс. населения), Ямало-Ненецком автономном округе (7,7 на 100 тыс.), Магаданской области (6,7 на 100 тыс.), Кабардино-Балкарской Республике (5,1 на 100 тыс.).

Среди взрослого населения наиболее высокая смертность отмечается у лиц старше трудоспособного возраста (рис. 6). Показатель смертности в 2018 г. составлял 41,2 на 100 тыс. населения, причем он был существенно выше в более старших возрастных группах, достигая 145,6 на 100 тыс. среди пожилого населения (85 лет и старше; $p < 0,001$). Доля пневмоний в структуре смертности от болезней органов дыхания составляет 34%, что существенно ниже, чем в иных возрастных группах (65,2% — среди лиц трудоспособного возраста, 59,2% — среди детей). Вероятно, это может быть связано с ростом значимости иных заболеваний органов дыхания, приводящих к смерти. Как и среди других групп населения, имеет место тенденция к снижению смертности, наиболее выраженная начиная с 2015 г.

Данные о смертности от пневмоний установленной бактериальной и пневмококковой этиологии доступны в рамках эпидемиологического надзора за ВП (форма № 2). В 2019 г. зарегистрировано 1,8 тыс. случаев смерти от пневмоний установленной бактериальной этиологии (1,22 на 100 тыс. населения), 99% из них — среди взрослого населения. Показатель смертности детей составил 0,07 случая на 100 тыс. населения, взрослых — 1,51 на 100 тыс. В России регистрируются единичные случаи смерти от пневмоний установленной пневмококковой этиологии (менее 100 ежегодно). Так, в 2019 г. было выявлено 72 случая, из них 1 — среди детей.

Сравнивая представленные данные с показателями смертности, полученными по другим формам статистического наблюдения, а также с литературными данными, показанные низкие уровни смертности от пневмоний бактериальной и пневмококковой этиологии, вероятно, в большей степени связаны с неполнотой регистрации, а не с эпидемиологическим благополучием.

Заболееваемость острым средним отитом

Острый средний отит является самой частой клинической формой ПИ среди детей [3]. Этому способствуют как анатомо-физиологические особенности строения слуховой трубы у детей ранних лет жизни, облегчающие попадание в полость среднего уха микрофлоры из носоглотки, так и высокая частота носительства пневмококка среди данной возрастной группы [28].

Развитию отита зачастую предшествуют острые инфекции верхних дыхательных путей [28–30]. Ими же зачастую маскируется диагноз острого отита у детей. По экспертным оценкам, каждый год более 2,4 млн детей в России страдают от острого среднего отита [31]. Однако регистрируемый по обращаемости уровень заболеваемости существенно ниже. Так, в 2018 г. в РФ было зарегистрировано 670 тыс. случаев острого среднего отита среди детей до 14 лет (56% от числа случаев среди всего населения). Заболеваемость составила 2612,6 на 100 тыс. населения. Наиболее высокий показатель заболеваемости наблюдается среди детей до 4 лет. В старших возрастных группах детей, а также среди взрослых уровни заболеваемости ниже: 2688,4 на 100 тыс. населения —

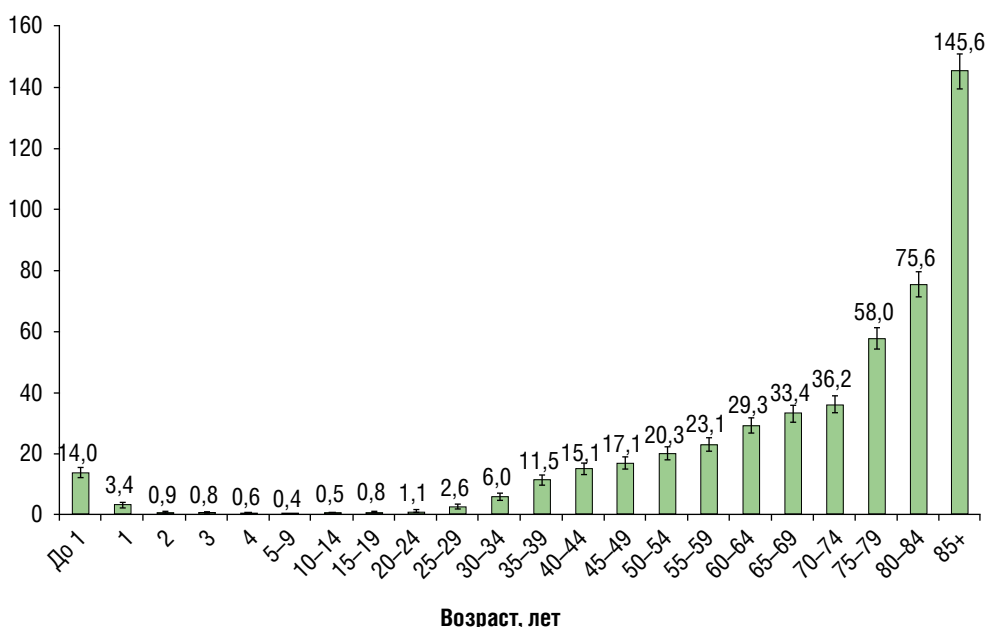


Рис. 6. Смертность населения от пневмоний по возрастам, 2018 г., РФ, на 100 тыс. населения

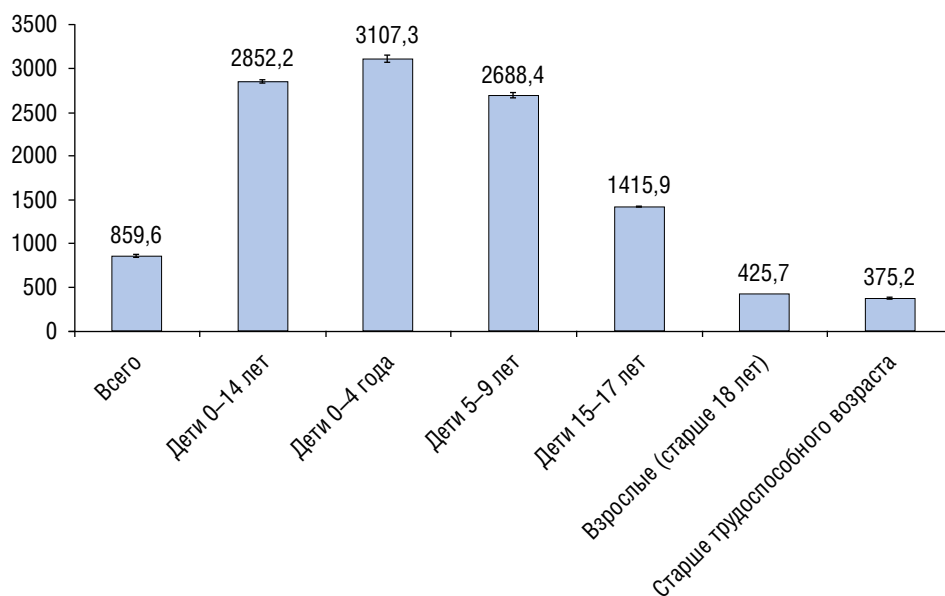


Рис. 7. Заболеваемость острым средним отитом, 2016 г., РФ, на 100 тыс. населения

дети 5–9 лет, 1415,9 — дети 15–17 лет, 425,7 — взрослые (рис. 7).

Имеет место выраженная территориальная неравномерность распределения заболеваемости острым средним отитом — максимальные и минимальные показатели среди регионов РФ различаются более чем в 5 раз — от 1051,5 на 100 тыс. населения в Республике Бурятия до 5228 на 100 тыс. в Вологодской области (среди детей до 14 лет по среднескользящим данным за 2009–2018 гг.). Среди федеральных округов наиболее высокие уровни заболеваемости отмечаются в Северо-Западном (3788,9 на 100 тыс. населения) и Центральном (3178,2 на 100 тыс.), минимальные — в Северо-Кавказском (1726,1 на 100 тыс.) и Южном (1976,2 на 100 тыс.).

В динамике заболеваемости острым средним отитом на протяжении большей части периода наблюдения (с 2012 по 2018 г.) отмечается умеренно выраженная тенденция к снижению заболеваемости как среди детей ($T = -2,4\%$), так и среди взрослых ($T = -3,0\%$) (рис. 8).

В большинстве случаев лечение острого среднего отита проводится амбулаторно, однако в ряде ситуаций может потребоваться госпитализация. Наиболее высокая потребность в госпитализации приходится на детей до 1 года — 316,7 случая госпитализаций на 100 тыс. населения соответствующего возраста в 2016 г. Среди детей в целом данный показатель составляет 149,1 на 100 тыс. населения, среди взрослых — 19,8 на 100 тыс.

Всего в 2016 г. медицинская помощь в условиях стационара была оказана 66 тыс. пациентов с острым средним отитом, из которых 42,7 тыс. — дети (64,7%), в том числе 6,1 тыс. (9,3%) до 1 года. При этом 81,6% детей и 76,7% взрослых были госпитализированы по экстренным показаниям. Средняя длительность госпитализации составила 7,8 дня (8,7 среди взрослых и 7,3 среди детей). Уровень летальности был невысоким (0,1%). Отмечались единичные случаи смертельных исходов, более половины из которых среди взрослых старше трудоспособного возраста.

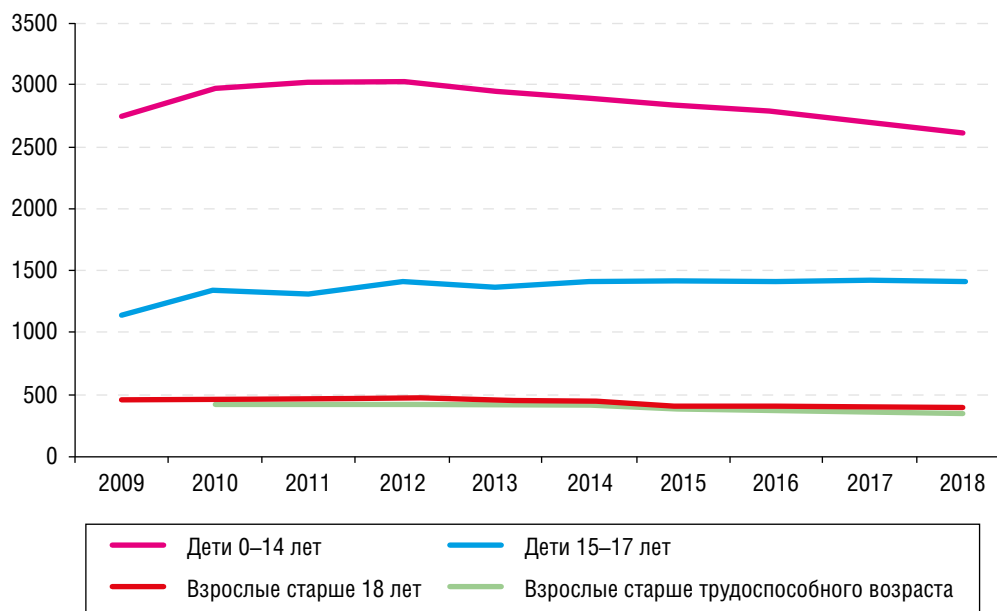


Рис. 8. Динамика заболеваемости острым средним отитом, 2009–2018 гг., РФ, на 100 тыс. населения

По данным Р.С. Козлова с соавт., потребность в госпитализации отмечается у порядка 2,5% детей, в тимпаноцентезе — 7,1% [31]. Показано, что на один случай острого среднего отита в среднем приходится 2,4 визита к педиатру и 2,8 визита к ЛОР-врачу. Средняя продолжительность временной нетрудоспособности одного из родителей по причине ухода за ребенком с острым средним отитом составляет 12,2 дня [31].

Отит — полиэтиологичное заболевание. Данные, на основании которых с достаточной уверенностью можно судить об истинных возбудителях острого среднего отита, базируются на исследовании содержимого барабанной полости, полученного при тимпанопункции. Однако микробиологическая диагностика при каждом случае острого среднего отита не рекомендована и показана при развитии тяжелого и рецидивирующего течения [28]. Рутинный сбор данных о заболеваемости отитами пневмококковой этиологии не проводится, а следовательно, его непосредственная значимость может быть оценена лишь при проведении специально организованных исследований.

Данные таких исследований показывают, что основными возбудителями острого среднего отита являются пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), которые составляют суммарно примерно 60% бактериальных возбудителей заболевания [32]. Ряд авторов указывает на важность микробной ассоциации при остром среднем отите с преобладанием того или иного вида возбудителя. Так, исследование по определению микробиологического разнообразия отделяемого барабанной полости детей в возрасте от 3 до 7 лет показало преобладание *Streptococcus pneumoniae* (24,4%), при этом 45% острого среднего отита имело смешанную вирусно-бактериальную этиологию [33]. Оценка серологического разнообразия пневмококка показывает, что наиболее часто у детей с острым средним отитом встречаются серотипы пневмококка 19F, 3, 23F, 14, 6B и 19A, которые вместе составляют 76,6% выделенных серотипов. Данные серотипы потенциально перекрываются современными пневмококковыми вакцинами [34].

Высокая заболеваемость детей отитами генерирует возрастающую потребность в назначении антимикробных препаратов. Так, проведение системной антибиотикотерапии с целью снижения риска осложнений показано при гнойном отите, во всех случаях острого среднего отита у детей до 2 лет, при затяжных и рецидивирующих формах, пациентам с иммунодефицитными состояниями. Препаратом первого выбора является амоксициллин с возможностью назначения макролидов в случае аллергии к β-лактамам антибиотикам [28]. В исследовании PAPIRUS-АОМ показано, что противомикробные препараты были назначены в 80% случаев острого среднего отита [31]. Столь широкое применение антибиотикотерапии может ассоциироваться с ростом антибиотикорезистентности пневмококка. Этому способствует и высокая распространенность серотипов 19F и 19A, относящихся к глобально распространенному клональному комплексу 320 (CC320) и обладающих множественной устойчивостью к антибиотикам [25]. Таким образом, снижение заболеваемости острым средним отитом будет способствовать уменьшению потребности в антибиотикотерапии, а следовательно, предотвращению роста антибиотикорезистентности.

Инвазивные формы пневмококковой инфекции

Инвазивные формы пневмококковой инфекции являются причиной тяжелых заболеваний как взрослых,

так и детей. Данные активного наблюдения, полученные в США, свидетельствуют, что 71,4% всех инвазивных форм пневмококковой инфекции составляют пневмонии с бактериемией; 14,1% — бактериемии без определения локализации очага инфекции; 7,2% — менингиты [35].

Все инвазивные формы характеризуются крайне тяжелым течением, высоким риском осложнений и высокой летальностью. Так, в 85,7% случаев пневмококковый менингит сопровождается признаками поражения нервной системы, развитием осложнений в виде отека головного мозга, нестабильности гемодинамики и нарушения сознания [36].

Доля пневмококка в этиологии данных заболеваний существенно варьирует, в том числе и среди различных возрастных групп. Так, среди взрослого населения пневмококк является наиболее часто встречающимся этиологическим фактором менингита, тогда как среди детей уступает по распространенности менингококку [37].

Основными группами риска развития инвазивных форм пневмококковой инфекции являются дети младшего возраста (прежде всего до 1 года) и пожилые лица. Так, данные наблюдения в ряде европейских стран показывают, что среди детей до 1 года заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции составляет 14,5 на 100 тыс. населения (2017 г.), среди лиц старше 65 лет — 18,9 на 100 тыс., среди населения в целом — 6,2 на 100 тыс. [38]. Также к группе повышенного риска принадлежат взрослые, страдающие хроническими заболеваниями (сахарный диабет, алкоголизм и пр.), иммунокомпрометированные (пациенты после спленэктомии, с ВИЧ-инфекцией, лица, получающие иммуносупрессивную терапию, и пр.). Приблизительно в четверти случаев развитию пневмококкового менингита предшествуют синуситы, средние отиты и пневмонии [36].

Уровень заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции в России можно косвенно оценить по рутинно собираемым данным о заболеваемости различными нозоформами, этиологической причиной которых может быть пневмококк (бактериальный менингит, сепсис, острый и подострый эндокардит, бактериальная пневмония и т.д.). За исключением надзора за бактериальной пневмонией, информацию об этиологической структуре зарегистрированных заболеваний данные материалы не содержат. На базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора действует референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами, в рамках которого отслеживается и анализируется динамика заболеваемости пневмококковым менингитом.

Данные о количестве пациентов, получивших медицинскую помощь в условиях стационара, свидетельствуют, что в 2016 г. в РФ с диагнозом «сепсис» было госпитализировано 3,7 тыс. человек (2,5 на 100 тыс. населения), острый и подострый эндокардит — 5,6 тыс. (3,8 на 100 тыс.), бактериальный менингит — 2 тыс. человек (1,4 на 100 тыс.) (рис. 9).

В целом в период с 2009 по 2016 г. в России ежегодно регистрировалось 2–3 тыс. случаев бактериального менингита, 43–52% из которых среди детей. Отмечалась тенденция к снижению заболеваемости менингитами среди детей ($T = -9,6\%$) при незначительном снижении уровня заболеваемости взрослых ($T = -3,7\%$). В результате доля детей в структуре заболеваемости бактериаль-

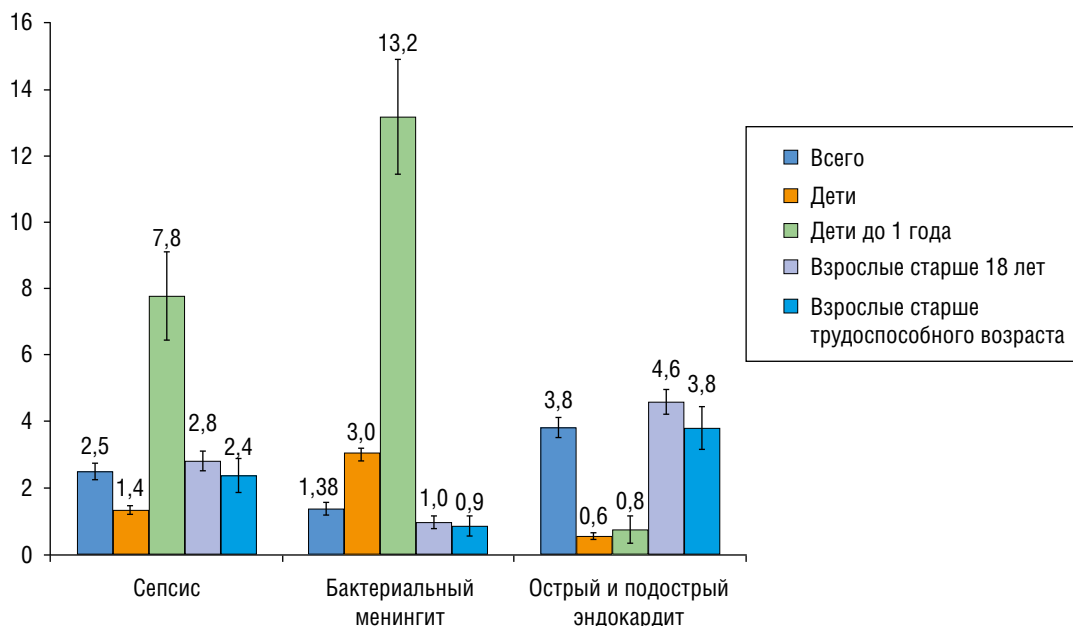


Рис. 9. Количество госпитализированных по поводу некоторых заболеваний, ассоциированных с инвазивной пневмококковой инфекцией, 2016 г., РФ, на 100 тыс. населения

ными менингитами уменьшилась с 52% в 2009 г. до 43% в 2016-м.

Бактериальный менингит характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью (22,3%). Более высокий уровень летальности отмечался среди взрослого населения (35,7%), прежде всего лиц старше трудоспособного возраста (63,1%). Среди детей он составил 4,7%, в том числе среди детей до 1 года — 8,3%. Средняя длительность госпитализации по поводу бактериального менингита составила 18,9 дня (от 18 дней среди взрослого населения до 23,4 дня среди детей до 1 года).

По данным И.С. Королевой с соавт., на долю пневмококка приходится 28% от всех бактериальных менингитов [39]. Показатель заболеваемости пневмококковым менингитом составил 0,25 на 100 тыс. населения в 2018 г. В период с 2010 по 2018 г. наблюдалась тенденция к росту заболеваемости пневмококковым менингитом. Наиболее высокие показатели отмечались в возрастной группе детей до 5 лет (0,66 на 100 тыс. населения), при этом 42% случаев пневмококкового менингита возникло у детей до 1 года. Летальность при пневмококковом менингите составила 18% (среди детей до 5 лет — 10,7%). Наиболее высокий уровень летальности отмечался среди лиц старше 65 лет (35,9%) и в возрасте 45–64 лет (26%), среди детей в возрасте 1 год и менее 1 года — по 15% [39].

Доминирующими серотипами инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей до 5 лет в РФ являются 19А, 19F, 23F, 1, 6А. Доля вакцинных серотипов относительно ПКВ13 достигает 75% [34, 40]. Вместе с тем в странах, уже длительное время применяющих программы иммунизации детей против ПИ, отмечается иная картина. Внедрение пневмококковой иммунизации конъюгированными вакцинами снизило заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции [41]. При этом структура серотипов, выделенных у заболевших, сместилась в сторону невакцинных вариантов. Так, основными серотипами, выделенными от больных с инвазивными формами пневмококковой инфекции в европейских странах, были 8, 3, 22F, 19А, 12F, 9N, 11А, 23В. При этом из всех случаев ИПИ у детей до 5 лет 75% были вызваны серотипами, не включенными в конъюгиро-

ванные вакцины [38]. Аналогичная тенденция снижения доли вакцинных штаммов пневмококка наблюдается в США [35]. Однако возможно и обратное увеличение значимости серотипов. Так, было показано, что переключение программы иммунизации в Бельгии с 13-валентной вакцины обратно на 10-валентную сопровождается ростом заболеваемости инвазивными формами пневмококковой инфекции, в основном за счет серотипа 19А [42].

Таким образом, бремя инвазивных форм пневмококковой инфекции в Российской Федерации остается недооцененным, а система эпидемиологического надзора требует дальнейшего совершенствования. Опыт зарубежных стран показывает возможность снижения бремени ПИ, в том числе в отношении наиболее опасных ее проявлений — инвазивных форм, что может быть достигнуто за счет внедрения и реализации программ иммунопрофилактики как среди детей, так и среди взрослых, в том числе пожилого возраста.

Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции

Согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ, начинать вакцинацию против ПИ необходимо в возрасте 2 мес. Первичный курс вакцинации состоит из введения двух доз конъюгированной пневмококковой вакцины с интервалом 2,5 мес, после чего в возрасте 15 мес должна быть проведена ревакцинация.

Начиная с момента включения вакцинации против ПИ в национальный календарь (2014 г.) показатели охвата и привитости ежегодно возрастают. Так, в 2019 г. вакцинацию против ПИ получили 1,6 млн детей, ревакцинацию — 1,3 млн. В результате удалось достичь достаточно высокого охвата вакцинацией как в России в целом, так и по большинству регионов и федеральных округов (рис. 10). Уровень охвата, т.е. число лиц, получивших хотя бы одну дозу вакцины, по отношению к общей численности данной возрастной группы, среди детей в возрасте 6–12 мес составил в РФ 88,1% (от 82,9% в Дальневосточном федеральном округе до 92,4% в Южном). Число регионов с охватом более 95% выросло с 13 в 2016 г. до 22 в 2019-м.

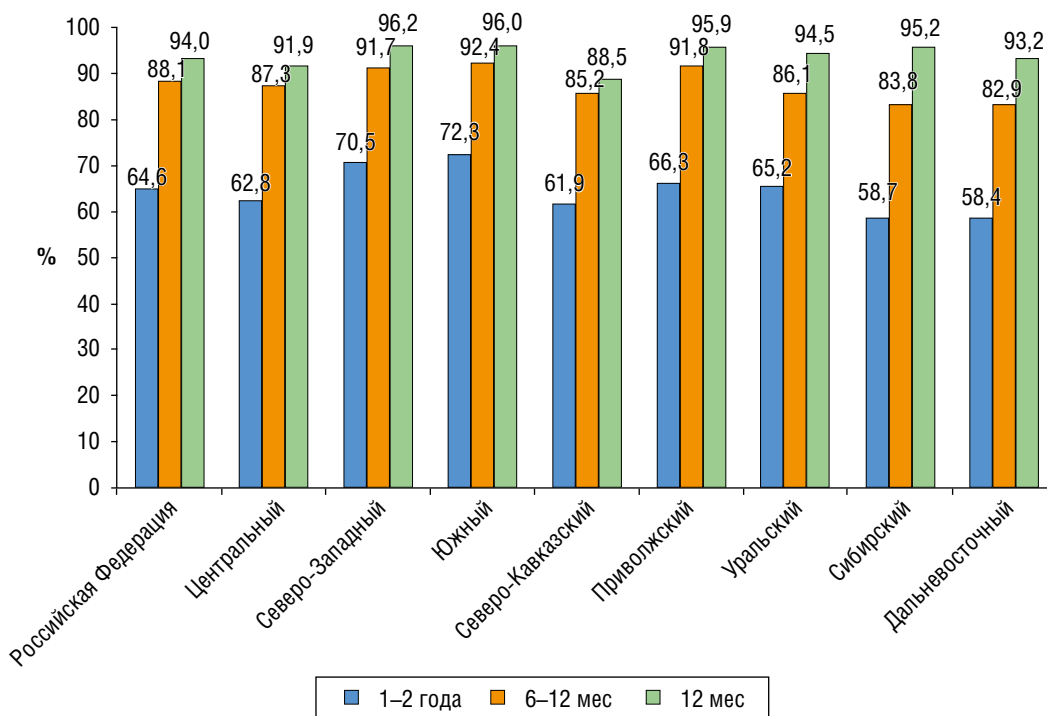


Рис. 10. Показатели качества вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции, 2019 г., федеральные округа РФ, %

Однако уровень привитости детей, т.е. количество детей, получивших законченный курс (вакцинация + ревакцинация), несмотря на рост, остается недостаточным. Так, в целом по России он увеличился с 40,9% в 2016 г. до 64,6% в 2019-м, не превысив 95%-го порога. Максимальные показатели привитости наблюдаются в Южном федеральном округе (72,3%), минимальные — в Дальневосточном (58,4%).

По данным форм статистической отчетности доля детей, своевременно (т.е. до 1 года) получивших вакцинацию против ПИ, в РФ составила 94%, превысив 90%-й порог в большинстве федеральных округов, за исключением Северо-Кавказского (88%). Лишь 27,7% из числа детей, привитых до 1 года, получили вакцинацию в первом полугодии жизни. Вместе с тем данные исследований показывают, что максимальная эффективность вакцинации может быть достигнута при своевременном начале и соблюдении схемы иммунизации [43].

Дети, не получившие вакцинацию против ПИ в регламентированный срок, могут быть привиты по схемам догоняющей иммунизации [44]. В рамках календаря прививок по эпидемическим показаниям обязательной вакцинации против ПИ подлежат дети в возрасте от 2 до 5 лет. Так, в 2019 г. было привито 986 тыс. детей данной возрастной группы. Еще 458,5 тыс. детей были впервые вакцинированы в возрасте 1 год — 1 год 11 мес 29 дней, т.е. позже положенного срока. В рамках индивидуальной иммунизации ряд категорий детей может быть вакцинирован по схеме (3+1) с большим числом введенных доз. Однако данные о количестве привитых по данной схеме рутинно не собираются.

В рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям вакцинации против ПИ подлежат взрослые, относящиеся к группам риска (лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие

в организациях социального обслуживания) [45]. Вместе с тем вакцинация против ПИ может быть рекомендована более широкому перечню категорий риска взрослого населения. Прежде всего к ним относятся все взрослые старше трудоспособного возраста. Рутинную вакцинацию данной категории риска проводят многие европейские страны [46].

Вакцинация показана всем иммунокомпрометированным пациентам, лицам, страдающим хроническими сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями, хроническими заболеваниями печени и некоторыми другими патологиями с нормальным состоянием иммунной системы. Целесообразна иммунизация лиц, длительно либо постоянно работающих в скученных условиях пребывания (медицинские работники, работники образования, вахтовики, персонал учреждений с постоянным пребыванием и пр.), работников производств с вредными для органов дыхания условиями труда [47–49].

С 2014 г. вакцинацию против ПИ получили 2,6 млн взрослых, ревакцинацию — 145 тыс. В результате к 2019 г. уровень охвата вакцинацией взрослого населения составил 2,3%; в возрастных группах 18–36 лет — 2,4; 36–60 лет — 1,4; старше 60 лет — 3,8%. Наиболее высокий уровень был достигнут в Дальневосточном (4,5%) и Северо-Западном (3,4%) федеральных округах, наиболее низкий — в Северо-Кавказском (0,9%).

По данным проведенного нами исследования, основными контингентами взрослых, привитых против ПИ, являются: больные хроническими заболеваниями (55%, в том числе 27,5% больных хроническими заболеваниями легких); лица, подлежащие призыву на военную службу (30%); различные группы профессионального риска (11%). На остальные группы риска приходится менее 5% проведенных вакцинаций [50].

Максимальный уровень охвата был отмечен среди взрослых, имеющих хронические заболевания легких, — 15,1% (рис. 11). Охват вакцинацией больных



Рис. 11. Охват взрослых различных категорий риска вакцинацией против пневмококковой инфекции, 2015–2018 гг., РФ, % (адаптировано из [50])

с иными хроническими заболеваниями был невысок: с хроническими заболеваниями печени — 4%; сердечно-сосудистыми заболеваниями — 3,8; эндокринными — 2,8; имеющих иммунокомпрометирующие состояния и заболевания — 1%. Среди взрослых, имеющих факторы профессионального риска и находящихся в особых условиях пребывания, максимальный охват был достигнут среди призывников (67,4%). Вакцинация иных категорий профессионального риска проводилась в незначительных объемах. Уровень охвата медицинских работников составил 4,9%, работников образовательных организаций открытого типа (школ, детских садов и др.) — 3,1%.

Заключение

Таким образом, социально-экономическое и эпидемиологическое бремя заболеваний, ассоциированных с ПИ, в России остается высоким. Наблюдается тенденция к росту заболеваемости ВП, наиболее выраженной среди детей школьного возраста. Остается значительным уровень заболеваемости острым средним отитом и бактериальными менингитами. Так же, как и в других странах, наиболее высокие уровни заболеваемости и смертности отмечаются среди детей младшего возраста (до 5 лет и особенно первых лет жизни) и взрослых старше трудоспособного возраста. Высокой остается социальная значимость данных заболеваний. Так, на пневмонии приходится более половины детской смертности среди детей до 5 лет от болезней органов дыхания. Высокой остается летальность при бактериальных менингитах.

Вместе с тем полученная оценка бремени пневмококковых заболеваний имеет ряд ограничений, связанных с особенностями существующей системы эпиднадзора за ПИ. Надзор за острым средним отитом и менингитами не является патоген-специфическим, а при слежении за внебольничными пневмониями уровень этиологической расшифровки составляет 29,8%. Доля пневмококковых пневмоний среди всех пневмоний установленной этиологии составляет всего 8,4%, что существенно ниже, чем по данным литературы. Надзор за инвазивными формами пневмококковой инфекции ограничивается наблюдением за пневмококковыми менингитами. Информация о заболеваемости ПИ среди взрослых и детей групп риска (с хроническими заболеваниями, иммунокомпрометированных и пр.) доступна только по данным выборочных исследований, проводящихся, как правило, на региональном уровне. Все указанные пробелы в системе надзора препятствуют более точной оценке бремени ПИ.

Показатели охвата, привитости и своевременности проведения вакцинации ПИ детей находятся на достаточно высоком уровне. Вместе с тем мониторинг документированной привитости является лишь начальным этапом оценки качества и эффективности программ иммунизации. Объемы вакцинации взрослого населения в большинстве регионов Российской Федерации остаются на невысоком уровне. Отмечаются ежегодное увеличение их масштабов, внедрение вакцинации в регионах, ранее ее практически не осуществлявших. В условиях пандемии коронавирусной инфекции особо важными являются усилия по поддержанию высокого уровня коллективного иммунитета против респираторных управляемых инфекций, в том числе пневмококковой [51]. Прежде всего это касается лиц пожилого возраста

и пациентов с различными хроническими заболеваниями, а также лиц с признаками иммунодекомпенсации. Достижение этой цели возможно только при поддержании необходимого уровня и своевременности охвата с соблюдением рекомендованных схем иммунизации.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена и опубликована за счет бюджетных средств организации.

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

Участие авторов. Н.И. Брико — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи; В.А. Коршунов — сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи; К.С. Ломоносов — сбор материала, написание текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н.И. Бремя пневмококковых инфекций и направления совершенствования эпидемиологического надзора в России // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2013. — № 6. — С. 4–9. [Briko NI. The burden of pneumococcal infections and the directions of improving epidemiological surveillance in Russia. *Epidemiology and Infectious Diseases.* 2013;(6):4–9. (In Russ.)]
2. Иммунизация, вакцины и биологические препараты. Пневмококковая инфекция. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/pneumococcal/ru/> (accessed: 14.07.2020).
3. Брико Н.И. (ред.). *Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции:* учеб. пособие для врачей. — Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2017. — 111 с. [Briko NI. *Epidemiologija, klinika i profilaktika pnevmokokkovoј infekcii: Uchebnoe posobie dlja vrachej.* Nizhnij Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2017. 111 p. (In Russ.)]
4. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* 2020;285:198005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>
5. Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., и др. Внебольничные пневмонии пневмококковой этиологии и микробиологические аспекты назофарингеального носительства *Streptococcus pneumoniae* у детей в Республике Татарстан // *Инфекция и иммунитет.* — 2017. — Т. 7. — № 3. — С. 271–278. [Bayazitova LT, Tyupkina OF, Chazova TA, et al. Community-acquired pneumonia pneumococcal etiology and microbiological aspects of nasopharyngeal carriage in children in the republic of Tatarstan. *Infektsiya i Immunitet.* 2017;7(3):271–278. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-3-271-278>
6. Лазарева М.А., Куличенко Т.В., Алябьева Н.М., и др. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет // *Вопросы современной педиатрии.* — 2015. — Т. 14. — № 2. — С. 246–255. [Lazareva MA, Kulichenko TV, Alyab'eva NM, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in orphans, preschool children and unorganized children under 5 years. *Current Pediatrics.* 2015;14(2):246–255. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1293>
7. Комбарова С.Ю., Бичучер А.М., Солдатский Ю.Л., и др. Выявление ДНК менингококка, пневмококка, гемофильной палочки и стрептококка группы А в биоптатах аденоидов у детей // *Инфекция и иммунитет.* — 2020. — Т. 10. — № 1. — С. 111–120. [Kombarova SYu, Bichucher AM, Soldatsky YL, et al. Detection of meningococcus, pneumococcus, Haemophilus influenzae, and group A streptococcus DNA in pediatric adenoid biopats. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(1):111–120. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-DOM-1163>
8. Сперанская Е.В., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И., и др. Оценка этиологической структуры внебольничной пневмонии у военнослужащих // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2018. — Т. 20. — № 2. — С. 150–155. [Speranskaya EV, Brusnigina NF, Efimov EI, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in the military personnel. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(2):150–155. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.2.150-155>
9. Troeger C, Blacker B, Khalil IA, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiology of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1191–1210. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
10. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health.* 2018;6(7):e744–e757. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X)
11. Billings ME, Deloria-Knoll M, O'Brien KL. Global Burden of Neonatal Invasive Pneumococcal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):172–179. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000955>
12. Moïsi JC, Makawa M-S, Tall H, et al. Burden of Pneumococcal Disease in Northern Togo before the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170412. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170412>
13. Izurieta P, Bahety P, Adegbola R, et al. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(6):479–493. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1413354>
14. Pneumococcal Disease. Surveillance and Reporting. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> (accessed: 14.07.2020).
15. Torres A, Cillóniz C, Blasi F, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: A literature review. *Respir Med.* 2018;137:6–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.007>
16. Левина А.С., Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., и др. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста // *Пульмонология.* — 2014. — № 5. — С. 62–66. [Levina AS, Babachenko IV, Sharipova TV, et al. Etiological agerelated description of community acquired pneumonia in children. *Pulmonologiya.* 2014;(5):62–66. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-62-66>
17. Rudan I, O'Brien KL, Nair H, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health.* 2013;3(1):010401. doi: <https://doi.org/10.7189/jogh.03.010401>
18. Горбич О.А. *Эпидемиологическая характеристика и профилактика внебольничных пневмоний у детей:* автореф. ... канд. мед. наук. — Минск, 2018. — 24 с. [Gorbich OA. *Jepidemiologicheskaya kharakteristika i profilaktika vnebolnichnykh pnevmonij u detej:* avtoref. ... kand. med. nauk. — Minsk, 2018. — 24 s.]

- kaja karakteristika i profilaktika vnebol'nichnyh pnevmonij u detej:* avtoref ... kand. med. nauk. Minsk; 2018. 24 p. (In Russ.)]
19. Демина Ю.В. *Научно-методические основы эпидемиологического надзора и профилактики внебольничных пневмоний в Российской Федерации:* дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2014. — 48 с. [Demina JuV. *Nauchno-metodicheskie osnovy jepidemiologicheskogo nadzora i profilaktiki vnebol'nichnyh pnevmonij v Rossijskoj Federacii:* dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2014. 48 p. (In Russ.)]
 20. Сперанская Е.В., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И., и др. Оценка этиологической структуры внебольничной пневмонии у военнослужащих // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2018. — Т. 20. — № 2. — С. 150–155. [Speranskaya EV, Brusnigina NF, Efimov EI, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in the military personnel. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2018;20(2):150–155. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2018.2.150-155>
 21. Внебольничная пневмония: клинические рекомендации / Российское респираторное общество. — М., 2018. — 88 с. [Vnebol'nichnaja pnevmonija. *Klinicheskie rekomendacii / Rossijskoe respiratornoe obshhestvo.* Moscow; 2018. 88 p. (In Russ.)] Available from: http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy-federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/?clear_cache=Y (accessed: 14.07.2020).
 22. Демина Ю.В. Эпидемиология внебольничной пневмонии в РФ: особенности текущего сезона и прогноз на следующий. 2018. 23 марта. [видео]. [Demina YuV. *Epidemiologija vnebol'nichnoj pnevmonii v RF: osobennosti tekushhego sezona i prognoz na sledujushhij* [video]. (In Russ.)] Available from: <http://internist.ru/events/detail/30376/?RECORD=30574&NOZOLOGY=0> (accessed: 14.07.2020).
 23. Чубукова О.А. *Совершенствование эпидемиологического и микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями:* автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 2012. — 27 с. [Chubukova OA. *Sovershenstvovanie jepidemiologicheskogo i mikrobiologicheskogo monitoringa v sisteme jepidemiologicheskogo nadzora za vnebol'nichnymi pnevmonijami:* avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Nizhnij Novgorod; 2012. 27 p. (In Russ.)]
 24. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., и др. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью // *Пульмонология.* — 2019. — Т. 29. — № 3. — С. 293–301. [Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure. *Pulmonologiya.* 2019;29(3):293–301. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-3-293-301>
 25. Протасова И.Н., Перьянова О.В., Ильенкова Н.А. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей // *Пульмонология.* — 2014. — № 5. — С. 78–82. [Protasova IN, Peryanova OV, Ilyenkova NA. Etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Pulmonologiya.* 2014;(5):78–82. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-78-82>
 26. Marchese A, Esposito S, Coppo E, et al. Detection of Streptococcus pneumoniae and identification of pneumococcal serotypes by real-time polymerase chain reaction using blood samples from Italian children 5 years of age with community-acquired pneumonia. *Microbial Drug Resistance.* 2011;17(3): 419–424. doi: <http://doi.org/10.1089/mdr.2011.0031>
 27. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Стречунский Л.С. *Пневмония.* — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 464 с. [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Strachunskij LS. *Pnevmoniya.* Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2006. 464 p. (In Russ.)]
 28. Отит средний острый: клинические рекомендации / Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. — М., 2016. — 24 с. [Otit srednij ostryj. *Klinicheskie rekomendacii / Nacionalnaja medicinskaja asociacija otorinolaringologov.* Moscow; 2016. 24 p. (In Russ.)] Available from: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf> (accessed: 14.07.2020).
 29. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов: клинические рекомендации / Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. — М., 2014. — 24 с. [Etiopatogeneticheskaja terapija ostryh srednih otitov. *Klinicheskie rekomendacii / Nacionalnaja medicinskaja asociacija otorinolaringologov.* Moscow; 2014. 24 p. (In Russ.)] Available from: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/clinical-recomendations%202014/Ostryj%20srednij%20otit%202014.pdf> (accessed: 14.07.2020).
 30. Салтыкова Т.С., Жигарловский Б.А., Иваненко А.В., и др. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы // *Журнал инфектологии.* — 2019. — Т. 11. — № 2. — С. 124–132. [Saltykova TS, Zhigarlovskiy BA, Ivanenko AV, et al. Epidemiological characteristics of acute respiratory viral infection and influenza in Russian Federation and Moscow. *Journal Infectology.* 2019;11(2):124–132. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-124-132>
 31. Козлов Р.С., Муравьев А.А., Щербаков М.Е., и др. Исследование распространенности в России острого среднего отита у детей в возрасте от 0 до 5 лет (PAPIRUS-AOM) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2017. — Т. 19. — № 2. — С. 116–120. [Kozlov RS, Muravyev AA, Scherbakov ME, et al. Study to assess incidence of acute otitis media in children under 5 years of age in Russia (PAPIRUS-AOM). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(2):116–120. (In Russ.)]
 32. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А., и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль S. pneumoniae и H. influenzae в этиологии данных заболеваний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2013. — Т. 15. — № 4. — С. 246–260. [Kozlov RS, Krechikova OI, Murav'ev AA, et al. Incidence of Community-Acquired Pneumonia and Acute Otitis Media in Children 0–5 Years in Russia and Role of S. pneumoniae or H. influenzae in the Etiology of the Diseases. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2013;15(4):246–260. (In Russ.)]
 33. Радциг Е.Ю., Бугайчук О.В., Селькова Е.П. Основные возбудители острого среднего гнойного отита у детей дошкольного возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2015. — Т. 94. — № 5. — С. 72–76. [Radtsig EY, Bugaychuk OV, Selkova EP. Major pathogens of acute middle purulent otitis in preschool children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2015;94(5):72–76. (In Russ.)]
 34. Муравьев А.А., Козлов Р.С., Лебедева Н.Н. Эпидемиология серотипов S. pneumoniae на территории Российской Федерации // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2017. — Т. 19. — № 3. — С. 200–206. [Muravyev AA, Kozlov RS, Lebedeva NN. Epidemiology of S. pneumoniae serotypes in the Russian Federation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(3):200–206. (In Russ.)]
 35. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2018. Available from: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu18.pdf> (accessed: 14.07.2020).
 36. Елистратова Т.А., Тихонова Е.П., Протасова И.Н., Емельяшин В.С. Пневмококковый менингит у взрослых: клиникоэпидемиологические и диагностические аспекты // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 63–67. [Elistratova TA, Tikhonova EP, Protasova IN, Emelyashin VS. Pneumococcal Meningitis in Adults: Clinical-Epidemiological and Diagnostic Aspects. *Epidemiol-*

- ogy and Vaccinal Prevention. 2018;17(3):63–67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-63-67>
37. Соловей Н.В., Карпов И.А., Давыдов А.В., и др. Диагностика, терапия и профилактика внебольничного бактериального менингита: обзор практических рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и специализированных научных обществ Великобритании // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т. 19. — № 2. — С. 102–115. [Solovey NV, Karpov IA, Davydov AV, et al. Diagnosis treatment and prophylaxis of community-acquired bacterial meningitis: the review of the guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):102–115. (In Russ.)]
 38. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017> (accessed: 14.07.2020).
 39. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Королева М.А., Грицай М.И. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации // *Эпидемиол. инфекц. болезни. актуал. вопр.* — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 6–10. [Koroleva IS, Beloshitsky GV, Koroleva MA, Gritsai MI. Epidemiological aspects of pneumococcal meningitis in the Russian Federation. *Épidemiologiá i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2020;10(2):6–10 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.10.2.6-10>
 40. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Королева М.А., Мельникова А.А. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2016. — Т. 15. — № 5. — С. 6–13. [Koroleva IS, Beloshitsky GV, Koroleva MA, Mel'nikova AA. Epidemiological Aspects of Pneumococcal Meningitis in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(5):6–13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-6-13>
 41. Ouldali N, Varon E, Levy C, et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2020;21(1):137–147. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30165-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30165-1)
 42. Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):127–136. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30173-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30173-0)
 43. Сомова А.В., Романенко В.В., Голубкова А.А. Эпидемиология S. pneumoniae-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 25–32. [Somova AV, Romanenko VV, Golubkova AA. Epidemiology of S. Pneumoniae-associated Pneumonias and the Analysis of Effectiveness of Vaccination against Pneumococcal Infection in Children under the Age of Six. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(1):25–32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32>
 44. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения — вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная тринадцативалентная. [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya — vaksina pnevmokokkovaya polisaharidnaya kon'yugirovannaya adsorbirovannaya trinadtsativalentnaya. (In Russ.)] Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3c2aad0a-78fa-4859-932f-e77af9fff476&t= (accessed: 14.07.2020).
 45. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Ministry of Health of Russia № 125n dated 21 March 2014 “Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam”. (In Russ.)]
 46. Vaccine Scheduler. Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1> (accessed: 14.07.2020).
 47. Вакцинопрофилактика работающего населения: руководство для врачей / под ред. И.В. Бухтиярова, Н.И. Брико. — М.: Медицинское информационное агентство, 2019. — 192 с. [Vakcinoprofilaktika rabotajushhego naselenija: Rukovodstvo dlja vrachej / Buhtijarova IV, Briko NI. (red.). Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2019. 192 p. (In Russ.)]
 48. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых // *Пульмонология*. — 2019. — Т. 29. — № 1. — С. 19–34. [Chuchalin AG, Briko NI, Avdeev SN, et al. Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal Infections in Adults. *Pulmonologiya*. 2019;29(1):19–34. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34>
 49. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and Preventable Diseases. Pneumococcal vaccination. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/index.html> (accessed: 14.07.2020).
 50. Брико Н.И., Коршунов В.А., Васильева И.А., Воробьева А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых групп риска // *Туберкулез и болезни легких*. — 2020. — Т. 98. — № 5. — С. 15–23. [Briko NI, Korshunov VA, Vasilyeva IA, Vorobieva AD. Vaccination against pneumococcal infection in adults from risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(5):15–23. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-5-15-23>
 51. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения: пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — М.: Группа МДВ, 2020. — 32 с. [Prioritnaya vakcinaciya respiratornyh infekcij v period pandemii SARS-CoV-2 i posle ee zaversheniya. Posobie dlya vrachej / Kostinov MP, Chuchalin AG. (eds). Moscow: Gruppya MDV; 2020. 32 p. (In Russ.)]

42

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Коршунов Владимир Андреевич, к.м.н. [Vladimir A. Korshunov, MD, PhD]; адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2 [address: 2 bld. 2 B. Pirogovskaya str., 119435, Moscow, Russia]; e-mail: kvan2009@mail.ru, SPIN-код: 3222-4678, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>

Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Nikolay I. Briko, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: nbrico@mail.ru, SPIN-код: 2992-6915, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Ломоносов Кирилл Сергеевич, ординатор [Kirill S. Lomonosov, Clinical Residence]; e-mail: kslom@mail.ru, SPIN-код: 6700-2633, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7207-5306>

А.А. Камалов, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова

Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация

Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах

В статье проведена попытка проанализировать изменение философии в подходах к лечению COVID-19, которые произошли в течение последних месяцев, на основе опубликованных научных исследований и собственного опыта лечения новой коронавирусной инфекции в Медицинском научно-образовательном центре МГУ (МНОЦ МГУ), который в разгар эпидемии работал как «COVID-госпиталь». Делается акцент на обосновании этапного использования разных видов терапии. Подробно обсуждаются основания для применения у пациентов с COVID-19 спиронолактона как препарата для этиотропной и патогенетической терапии. Авторы приходят к выводу, что применение с самых первых дней болезни противовирусных препаратов в комбинации с препаратами, препятствующими входу вируса SARS-CoV-2 в клетки, должно быть дополнено упреждающей противовоспалительной терапией, прерывающей прогрессирование болезни, и параллельным использованием антикоагулянтов, снижающих риск тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: медикаментозная терапия COVID-19, антикоагулянты, противовоспалительные препараты, противовирусные препараты
Для цитирования: Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах. Вестник РАМН. 2021;76(1):43–50. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1402>

43

Новая коронавирусная инфекция, получившая название COVID-19 и вызвавшая, по определению ВОЗ от 11 марта, пандемию, привела к заражению более 11 млн человек в мире и более 700 тыс. в Российской Федерации [1]. Средняя смертность от этой болезни в мире достигает 4,9% (в США — 4,7%) от всех заболевших, в то время как в России — официально 1,56% (на 13.07.2020), и даже если все смерти с положительной реакцией ПЦР на РНК коронавируса SARS-CoV-2 причислить к COVID-19, то показатель 2,8% все равно выглядит оптимистично. Интересно, что во всем мире с течением времени показатель смертности снижается. За вторую половину марта 2020 г. смертность составляла 6,7%; в апреле — 7,8; в мае — уже 4,7; а в июне — 3,1% (в США — 2,6%), что уже не так разительно отличается от 1,95% в РФ [2]. Не вдаваясь в тонкости статистики, можно констатировать, что по мере все большего понимания проблемы и использования более совершенных методов лечения результаты становятся лучше. Первые надежды на то, что вирус SARS-CoV-2

не будет существенно отличаться по рискам от сезонного гриппа, быстро сменились паникой, связанной с тем, что определенная часть пациентов имеет крайне тяжелое, стремительное развитие двусторонней пневмонии, практически не поддающейся лечению [3]. Учитывая новизну вируса, отсутствие вакцины и специфической терапии, а также невозможность рассчитывать, что иммунная система сама справится с инфекцией, как это бывает при гриппе, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) стала чуть ли не основным видом лечения. Это немедленно перегрузило отделения реанимации и привело к резкому скачку внутрибольничных пневмоний. Как следствие, антибиотики, причем комбинации 2–3 препаратов разных классов, которые в принципе не должны быть основными средствами лечения вирусной инфекции, в дополнение к ИВЛ представили стандарты лечения на ранних этапах развития пандемии (январь–февраль 2020 г.). К счастью, пик заболеваемости COVID-19 в РФ произошел позже, и этих первых ошибок нам во многом удалось избежать.

А.А. Kamalov, V.Yu. Mareev, Ia.A. Orlova

Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Conceptual Approaches to Finding Effective Treatment for a New Coronavirus Infection at Different Stages

The article attempts to analyze the change in philosophy in approaches to the treatment of COVID-19 that have occurred in recent months, based on published research and their own experience in the treatment of a new coronavirus infection at the medical research and education center of Moscow state University. Emphasis is placed on the rationale for the phased use of different types of therapy. The reasons for using spironolactone in patients with COVID-19 as a drug for etiotropic and pathogenetic therapy are discussed in detail. The authors conclude that the use of antiviral drugs in combination with drugs that prevent the entry of the SARS-CoV-2 virus into cells from the first days of the disease should be supplemented with pre-emptive anti-inflammatory therapy that interrupts the progression of the disease. The parallel use of anticoagulants that reduce the risk of thrombotic and thromboembolic complications.

Keywords: COVID-19 drug treatment, anticoagulants, anti-inflammatory drugs, antiviral drugs

For citation: Kamalov AA, Mareev VYu, Orlova IaA. Conceptual Approaches to Finding Effective Treatment for a New Coronavirus Infection at Different Stages. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(1):43–50. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1402>

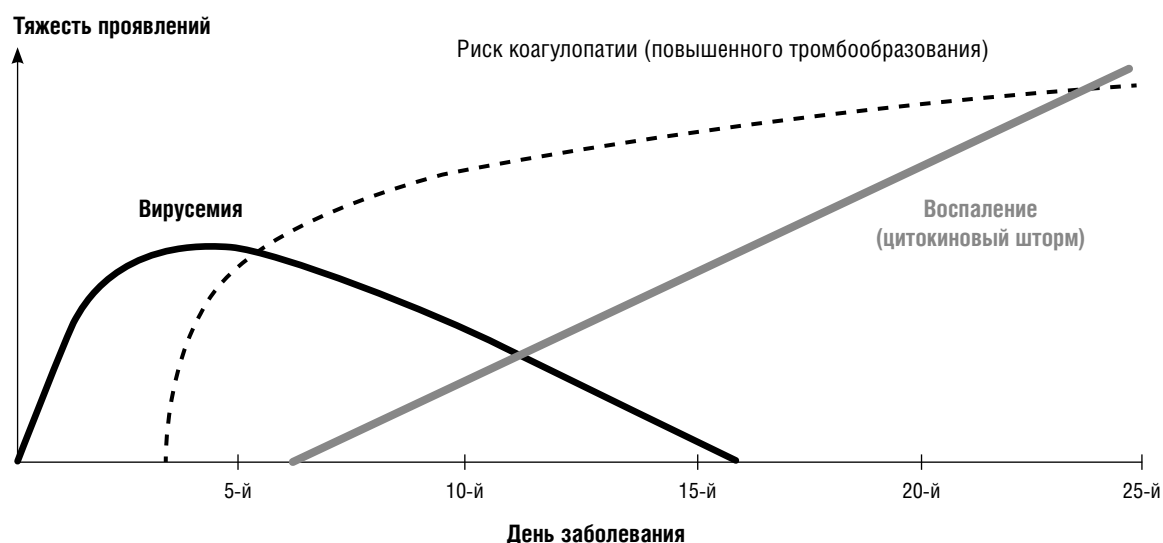


Рис. 1. Этапы течения новой коронавирусной инфекции: роль вирусемии, иммунного воспаления и коагулопатии в прогрессировании болезни

В настоящей статье мы попытаемся проанализировать изменение философии в подходах к лечению COVID-19, которые произошли в течение последних месяцев, на основе опубликованных научных исследований и собственного опыта лечения новой коронавирусной инфекции в Медицинском научно-образовательном центре МГУ (МНОЦ МГУ), который в разгар эпидемии работал как «COVID-госпиталь».

На рис. 1 представлена схема современных взглядов на течение COVID-19, где жирной черной линией обозначена ранняя стадия болезни — вирусемия, которая может протекать как практически бессимптомно, так и с классической картиной в виде высокой лихорадки, потери обоняния и частично вкуса, слабостью, выраженной астенией, сильными головными болями, сухим кашлем и болями в груди.

Противовирусная терапия и блокада проникновения вируса в клетки

Несмотря на отсутствие специфической терапии для борьбы с коронавирусом SARS-CoV-2, в состоянии отчаяния стали пробоваться различные препараты, которые могли бы замедлить репликацию вируса в клетках, остановить развитие вирусемии и, как казалось в начале развития пандемии, предотвратить развитие пневмонии и прогрессирования инфекции. Этот явный перекос в сторону борьбы с вирусемией сильно замедлил внедрение других вариантов лечения COVID-19. Как правило, пациенты попадали в клинику на 7–10-й день болезни, когда стадия вирусемии уже достигала своего пика.

Эмпирически первым в качестве основной терапии предложили использование комбинации лопинавира/ритонавира, с ограниченным успехом замедлявшей репликацию вируса ВИЧ. Никаких доказательств, что комбинация препаратов, эффективных при борьбе с ретровирусом из рода лентивирусов, будет эффективна при лечении бета-коронавируса, получено не было. В последующем клинические исследования не подтвердили эффективность такого лечения [4], и сегодня от применения комбинации этих препаратов отказалось большинство клиник. К моменту начала работы Университетской клиники МГУ по лечению COVID-19 эта комбинация рекомендовалась

в качестве первоочередной, но, базируясь на имеющихся результатах исследований, мы сразу решили отказаться от широкого применения этих лекарств. И оказались правы, так как, по данным самого крупного рандомизированного (1:2) исследования RECOVERY, проводившегося в Великобритании и включавшего 1596 пациентов с COVID-19 в группе лечения лопинавиром/ритонавиром и 3376 пациентов — в группе контроля, все надежды на положительный результат лечения оказались неоправданными. В опубликованном 29 июня 2020 г. пресс-релизе указывалось, что смертность за 28 дней лечения составила 22,8% в группе активной терапии и 21,3% — в группе контроля; относительный риск — 1,04 (95%-й ДИ 0,91–1,18; $p = 0,58$) [4]. Применение лопинавира/ритонавира ни в одной из групп пациентов с разной выраженностью симптомов не оказало положительного эффекта.

В Российской Федерации зарегистрирован еще один противовирусный препарат — фавипиравир, разработанный в Японии для лечения вируса гриппа. В открытом сравнительном исследовании в Китае (239 больных) фавипиравир в дозе 1600 мг в первый день и затем по 600 мг дважды в день в течение недели сравнивали с умифеновиром (арбидол) (200 мг/ст). Фавипиравир значительно лучше и быстрее нормализовал клиническое состояние пациентов с коронавирусной пневмонией ($p = 0,02$) при гораздо большем риске серьезных нежелательных явлений (СНЯ), включавшем повышение печеночных ферментов, мочевой кислоты и психиатрической симптоматики ($p < 0,001$) [5]. В другом открытом исследовании (80 больных) применение фавипиравира вместе с интерфероном альфа в сравнении с лопинавиром/ритонавиром вместе с интерфероном альфа продемонстрировало достоверно более быструю элиминацию вируса (4-й день против 11-го; $p < 0,001$) и значимое улучшение картины пневмонии на МСКТ к 14-му дню лечения (91% против 62%; $p = 0,04$). Побочных эффектов было значительно меньше, чем при лечении лекарствами против ВИЧ-инфекции [6]. В РФ проводится первое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование с фавипиравиром у больных с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, умеренной тяжести. Университетская клиника МГУ являлась одним из центров, принимавших участие в этом протоколе. На первом этапе (90 больных) по пресс-

релизу Минздрава России была продемонстрирована высокая эффективность фавипиравира и его способность к быстрой элиминации вируса. К сожалению, результаты этой фазы исследования пока не опубликованы. Во второй фазе обследуется еще 270 пациентов, и полученные результаты позволят более объективно оценить перспективы фавипиравира для лечения новой коронавирусной инфекции. Препарат тщательно изучается и в Японии, где его регистрация для лечения COVID-19 пока отложена, и в Индии, но окончательных выводов о его перспективах пока сделать невозможно.

Таким образом, попытки использовать «старые» противовирусные средства, разработанные для лечения других инфекций, либо не показали никакого эффекта, либо продемонстрировали крайне ограниченное положительное действие в лечении новой коронавирусной инфекции (ремдесивир и фавипиравир). Рассчитывать на их пользу можно только в самом начале болезни, а пациенты с COVID-19, как правило, госпитализируются минимум на 5–7-й день после появления симптомов, когда вирусемия уже в разгаре и остановить ее трудно (если вообще возможно). Главная надежда на способность ремдесивира и фавипиравира элиминировать вирус SARS-CoV-2 и остановить прогрессирование болезни, как представляется нам, связана с очень ранним началом терапии в амбулаторных условиях.

Другим принципиальным направлением в борьбе с развитием вирусемии при новой коронавирусной инфекцией стала блокада проникновения вируса в клетки, хотя и в этом случае, учитывая новизну болезни, специфическая терапия отсутствовала. И здесь случилась, наверное, самая громкая история, связанная с попытками применения для лечения COVID-19 комбинации противомаларийного препарата гидроксихлорохина с макролидным антибиотиком азитромицином. Поводом послужила идея о том, что хлорохин и гидроксихлорохин повышают эндосомальную pH и препятствуют гидролизованию рецептора АПФ-2, что затрудняет проникновение вируса в клетку [7].

В эксперименте гидроксихлорохин дозозависимо снижал распространение вируса SARS-CoV в культуре клеток и обладал профилактическим действием [8]. Были сообщения, что гидроксихлорохин даже эффективнее, чем ремдесивир, блокирует элиминацию вируса SARS-CoV-2. Но главным «возбуждающим» фактором стало опубликование небольшого по объему, открытого нерандомизированного французского исследования, продемонстрировавшего гораздо более быструю элиминацию вируса и улучшение клинического состояния пациентов с COVID-19 при лечении гидроксихлорохином и особенно его комбинации с азитромицином [9]. Учитывая значимость проблемы исследований по лечению COVID-19, было решено публиковать результаты в режиме предварительных статей, еще не прошедших рецензирования (pre print). Характерно, что результаты этого исследования, «смутившего» без преувеличения весь медицинский мир, не приняты к публикации до сих пор. В первом небольшом рандомизированном исследовании, проведенном в Китае, также было показано улучшение клинического течения COVID-19 при лечении гидроксихлорохином [10]. Всеобщее увлечение и надежда победить новую и крайне опасную вирусную инфекцию заставили большинство (!) исследователей закрыть глаза и на объем исследований, и на пограничную достоверность ($p = 0,0476$) в одной из работ, и потерю части пациентов в другой. Так сочетание гидроксихлорохина с азитромицином стала

первой всемирно признанной комбинацией для лечения COVID-19.

В Университетской клинике МГУ мы без сомнения приняли эту схему терапии, несмотря на ряд побочных эффектов, прежде всего связанных с удлинением сегмента QT и опасностью развития желудочковых нарушений сердечного ритма. Но вскоре появились обоснованные сомнения в целесообразности лечения гидроксихлорохином, и к 10–11-му дню работы клиники (уже к началу мая) мы отказались от этой терапии.

Позже появились первые ретроспективные данные, что лечение этим противомаларийным препаратом может быть неэффективным [11], затем в когорте пациентов из Нью-Йорка показана тенденция к ухудшению прогноза и удвоению случаев внезапной остановки сердца [12]. Не удалось доказать пользу гидроксихлорохина в рандомизированном исследовании по защите персонала, работающего с пациентами с новой коронавирусной инфекцией в США [13]. И наконец, 5 июня 2020 г. вышел пресс-релиз крупнейшего рандомизированного исследования RECOVERY, в котором на основании обследования более 4600 пациентов показано отсутствие положительного влияния гидроксихлорохина на течение болезни и прогноз больных с COVID-19.

Вместо этого нами была предложена альтернативная схема лечения, которая может блокировать вход вируса в клетку путем ингибирования трансмембранной двойной сериновой протеазы (TMPRSS-2). Несколько лет назад была продемонстрирована способность муколитического и отхаркивающего препарата бромгексина гидрохлорида, прямо показанного в лечении пневмоний, дополнительно блокировать TMPRSS-2 и вход коронавирусов в клетку [14, 15]. Схематично это представлено на рис. 2.

Как видно, чтобы проникнуть в клетку, коронавирус должен связаться с рецептором АПФ-2 и после активации S-шипных протеинов присоединиться к трансмембранной сериновой протеазе-2 для прохождения через мембраны клеток [16]. Способность бромгексина блокировать TMPRSS-2, причем именно в клетках легочного эпителия, дает надежду на эффективное снижение вирусемии при COVID-19 и облегчении течения пневмонии [17, 18]. Поэтому мы посчитали, что применение отхаркивающего и муколитического препарата с дополнительными антивирусными свойствами и минимумом побочных эффектов более оправдано, чем применение токсичного противомаларийного лекарства с недоказанными противовирусными свойствами.

Вторым компонентом терапии был выбран спиронолактон, известный как эффективное антифибротическое средство [19, 20]. В эксперименте спиронолактон снижал токсическое поражение легких при проведении химио- и радиотерапии рака молочной железы [21]. Этот препарат, блокируя минералокортикоидные рецепторы, может восстанавливать баланс между синтезом и распадом коллагена, уменьшать выраженность фиброза в разных органах, в частности в области легочного эпителия, и поддерживать воздушность легочной ткани [22]. Более того, раннее начало лечения спиронолактоном уменьшает инфильтрацию нейтрофилами легочной ткани, ослабляет активность синтазы оксида азота, снижает оксидативный стресс и гистопатологические изменения альвеол и их стенок [23]. Благодаря этому антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) с успехом применялся при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), которым часто заканчивается и новая коронавирусная пневмония [24].

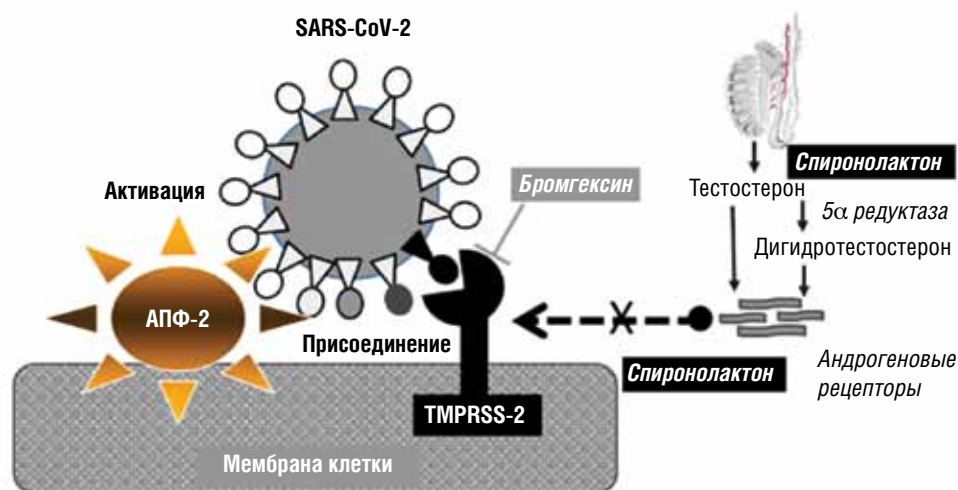


Рис. 2. Блокада трансмембранной транссериновой протеазы 2 и возможности нарушения проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку. Эффект бромгексина и спиронолактона

Но при COVID-19 имеются и дополнительные обоснования возможного применения спиронолактона. Активация АПФ-2-рецепторов и TMPRSS-2 связана с X-хромосомой и, соответственно, более выражена у мужчин, что объясняет у них более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции [25]. Отмечено высокое содержание рецепторов ADAM-17, отвечающих за клиренс рецепторов АПФ-2 в яичках и простате, правда, уменьшающееся с возрастом [26]. Недавнее европейское исследование продемонстрировало большее содержание АПФ-2-рецепторов у мужчин с хронической сердечной недостаточностью [27]. В эксперименте удаление тестостерона нормализует активность РААС и обладает защитным эффектом [28]. Кроме стимулирующего влияния на экспрессию АПФ-2, мужские половые гормоны ответственны за синтез трансмембранной сериновой протеазы 2 типа, обеспечивающей вход вируса SARS-CoV-2 в клетки [29]. Причем максимально быстрое прогрессирование COVID-19 отмечается у мужчин с высоким уровнем тестостерона, который как раз и стимулирует активацию трансмембранной сериновой протеазы 2 типа [30, 31]. В Испании нашли связь между облысением у мужчин, уровнем тестостерона и тяжестью новой коронавирусной инфекции [32]. Интересное исследование в Северной Италии выявило кратный риск роста заболеваемости COVID-19, но улучшение течения болезни и прогноза имело место у пациентов, находящихся на андрогенно-депривационной терапии [33].

Спиронолактон, кроме блокады минералокортикоидных рецепторов, обладает влиянием на андрогеновые рецепторы [34]. Поэтому имеется, по крайней мере, два механизма влияния спиронолактона на TMPRSS-2: снижение синтеза тестостерона и блокада андрогеновых рецепторов, биологической цели тестостерона и дигидротестостерона. Из-за этого спиронолактон блокирует эффекты андрогенов, что проявляется снижением уровня тестостерона и развитием гинекомастии [35]. Но при COVID-19 блокада TMPRSS-2 замедляет вход вируса SARS-CoV-2 в клетки, а значит, спиронолактон может уменьшать выраженность вирусемии, наряду с уменьшением фиброза легких и облегчением течения коронавирусной пневмонии [36, 37]. Для оценки эффективности такой терапии на начальных этапах течения COVID-19 мы организовали рандомизированное проспективное сравнительное исследование — бромгексин и спироно-

лактон для коронавирусной инфекции, требующей госпитализации (БИСКВИТ), в котором в группе контроля пациенты лечились гидроксихлорохином и азитромицином [38]. Первые результаты весьма обнадеживающие, и вскоре планируется полная публикация.

Противовоспалительная терапия

Очевидно, что при отсутствии эффективных противовирусных препаратов необходимо активно бороться с другими факторами прогрессирования инфекции. Внимание клиницистов и исследователей привлекла идея аутоиммунного воспаления и развития цитокинового шторма (серая линия на рис. 1). Причем к моменту начала эпидемии в Российской Федерации в марте–апреле активно обсуждалось применение антител, блокирующих интерлейкин-6 (IL-6), тоцилизумаба и сарилумаба у критических пациентов, чаще всего уже находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и на ИВЛ. В то время тоцилизумаб был единственным противовоспалительным препаратом, рекомендованным в стране для лечения COVID-19, но не все клиники (особенно федеральные центры) были обеспечены этим препаратом в достаточной степени. Другие лекарственные средства и, что особенно важно, стероидные гормоны не были рекомендованы к применению.

Уникальной особенностью организации работы Университетской клиники МГУ по лечению COVID-19 было проведение ежедневного консилиума специалистов в разных областях медицины. Консультации профессоров, научных сотрудников и опытных врачей с подробным разбором вызывающих опасение пациентов (особенности клиники, лабораторных анализов и степени поражения легких по МСКТ) позволяли докторам в «красной зоне» оперативно и своевременно менять и улучшать проводимую терапию. Но главное — ежедневный анализ результатов лечения позволил оперативно реагировать на получаемые данные и искать альтернативные возможности лечения пациентов с быстрым прогрессированием коронавирусной пневмонии. Так, при развитии тяжелого воспаления был испытан метод пульстерапии высокими дозами глюкокортикостероидов: пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных

тромбозов и тромбоземболий (исследование ПУТНИК). Но поначалу мы тоже использовали гормоны (и другие противовоспалительные средства) лишь у критически тяжелых пациентов, упуская начальные этапы развития воспаления, когда своевременная блокада воспаления могла не допускать развития цитокинового шторма. Результаты исследования ПУТНИК, проводившегося в Университетской клинике МГУ, доказали, что при определенной коррекции антикоагулянтной терапии глюкокортикостероиды могут прерывать цитокиновый шторм и быть рекомендованы к широкому практическому использованию, особенно при отсутствии антител, блокирующих IL-6 [39].

Нужно отметить, что мы довольно быстро поняли, что только раннее начало специфической противовоспалительной терапии может иметь успех. При субфебрильной температуре, даже умеренном повышении С-реактивного белка (СРБ), упорной лимфопении и лишь незначительном возрастании IL-6, несмотря на еще не вызывающую опасения клиническую картину и отсутствие тотального поражения легочной ткани, установленное по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), необходимо не пропустить критическую точку начала противовоспалительного лечения. Нужно отдать должное рекомендациям Минздрава России, которые начиная с 6-й версии (28 апреля 2020 г.) ввели понятие упреждающей противовоспалительной терапии. В отличие от других вирусных инфекций, при COVID-19 аутоиммунная система не может подавить прогрессирование болезни и, наоборот, сама начинает «подталкивать» развитие цитокинового шторма, необратимого поражения легких и необходимость перевода пациентов на ИВЛ. Именно своевременная противовоспалительная терапия может прервать патологический процесс и не допустить помещения пациентов в ОРИТ и на ИВЛ. Иногда промедление в 1–2 дня может быть критическим.

Для базовой противовоспалительной терапии мы выбрали колхицин, который является эффективным противовоспалительным средством, обеспечивающим блокаду инфламмасом [40, 41]. Кроме того, колхицин блокирует белок тубулин, нарушает образование микротрубочек и затрудняет перемещение вируса внутрь клеток и его репликацию [42, 43]. Известен и механизм его действия на тубулин [44]. Поэтому колхицин интенсивно изучается для лечения пациентов с COVID-19. Первым законченным протоколом является GRECCO-19, показавший преимущество колхицина по прерыванию прогрессирования болезни (относительный риск — 0,11; $p = 0,02$) и по срокам нормализации клинического состояния [45]. В исследовании COLCOT колхицин достоверно снижал уровень высокочувствительного тропонина и уменьшал риск смерти пациентов, перенесших инфаркт миокарда [46]. Рандомизированное проспективное клиническое исследование, проводившееся в МНОЦ МГУ, получило название: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ) [47]. По нашим впечатлениям, вовремя начатая терапия колхицином уверенно прерывает воспалительный процесс и при относительно раннем начале может предупреждать развитие терминальной вирусной пневмонии, требующей перевода пациента в ОРИТ и на ИВЛ. Еще несколько очень интересных исследований с колхицином ждут своего завершения (COLCORONA, 6000 больных, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04322682 и COLCOVID, 2500 больных,

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04328480), и, учитывая доступность, экономичность и изученность (это наш старый друг для лечения подагры) колхицина, похоже, это наиболее исследованный препарат для противовоспалительного лечения новой коронавирусной инфекции. Описывая надежды на колхицин в лечении COVID-19, эксперты использовали выражение Шекспира: «Новые друзья могут быть стихами, а старые друзья — это алфавит. Но не забудьте, что для того, чтобы прочитать стихи, вам нужно знать алфавит» [48].

Антитромботическая терапия

Но главное в упорном течении новой вирусной инфекции и неудачах лечения на ранних этапах развития пандемии — это минимальное внимание к третьей (а может быть и второй!) основной причине быстрого прогрессирования болезни — коагулопатии и повышенному тромбообразованию (пунктирная линия на рис. 1). Частота крупных венозных тромбозов и тромбоземболий при COVID-19 колеблется от 23 до 35% [49–52]. Повышение показателя D-димера в большинстве исследований оказалось независимым предиктором смерти или тяжелого течения вирусной инфекции [53, 54]. Но еще более серьезной является проблема развития микротромбозов сосудов легких, утяжеляющая течение коронавирусной пневмонии [55, 56]. Постепенно укрепляется идея воспалительного поражения эндотелия сосудов, стимулирующая развитие коагулопатии по типу ДВС-синдрома и тромбоза сосудов не только легких, но и сердца, почек и других органов [57]. Все это требует по крайней мере активной антикоагулянтной терапии, которая должна стать третьим главным компонентом лечения COVID-19. Однако анализ ранних исследований, опубликованных в марте, апреле и даже мае 2020 г., показывает критически низкий уровень использования антикоагулянтов даже у тяжелых больных с COVID-19: в Китае — 22% [58], в Германии — 30% [59], во Франции — 23% и 78% у пациентов, находящихся в ОРИТ [60], и в США в одном из наиболее известных госпиталей Нью-Йорка — 28% и 59% у больных в ОРИТ, находящихся на механической вентиляции легких [61]. Иными словами, шаг от понимания опасности коагулопатии и тромбозов до реального применения антикоагулянтов в лечении коронавирусной инфекции в мире растянулся на два с половиной месяца. И лишь после опубликования данных, подтверждающих положительное влияние нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов на прогноз больных с COVID-19 во второй половине мая 2020 г., их применение стало нормой [61–63]. В Университетской клинике МГУ протокол лечения больных с COVID-19 с первого дня работы (21.04.2020) требовал обязательного применения низкомолекулярных гепаринов у всех больных с коронавирусной пневмонией, что существенно снижало риск тромбозов и увеличило шансы на благоприятное течение инфекции.

Заключение

Таким образом, применение с самых первых дней болезни противовирусных препаратов в комбинации с препаратами, препятствующими входу вируса SARS-CoV-2 в клетки и одновременно оказывающими муколитическое, отхаркивающее и антифибротическое действия,

должно быть дополнено упреждающей противовоспалительной терапией, прерывающей прогрессирование болезни, и параллельным использованием антикоагулянтов, снижающих риск тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ.

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

Участие авторов. А.А. Камалов — поисково-аналитическая работа, прочтение и одобрение рукописи к публикации; В.Ю. Мареев — поисково-аналитическая работа и написание текста статьи; Я.А. Орлова — поисково-аналитическая работа и написание текста статьи. Все авторы утвердили окончательный вариант статьи и ответственны за целостность всех частей публикации.

Выражение признательности. Выражаем благодарность всем членам консилиума МНОЦ МГУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Правительства РФ — стопкоронавирус. рф. Available from: <https://xn--80aesfpebagmflc0a.xn--plai/> (accessed: 13.07.2020).
2. Официальный сайт ВОЗ. Available from: <https://covid19.who.int/> (accessed:13.07.2020).
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
4. Randomised evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY trail). 29.06.2020. Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>
5. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
6. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing).* 2020;6(10):1192–1198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
7. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):722–727. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5)
8. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005;2:69. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
9. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(1):105949. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
10. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
11. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Eng J Med.* 2020;382(25):2411–2418. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
12. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020;323(24):2493. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
13. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N Eng J Med.* 2020;383(6):517–525. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
14. Shen LW, Mao HJ, Wu YL, et al. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie.* 2017;142:1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.016>
15. Sonawane K, Barale SS, Dhanavade MJ, et al. Homology modeling and docking studies of TMPRSS2 with experimentally known inhibitors Camostat mesylate, Nafamostat and Bromhexine hydrochloride to control SARS-Coronavirus-2. *ChemRxiv. Preprint.* 2020. doi: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12162360.v1>
16. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens.* 2020;9(3):231. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
17. Depfenhart M, de Villiers D, Lemperle G, Meyer M, Di Somma S. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med.* 2020;15:801–812. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02383-3>
18. Habtemariam S, Nabavi SF, Ghavami S, et al. Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. *Pharmacol Res.* 2020;157:104853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104853>
19. Zhao H, Gu DW, Li HT, et al. Inhibitory effects of spironolactone on myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):10315–10321. doi: <https://doi.org/10.4238/2015.August.28.17>
20. Funder JW. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe? *F1000Res.* 2017;6:1738. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11887.1>
21. Yavas G, Yavas C, Celik E, et al. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *Int J Rad Res.* 2019;17(1):87–95. doi: <https://doi.org/10.18869/acadpub.ijrr.17.1.87>
22. Ji WJ, Ma YQ, Zhou X, et al. Spironolactone attenuates bleomycin-induced pulmonary injury partially via modulating mononuclear phagocyte phenotype switching in circulating and alveolar compartments. *PLoS One.* 2013;8(11):e81090. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081090>
23. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, et al. COVID-19: the potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med.* 2020;9(6):1917. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9061917>
24. Atalay C, Dogan N, Aykan S, et al. The efficacy of spironolactone in the treatment of acute respiratory distress syndrome-induced rats. *Singapore Med J.* 2010;51(6):501–505.
25. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>
26. The human protein atlas. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151694-ADAM17/tissue> (accessed: 13.07.2020).
27. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of ACE2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone-inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1810–1817. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>
28. Dalpiaz PL, Lamas AZ, Caliman IF, et al. Sex hormones promote opposite effects on ACE and ACE2 activity, hypertrophy and cardiac contractility in spontaneous-

- ly hypertensive rats. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127515. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127515>
29. Lin B, Ferguson C, White JT, et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res*. 1999;59(17):4180–4184.
 30. Wambier CG, Goren A, Ossimetha A, et al. Theory Androgen-driven COVID-19 pandemic theory. *ResearchGate*. 2020. doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.21254.11848>
 31. 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;83:308–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>
 32. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain — A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(7):1545–1547. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.13443>
 33. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020;31(8):1040–1045. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
 34. Loriaux DL, Menard R, Taylor A, et al. Spironolactone and endocrine dysfunction. *Ann Int Med*. 1976;85(5):630–636. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-5-630>
 35. McMullen GR, Van Herle AJ. Hirsutism and the effectiveness of spironolactone in its management. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(11):925–932. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03348960>
 36. Cadegiani F, Goren A, Wambier CG. Spironolactone may provide protection from SARS-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Med Hypotheses*. 2020;143:110112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110112>
 37. Liaudet L, Szabo C. Blocking mineralocorticoid receptor with spironolactone may have a wide range of therapeutic actions in severe COVID-19 disease. *Critical Care*. 2020;24:318. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03055-6>
 38. U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424134> (accessed: 30.05.2020).
 39. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТ-НИК) // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — № 6. — С. 15–29. [Mareev VYu, Orlova YA, Pavlikova EP, et al. Steroid pulse-therapy in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>
 40. Dagenais M, Skeldon A, Saleh M. The inflammasome: in memory of Dr. Jurg Tschopp. *Cell Death Differ*. 2012;19(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.159>
 41. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14:454–460. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2550>
 42. Naghavi MH, Walsh D. Microtubule regulation and function during virus infection. *J Virology*. 2017;91(16):e00538–17. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.00538-17>
 43. Lu Y, Chen J, Xiao M, et al. An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site. *Pharm Res*. 2012;29(11):2943–2971. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0828-z>
 44. McLoughlin EC, O'Boyle NM. Colchicine-binding site inhibitors from chemistry to clinic: a review. *Pharmaceuticals*. 2020;13(1):8. doi: <https://doi.org/10.3390/ph13010008>
 45. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
 46. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
 47. U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403243>
 48. Deftereos S, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Colchicine as a potent anti-inflammatory treatment in COVID-19: can we teach an old dog new tricks? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6:255. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa033>
 49. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost*. 2020;120(8):1230–1232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
 50. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology*. 2020;296:E189–E191. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
 51. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb and Haemost*. 2020. Apr 9. doi: <https://doi.org/10.1111/JTH.14830>
 52. Poissy J, Goutay J, Caplan M. 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>
 53. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324–1329. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
 54. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998–1000. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
 55. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 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)
 56. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Eng J Med*. 2020;338(2):120–128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
 57. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389–391. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
 58. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: <https://doi.org/10.1111/JTH.14817>
 59. Wichmann D, Sperhake J, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020:M20–2003 doi: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
 60. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189–E191. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
 61. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
 62. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients

- with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–1099. doi: <https://doi.org/10.1111/JTH.14817>
63. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19 // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — № 6. — С. 4–11. [Shlyakhto YV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. Use of statins, anticoagulants, antiaggregants and antiarrhythmic drugs in patients with COVID-19. *Kardiologiya.* 2020;60(6):4–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1180>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Орлова Яна Артуровна, д.м.н., доцент [*Iana A. Orlova*, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10 [address: 27/10 Lomonosovskiy prosp., 119192, Moscow, Russia]; e-mail: 5163002@bk.ru, SPIN-код: 3153-8373, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

Камалов Армаис Альбертович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Armais A. Kamalov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: priemnaya@mc.msu.ru, SPIN-код: 6609-5468, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор [*Viacheslav Yu. Mareev*, MD, PhD, Professor]; e-mail: prof_mareev@ossn.ru, SPIN-код: 9465-8979, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-2048>

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.Ф. Тепаев^{1, 2}, И.Ю. Шилькрот³,
Т.М. Дворяковская^{1, 2}, А.Г. Сурков², И.А. Криулин²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

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

³ Национальная ассоциация негосударственных медицинских организаций,
Москва, Российская Федерация

COVID-19-индуцированный «ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ» — особая форма синдрома активации макрофагов

В большинстве случаев течение COVID-19 завершается благоприятным исходом. Однако риск развития тяжелой формы болезни следует признать достаточно высоким. В статье проанализирован патогенез синдромов «цитокинового шторма» — первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ), в том числе COVID-19-индуцированного гипервоспалительного иммунного ответа. Описаны факторы, предрасполагающие к развитию вторичного ГЛГ. Дана сравнительная характеристика клинических и лабораторных проявлений синдрома активации макрофагов (САМ) — варианта вторичного ГЛГ у больных с аутовоспалительными/аутоиммунными заболеваниями и COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма». Проанализированы диагностические критерии ГЛГ/САМ, возможность их применения для выявления «цитокинового шторма» при COVID-19. Обсуждаются ранние предикторы развития COVID-19-индуцированного гипервоспалительного ответа и их использование для принятия решения о начале иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, «цитокиновый шторм», гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов, гипервоспаление, патогенез, ранние предикторы

Для цитирования: Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — особая форма синдрома активации макрофагов. Вестник РАМН. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>

51

Введение

Коронавирусная болезнь 2019, или COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), — клинический синдром, который вызывается РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) [1]. По данным на середину декабря 2020 г. в мире зарегистрировано более 70 млн случаев заражения, более 40 млн выздоровевших и более 1,6 млн смертельных исходов болезни [2];

в Российской Федерации — более 2,7 млн, свыше 2 млн и около 48 тыс. соответственно [2].

COVID-19 может протекать бессимптомно или с клиническими проявлениями широкого спектра (кашель, лихорадка, миалгия, недомогание), развитием вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), гипервоспаления, полиорганной недостаточности [1, 3]. В настоящее время выделяют три фазы COVID-19. Первая характеризуется нетяжелым течением

Е.И. Alexeeva^{1, 2}, R.F. Tepaev^{1, 2}, I.Y. Shilkrot³, T.M. Dvoryakovskaya^{1, 2}, A.G. Surkov², I.A. Kriulin²

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

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

³ National Association of Non-Governmental Medical Organizations, Moscow, Russian Federation

COVID-19-Induced “Cytokine Storm” — a Unique Form of Macrophage Activation Syndrome

In most cases, COVID-19 has a favorable outcome. However, the risk of developing severe forms of the disease remains high. We analyzed the pathogenesis of “cytokine storm” syndromes — primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), including COVID-19-induced hyperinflammatory immune response. Predictors of secondary HLH are described. The comparative characteristics of clinical and laboratory manifestations of macrophage activation syndrome (MAS) — a variant of secondary HLH in patients with auto-inflammatory/autoimmune diseases, and COVID-19-induced “cytokine storm” are presented. The diagnostic criteria of HLH/MAS and their application for detecting of “cytokine storm” in COVID-19 were analyzed. The early predictors of the development of COVID-19-induced hyperinflammatory response and their use for decision making to initiate immunosuppressive therapy are discussed.

Keywords: COVID-19, “cytokine storm”, hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome, hyperinflammation, pathogenesis, early predictors

For citation: Alexeeva EI, Tepaev RF, Shilkrot IY, Dvoryakovskaya TM, Surkov AG, Kriulin IA. COVID-19-Induced “Cytokine Storm” — a Unique Form of Macrophage Activation Syndrome. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(1):51–66. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1410>

ем заболевания (доброкачественная инфекция) с минимальными, непрогрессирующими и неспецифическими симптомами. У 80% пациентов воспалительный процесс разрешается в первой фазе и не прогрессирует. У 15% пациентов развивается вторая фаза инфекции SARS-CoV-2, которая характеризуется среднетяжелым течением и развитием локализованного воспаления (пневмонии, в том числе с гипоксией). Воспаление — необходимая часть эффективного иммунного ответа, без которой успешное разрешение инфекционного процесса и прекращение повреждения клеток невозможны. Однако у 5% больных наблюдается третья фаза заболевания (критическая форма COVID-19), характеризующаяся системным гипервоспалением, ОРДС, полиорганной недостаточностью и высоким риском летального исхода [4, 5]. Особенности критической формы болезни — высокая сывороточная концентрация ферритина и D-димера, печеночная дисфункция, повышенное тромбообразование, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) или синдром активации макрофагов (САМ) [6, 7].

В статье проведен сравнительный анализ патогенеза синдромов «цитокинового шторма» — первичного и вторичного ГЛГ, в том числе САМ при аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваниях и COVID-19-индуцированного гипервоспалительного иммунного ответа. Описаны факторы, предрасполагающие к развитию САМ. Определены сходство и различие клинических и лабораторных проявлений гипервоспалительного ответа при COVID-19 и аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваниях. Представлены диагностические критерии первичного и вторичного ГЛГ (включая критерии САМ), а также предикторы развития гипервоспалительного ответа, которые могут быть использованы для раннего выявления «цитокинового шторма» при COVID-19.

Синдромы «цитокинового шторма»

Проявления тяжелой (критической) формы COVID-19 сходны с проявлениями семейства синдромов с общим названием «цитокиновый шторм» [8]. Все эти синдромы протекают с признаками гипервоспаления и полиорганного поражения, развивающимися в результате массивного высвобождения цитокинов вследствие неконтролируемой активации клеток иммунной системы. К семейству синдромов «цитокинового шторма» относят первичный (семейный) и вторичный ГЛГ — тяжелые гипервоспалительные синдромы, вызванные патологической активацией макрофагов и цитотоксических клеток и, как следствие, нерегулируемым фагоцитозом клеток крови и их предшественников [9].

Первичный ГЛГ

Первичный ГЛГ характеризуется невариабельным аутосомно-рецессивным типом наследования, биаллельными изменениями структуры генов, регулирующих функцию NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов, а также манифестацией в детском возрасте [7, 10]. Однако у 40% больных патогенные мутации не выявляются [11]. Триггерным фактором первичного ГЛГ, как правило, является вирусная или бактериальная инфекция [9]. При типичном иммунном ответе инфекционные агенты (преимущественно вирусные) индуцируют активацию и экспансию (пролиферацию) активированных специфических CD8+

Т-лимфоцитов, которые вместе с NK-клетками получают сигнал от антигенпрезентирующих клеток, что приводит к повышенной продукции ИФН- γ и цитолитическому уничтожению инфицированных клеток. Уменьшение и разрешение иммунного ответа также зависят от ликвидации активированных лимфоцитов NK-клетками.

При первичном ГЛГ дефекты цитолитической функции CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток сопровождаются нарушением лизиса целевых клеток, гиперпродукцией ИФН- γ , активацией макрофагов, синтезом огромного количества провоспалительных цитокинов и неконтролируемым иммунным ответом [9].

Примерно у 30% пациентов с первичным ГЛГ цитолитическая дисфункция развивается вследствие гомозиготных или компаунд-мутаций в гене *PRF1*, кодирующем перфорин — белок, продуцируемый NK-клетками (механизм врожденного иммунитета) и цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами (механизм адаптивного иммунитета) для индукции апоптоза клеток, инфицированных вирусом. При выделении перфорина в межклеточное пространство перфорин-полимеразы создают межклеточный канал (иммунный синапс), через который из цитолитических клеток в целевую клетку поступает гранзим B22 и активирует процесс ее апоптоза.

Другие варианты первичного ГЛГ развиваются вследствие мутаций в генах *MUNC13-4*, *STX11* и *STXBP2*, которые кодируют белки, участвующие в транспорте гранул, содержащих перфорин и гранзим, по межклеточному каналу [12–15]. Цитолитические клетки у пациентов с этими мутациями продуцируют достаточное количество перфорина, но нарушение процесса его высвобождения в межклеточный канал приводит к значительному снижению цитолитической активности иммунных клеток. Неспособность NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов лизировать вирус-содержащие клетки приводит к активации макрофагов, которая опосредована гиперпродукцией ИФН- γ и других провоспалительных цитокинов [16].

Вторичный ГЛГ

Вторичный ГЛГ может развиваться в любом возрасте. Не вызывает сомнений, что в основе патогенеза вторичного ГЛГ лежат генетическая предрасположенность, действие триггерных инфекционных агентов и наличие воспалительного процесса [17]. Триггерными факторами вторичного ГЛГ являются вирусные и бактериальные инфекции (часто вирусы Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы гриппа и парагриппа, парвовирус B19, иерсиниоз, сальмонеллез), сепсис, злокачественные новообразования, лекарственные препараты, аутовоспалительные/аутоиммунные заболевания [6, 8, 18].

Патогенез синдрома активации макрофагов. Вторичный ГЛГ у пациентов с аутовоспалительными/аутоиммунными заболеваниями исторически принято называть синдромом активации макрофагов. САМ — это одна из форм «цитокинового шторма», которая развивается у 10% пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом (сЮИА), а также при болезни Стилла взрослых, системной красной волчанке, дерматомиозите, системных васкулитах [9, 19–21].

Патогенез САМ связан с неконтролируемой экспансией Т-лимфоцитов и макрофагов на фоне сниженной цитолитической активности NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов. Один из ключевых цитокинов патогенеза сЮИА и САМ — ИЛ-6, он подавляет цитолитическую функцию NK-клеток путем снижения экспрессии этими клетками перфорина и гранзима [22]. Эта функция может

быть частично восстановлена при достижении медикаментозного контроля над ревматическим заболеванием, в том числе с применением моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 — тоцилизумаба [7, 12, 23].

Развитие цитолитической дисфункции при САМ у больных с сЮИА может быть связано и с генетическими факторами [24, 25]. Так, в результате полногеномного секвенирования у трети таких пациентов были выявлены гипоморфные мутации в генах, кодирующих синтез перфорина, а также белков, участвующих в транспорте перфорин-содержащих гранул на поверхность клетки (*PRFI*, *UNC13D*, *RAB27A*, *STXBP2*) [26–28].

При сЮИА, болезни Стилла взрослых, некоторых инфекциях, воспалительных и злокачественных заболеваниях, а также моногенных синдромах — NLRC4-САМ (синдром активации макрофагов, ассоциированный с инфламмасомой NLRC4) и XIAP-дефиците (X-сцепленный дефицит ингибитора апоптоза) — развитие САМ является результатом гиперпродукции ИЛ-1 и ИЛ-18, которая развивается вследствие активации инфламмасы [29–31]. У пациентов с NLRC4-САМ эта активность ассоциирована с доминантно-негативными мутациями, которые меняют свойства белковых субъединиц инфламмасы NLRC4. Гиперпродукция ИЛ-1β и ИЛ-18 с последующим развитием жизнеугрожающих состояний может наблюдаться и в случаях САМ при аутоиммунных/аутовоспалительных и инфекционных заболеваниях [32–34].

Дефекты цитолитических механизмов апоптоза клеток, инфицированных вирусом, или малигнизированных клеток, могут пролонгировать их выживание, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [35]. Вместе с тем известно, что цитолитические клетки могут быть напрямую вовлечены в процесс завершения иммунного ответа через индукцию апоптоза чрезмерно активированных иммунных клеток [36–38]. Эти наблюдения позволяют предположить, что при ГЛГ способность цитолитических клеток (NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов) индуцировать апоптоз таргетных клеток и антигенпрезентирующих клеток приводит к увеличению продолжительности иммунного ответа, длительному взаимодействию механизмов врожденного и адаптивного иммунитета на клеточном уровне, персистенции активированных Т-лимфоцитов и макрофагов, эскалации продукции провоспалительных цитокинов (ФНО, ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-33) и развитию «цитокинового шторма», который, в свою очередь, индуцирует активацию макрофагов, гемофагоцитоз, каскад внутрисосудистой коагуляции и прогрессирование полиорганной недостаточности [7, 12].

Таким образом, САМ и первичный ГЛГ имеют сходные патогенетические механизмы и сопровождаются развитием «цитокинового шторма» [39].

Патогенез COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма». После инфицирования клеток, экспрессирующих рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2) и мембрано-связанную сериновую протеиназу TMPRSS2 (эпителиальные клетки, альвеолярные эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки кровеносных сосудов и макрофаги), SARS-CoV-2 вызывает пироптоз, высвобождение патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), которыми является РНК вируса, и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (damage associated molecular patterns, DAMP), которыми являются АТФ, нуклеиновые кислоты и др. [40]. Распознавание PAMP осуществляется через рецепторы семейства PRRs

(pattern recognition receptors), которые экспрессируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки. Сигнальный процесс приводит к экспрессии транскрипционного фактора NF-κB, индуцирующего синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул, стимулирующих презентацию антигена, а также к активации медиаторов ИФН-I-зависимого противовирусного ответа [41–43]. В распознавании DAMP участвует семейство цитозольных белков NLR (NLRP1, -3, -4 и -7), активация которых приводит к образованию мультипротеинового цитоплазматического комплекса — инфламмасы. Инфламмаза конвертирует прокаспазу 1 в активную каспазу 1, которая, в свою очередь, конвертирует проИЛ-1β и проИЛ-18 в активные ИЛ-1β и ИЛ-18 [43, 44]. Распознавание DAMP эпителиальными, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами сопровождается продукцией и других провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИФН-γ-индуцируемый белок, IP-10, макрофагальный воспалительный белок 1α и 1β, MCP1), которые являются аттрактантами моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов в очаг инфекционного поражения. Инфильтрация легочной ткани клетками врожденной и адаптивной иммунной системы сопровождается усилением воспаления и значительным увеличением продукции ИФН-γ Т-лимфоцитами.

При нормальном иммунном ответе, если сигнальные пути активации иммунной системы находятся под контролем, вирус-специфические Т-лимфоциты поступают в очаг воспаления в самом начале воспалительного процесса и элиминируют пораженные клетки до распространения вируса. Нейтрализующие антитела блокируют вирусную инфекцию, альвеолярные макрофаги распознают комплексы антитело–вирус, а также клетки, подвергшиеся апоптозу, и уничтожают их путем фагоцитоза. Таким образом происходит клиренс вирусов при минимальном повреждении легких. Воспалительный процесс разрешается в первой или, в крайнем случае, во второй фазе COVID-19 и завершается восстановлением [40, 45, 46]. При дефектном иммунном ответе развивается третья фаза COVID-19 — «цитокиновый шторм». В легких продолжают накапливаться иммунные клетки, что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и повреждением легких. Развивающийся «цитокиновый шторм» приводит к поражению других органов и, соответственно, полиорганной недостаточности. Более того, нейтрализующие антитела, продуцируемые В-лимфоцитами, могут усилить инфекцию SARS-CoV-2 через феномен антителозависимого усиления инфекции, что приводит к дальнейшему органному повреждению [40, 45, 46].

Неожиданное и быстрое ухудшение состояния пациентов с COVID-19 наблюдается, как правило, на 7–10-е сут болезни, проявляется лихорадкой и одышкой, повышением уровня острофазовых маркеров воспаления (СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ), ферритина), коагулопатией (повышение концентрации D-димера, ДВС) и цитолитом (повышение активности КФК, ЛДГ) [47]. У большинства пациентов с критической формой COVID-19 клинические и лабораторные параметры болезни коррелируют с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ФНО) и их рецепторов (в частности, растворимого ИЛ2-Rα) в сыворотке крови [16, 18, 47].

Ряд специалистов проводит параллели между COVID-19-индуцированным «цитокиновым штормом», первичным ГЛГ или вторичным ГЛГ/САМ ввиду явного

сходства клинической картины: фебрильная лихорадка, цитопения, гиперферритинемия, повышение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ, коагулопатия и поражение легких (включая ОРДС), развивающееся примерно у 50% пациентов с вторичным ГЛГ [16, 48, 49]. При этом цитокиновый профиль при COVID-19-индуцированном «цитокиновом шторме», синдроме высвобождения цитокинов при CAR T-клеточной терапии, первичном ГЛГ и САМ в значительной мере совпадает [21, 50].

При COVID-19 также, как и при САМ, ключевыми медиаторами гипертрофии являются ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН- γ [51–53]. ИЛ-1 β индуцирует развитие САМ, который проявляется цитопенией, коагулопатией (тромбоцитопенией, гипофибриногенемией, повышением концентрации D-димера крови), гепатитом (повышением активности ЛДГ и аминотрансферазы), активацией макрофагов/гепатоцитов (значительным повышением концентрации ферритина крови) и характеризуется высоким HScore [8, 54]. ИЛ-6 вызывает иммунную дисрегуляцию, характеризующуюся комбинацией гиперцитокинемии, иммунологическим параличом (маркер — снижение экспозиции молекул HLA-DR на CD14+ моноцитах) и глобальной лимфопенией, включая CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты и NK-клетки [54]. Высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с тяжелым COVID-19 ассоциирована с выраженной лихорадкой, развитием двустороннего распространенного (> 50%) поражения легких, с прогрессированием ОРДС, с потребностью в искусственной вентиляции легких, развитием дыхательной недостаточности и высоким риском летального исхода болезни [55–57].

«Цитокиновый шторм» при COVID-19 скорее всего является следствием комбинации дефектного (или отсроченного) первичного противовирусного ответа с последующей персистирующей гиперцитокинемией (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО) и неадекватным Т-клеточным ответом (общей цитотоксичностью). Иммунодефицит, связанный со снижением числа Т-лимфоцитов или их функции, который развивается при COVID-19 и генетически детерминирован при первичном ГЛГ, является главной движущей силой большинства синдромов «цитокинового шторма» [7, 10, 58]. Все это приводит к нарушению клиренса клеток, подвергшихся апоптозу, или инфицированных/активированных макрофагов, усилению вирусной репликации и диссеминации с последующей ИЛ-18/ИФН- γ -индуцированной персистирующей активацией макрофагов, завершающейся массивным высвобождением цитокинов, гемофагоцитозом, коагулопатией и ОРДС [7, 59, 60].

ОРДС может быть также следствием так называемого САМ-подобного синдрома, вызванного проникновением SARS-CoV-2 в эпителиальные/эндотелиальные клетки через рецептор ACE2 (CD147), индукцией их апоптоза и некроза с последующим высвобождением большого количества хемокинов, рекрутированием иммунных клеток, инфильтрацией легочной ткани моноцитами, макрофагами, нейтрофилами и многоядерными гигантскими клетками, развитием локального иммунного ответа и преимущественного повреждения легких [39]. Активация клеток врожденной иммунной системы — дендритных клеток, альвеолярных макрофагов и нейтрофилов — приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО) и стимуляции дифференцировки наивных Т-лимфоцитов в Th1 и цитотоксические лимфоциты (CTLs или CD8+) [39]. САМ-подобное внутрилегочное воспаление сопровождается умеренным

повышением сывороточной концентрации ферритина, развитием выраженной локальной сосудистой дисфункции вследствие микротромбоза и геморрагий, что приводит к развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии [16]. Системные проявления ГЛГ, такие как выраженная гиперферритинемия, органомегалия и полиорганное поражение, при САМ-подобном внутрилегочном воспалении, как правило, не наблюдаются.

Факторы, предрасполагающие к развитию синдрома активации макрофагов

Поздний и слабый синтез интерферона I

Поздний и слабый синтез ИФН-I может быть одним из факторов, предрасполагающих к развитию САМ / САМ-подобного синдрома у пациентов с критической формой COVID-19. ИФН-I продуцируется в основном плазматоидными дендритными клетками, которые способны синтезировать и другие провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6), а также контролировать Т-клеточный ответ [61, 62]. Плазматоидные дендритные клетки — циркулирующие иммунные клетки, функционирующие как сигнальные, активирующиеся после физического контакта с клетками, инфицированными вирусом, с последующей активацией TLR7 и продукцией ИФН-I [62].

ИФН-I (ИФН- α/β) играет важную роль в формировании противовирусного ответа, обеспечивает деградацию РНК вируса внутри клетки и его клиренс, подавляет репликацию вируса, индуцирует восстановление клетки, является триггером пролонгированного ответа адаптивной иммунной системы, подавляет системный гипертрофический ответ [63–65]. У пациентов с нетяжелым/среднетяжелым течением COVID-19 развивается ранний мощный противовирусный ответ, опосредованный ИФН-I, с устойчивой экспрессией ИФН-стимулируемых генов [66–68], что обеспечивает быстрое снижение вирусной нагрузки, предотвращение деплеции Т-лимфоцитов и гиперцитокинемии [69–71]. Концентрация ИФН-I в крови пациентов с нетяжелым/среднетяжелым течением COVID-19 в течение первых 8–12 сут болезни значительно превышает таковую у больных с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 [72–74].

При критической форме COVID-19 выявляется выраженное подавление экспрессии ИФН-стимулируемых генов [73, 74]. Как показали в своем исследовании E. Paigo-Castineira et al., слабая и поздняя противовирусная ИФН-I-опосредованная реакция иммунной системы может быть результатом мутаций и снижения активности гена *IFNAR2*, кодирующего синтез второй субъединицы рецептора ИФН- α и - β , и гена *OAS1*, кодирующего синтез ИФН-I-индуцируемой олигодендилатсинтазы [75]. J. Hadjadj et al. зарегистрировали полное отсутствие ИФН- β у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести и снижение продукции ИФН- α у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания, что сопровождалось снижением клиренса вируса [74]. Последнее, а также активная репликация вируса в легких и повышенная вирусная нагрузка сопровождаются усиленным воспалительным ответом: массивной миграцией клеток врожденной иммунной системы (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов), гиперпродукцией ИЛ-6, ФНО, других провоспалительных цитокинов, опосредованной активацией NF- κ B, развитием САМ / САМ-подобного синдрома, ОРДС [16, 74, 76, 77].

Лимфопения и дефекты цитолитической активности NK-клеток и CD8+ T-лимфоцитов

Иммунодефицитное состояние у пациентов с COVID-19, развивающееся вследствие лимфопении, а также дефектов цитолитической функции NK-клеток и CD8+ T-лимфоцитов (генетически детерминированных при первичном ГЛГ), является главным патогенетическим механизмом большинства синдромов «цитокинового шторма» [7, 10, 58, 78, 79].

Лимфопения — один из характерных признаков COVID-19 [6, 80, 81]. Она наблюдается у более чем 80% пациентов и проявляется уменьшением количества клеток всех субпопуляций лимфоцитов: T-клеток памяти, цитотоксических T-клеток, регуляторных T- и B-лимфоцитов, NK-клеток [65, 74, 82]. Лимфопения прямо коррелирует с тяжестью заболевания [65, 83], ассоциирована с истощением функциональной активности лимфоцитов [82, 84], обратно коррелирует с сывороточной концентрацией ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, концентрацией маркеров истощения — PD-1 (рецептор программируемой смерти клеток) или Tim-3 (T-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен) [74, 82, 85].

Феномен иммунного истощения в основном касается CD8+ и в меньшей степени — CD4+ T-лимфоцитов, проявляется снижением продукции цитокинов, пролиферативной активности, цитотоксической функции T-клеток, увеличением экспрессии ингибиторных рецепторов (PD-1 и Tim-3) [86]. Функционально истощившиеся клетки утрачивают способность лизировать пораженные вирусом клетки-мишени. Эти наблюдения справедливы и для случаев тяжелого течения COVID-19 [84].

Предполагается несколько механизмов развития лимфопении при COVID-19. Во-первых, прямое инфицирование T-лимфоцитов SARS-CoV-2. Вирус не может реплицироваться в T-лимфоцитах, но оказывает цитопатический эффект и вызывает апоптоз и некроз T-клеток [87, 88], а, возможно, и пироптоз [40, 89]. Во-вторых, гиперпродукция ингибиторных цитокинов инфицированными легочными макрофагами или эпителиальными клетками, которые вызывают апоптоз T-клеток (ФНО), блокируют их пролиферацию (ИЛ-10) и рециркуляцию (ИФН-1) [67, 90, 91]. В-третьих, истощение T-клеток вследствие гиперпродукции ИЛ-10 [82]. В-четвертых, подавление костно-мозгового кроветворения при «цитокиновом шторме» и секвестрация лимфоцитов в легких при двусторонней пневмонии [68]. Однако по данным аутопсии легочная ткань инфильтрирована моноцитами, макрофагами и в небольшом количестве — многоядерными гигантскими клетками, а не лимфоцитами, что опровергает гипотезу о перераспределении лимфоцитов в легкие [66].

Наличие генетических или приобретенных дефектов цитолитической активности лимфоцитов у пациентов с COVID-19, характерных для первичного ГЛГ и САМ при аутоиммунных/аутовоспалительных заболеваниях, может быть причиной неспособности NK-клеток и цитолитических CD8+ T-лимфоцитов лизировать инфицированные SARS-CoV-2 клетки, равно как и антиген-презентирующие клетки. Это приводит к длительному, усиливающемуся взаимодействию механизмов врожденной и адаптивной иммунной системы, продукции большого количества провоспалительных цитокинов (ФНО, ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и ИЛ-33), развитию ОРДС, «цитокинового шторма», САМ / САМ-подобного синдрома и полиорганной недостаточности [7, 49, 92].

Нейтрофильные внеклеточные «ловушки»

Одним из возможных механизмов развития САМ / САМ-подобного синдрома у пациентов с критической формой COVID-19 является гиперактивация нейтрофилов, опосредованная действием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-17, ИФН- γ , ИФН- γ -индуцируемый протеин 10 и др.), которые являются аттрактантами нейтрофилов в очаг воспаления. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о прогностическом значении нейтрофилиоза и соотношении нейтрофилы/лимфоциты как независимых факторов риска критического течения COVID-19 [93–95]. У пациентов с тяжелым течением пневмонии и/или ОРДС отмечаются выраженная инфильтрация легочной ткани, гиперсекреция слизи в дыхательных путях, повышение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, выраженное повреждение легких и микротромбоз. Более того, в биоптатах ткани легкого выявляется инфильтрация нейтрофилами легочных капилляров с отложением фибрина, экстравазацией нейтрофилов в альвеолярное пространство и нейтрофильным мукозитом [66, 95].

Нейтрофилиоз при COVID-19 может быть источником значительных количеств нейтрофильной внеклеточной «ловушки» (NET). NET образуется при гибели нейтрофила (вследствие лизиса или нетоза — программируемой гибели нейтрофилов) и представляет собой сеть внеклеточных волокон, состоящих преимущественно из ДНК нейтрофилов. Последние вместе с бактерицидными белками и огромным количеством нейтрофильных ферментов связывают и убивают внеклеточные патогены с минимальным повреждением клеток макроорганизма [96]. Вместе с тем активное формирование NET может стимулировать воспалительные реакции, активировать микротромбоз, что приводит к повреждению легких, сердечно-сосудистой системы и почек [97–99]. Высвобождение NET и их высокая концентрация в плазме крови, трахеальном аспирате и биоптатах легких, а также нейтрофильная инфильтрация легочных капилляров, острый капиллярит с отложением фибрина, экстравазацией нейтрофилов в альвеолярное пространство и нейтрофильный мукозит выявлены в биоптатах легких умерших пациентов с COVID-19 [66, 100].

F.V. Protasio et al. показали, что SARS-CoV-2 может напрямую индуцировать высвобождение NET нейтрофилами, что в итоге приводит к смерти эпителиальных клеток легких *in vitro* [100]. Это позволяет предположить, что в условиях потери контроля над иммунным ответом сигнальное взаимодействие между макрофагами и нейтрофилами может привести к неконтролируемому, прогрессирующему воспалению, а формирование значительного количества NET является одним из звеньев патогенеза «цитокинового шторма» [95]. NET индуцируют и синтез макрофагами ИЛ-1 β — одного из медиаторов САМ, который, в свою очередь, активирует формирование NET [101–103]. Этот порочный круг может приводить к гипертрофии, усилению респираторной декомпенсации, микротромбозу, неадекватному иммунному ответу и в конечном итоге к критическому течению COVID-19 [95, 96, 104].

Пироптоз

Пироптоз представляет собой провоспалительную программируемую гибель клеток и характеризуется гиперпродукцией ИЛ-1 β . I.-Y. Chen et al. показали,

что трансмембранный белок вируса SARS-CoV виropин 3a активирует NLRP3 инфламмасому и секрецию макрофагами ИЛ-1 β , индуцируя таким образом клеточный пироптоз [105]. Высокая концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволяет предположить, что пироптоз является одним из звеньев патогенеза САМ у пациентов с критическим течением COVID-19 [106] и может быть обусловлен цитопатическим действием SARS-CoV-2 на клетки-мишени [89, 107, 108]. Массовая гибель таких клеток, высокая скорость процесса с высвобождением огромных количеств провоспалительных медиаторов и индукцией их синтеза миелоидными клетками могут привести к развитию «цитокинового шторма», САМ / САМ-подобного синдрома [109–111].

Пироптоз запускается при связывании PAMP вируса или DAMP, образующихся при повреждении вирусом клеток, с Nod-подобным мембранным рецептором, который является компонентом инфламмасы NLRP3, состоящей из сенсора (рецептор NLRP3), адаптера (апоптоз-ассоциированного белка, ASC) и эффектора (прокаспазы-1). Инфламмазома NLRP3 активирует классический воспалительный сигнальный каскад каспазы-1, которая стимулирует гиперпродукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 из молекул-предшественников и расщепляет газдермин D [89, 112]. При этом N-концевой домен газдермина D образует поры в плазматической мембране, через которые во внеклеточное пространство высвобождается содержимое клетки (DAMP, вирусные частицы) с последующим развитием и усилением воспалительной реакции и уничтожением инфицированных клеток [89, 113]. Под действием PAMP и DAMP может активироваться и неклассический сигнальный путь через каспазы-4, -5 и -11, которые также расщепляют газдермин D с последующим развитием пироптоза [113, 114].

Активация инфламмасы является одним из основных путей запуска воспаления. Отличительная особенность NLRP3 инфламмасы — это активация многими стимулами, что делает ее универсальным сигнальным механизмом воспаления. В результате и классический, и неклассический сигнальные пути пироптоза могут приводить к клеточной смерти и снижению числа Т-лимфоцитов, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, NK-клеток, регуляторных Т-лимфоцитов, что наблюдается у большинства пациентов с пневмонией и критическим течением COVID-19 [89, 115].

Генетическая предрасположенность к тяжелому течению COVID-19

Вариабельность клинической картины инфекции можно объяснить генетическими особенностями макроорганизма [116]. Генетической предрасположенностью также можно объяснить и высокую летальность при COVID-19 в некоторых семьях. Учитывая, что в развитии первичного ГЛГ ведущую роль играют именно генетические факторы, был проведен метаанализ частоты тяжелого течения COVID-19 с летальным исходом в странах, в которых высока распространенность развития первичного ГЛГ [21]. Интересно, что географическая распространенность этих двух состояний совпала. Таким образом, можно предположить, что мутации генов, которые приводят к развитию первичного ГЛГ, являются факторами риска тяжелого течения COVID-19. И наоборот, мутации генов, ассоциированные с семейной средиземноморской лихорадкой, оказывают протективный эффект и ассоциированы с не-

тяжелым течением заболевания. Последнее можно объяснить гипотезой, согласно которой эти мутации связаны с резистентностью к некоторым вирусам и бактериям. Более низкая смертность от COVID-19 в Израиле и Турции может подтверждать эту гипотезу [2]. Кроме того, известно, что у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, являющейся аутовоспалительным синдромом, САМ развивается редко [109].

Остается неизвестной роль патологических вариантов генов, ассоциированных с первичным ГЛГ и САМ, в наступлении летального исхода при COVID-19, как, например, у пациентов с летальным исходом гриппа (H1N1) и гемофагоцитозом, у которых были выявлены гетерозиготные миссенс-мутации в генах, ассоциированных с первичным ГЛГ и САМ (*PRF1* и *LYST*) [117].

COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм»

Особенности течения

Одним из постоянных симптомов САМ и «цитокинового шторма» при COVID-19 является фебрильная лихорадка. Лихорадка всегда рефрактерна к противомикробному лечению, сохраняется в течение 1–2 нед или вновь возобновляется после «светлого» промежутка, на 7–10-е, иногда на 14-е сут после начала заболевания [8].

Поражение кожи, которое наблюдается у 1,8–20,4% пациентов с COVID-19, является результатом окклюзии мелких и средних кровеносных сосудов микротромбами и повреждения иммунными комплексами, в результате чего могут развиваться генерализованная макулопапулезная, везикулезная, пустулезная, уртикарная, кореподобная, геморрагическая сыпь, эритродермия, отек, паникулит, пурпура, сетчатое/древовидное ливедо, некрозы с преимущественной локализацией на туловище и конечностях, «псевдообмороженная стопа» [110, 118].

Признаками САМ являются увеличение лимфатических узлов, развитие генерализованной лимфаденопатии, увеличение печени и/или селезенки [111, 119]. Поражение печени обнаруживается у большинства пациентов с САМ, варьируя от бессимптомного течения с изменениями в крови до развития печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома. Описано спонтанное возникновение веноокклюзионной болезни. Степень увеличения селезенки варьирует от выраженной до умеренной, когда спленомегалия выявляется лишь при инструментальных исследованиях [6]. Однако при COVID-19-индуцированном «цитокиновом шторме» выраженная органомегалия развивается не всегда [59, 120].

Поражение легких и дыхательная недостаточность (включая ОРДС) наблюдаются почти у 50% пациентов с САМ [48]. У пациентов с COVID-19 ОРДС развивается двумя путями [39]. Первый — как следствие повреждения эпителиальных/эндотелиальных клеток легких SARS-CoV-2 и развития пневмонии на 2–8-е сут от начала заболевания, которая проявляется усилением лихорадки, одышкой, сухим непродуктивным кашлем, болью в грудной клетке при дыхании и кашле. При проведении КТ легких выявляют признаки «матового стекла», «бульжной мостовой», уплотнение легочной ткани, утолщение междольковых перегородок [121]. Второй путь развития ОРДС — это прогрессирование САМ [39]. При прогрессировании САМ-подобного процесса

в легких, как и при САМ, могут развиваться дыхательная недостаточность, геморрагический альвеолит, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тромбоз сосудов легких, инфаркт легких [122, 123].

COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» приводит к развитию кардиоваскулярных осложнений — микроангиопатии с тромбозом, миокардита, аритмии, инфаркта миокарда, кардиомиопатии [124–126]. Эти осложнения наблюдаются как в начале заболевания, так и на фоне нарастания воспалительной активности [127, 128]. Одним из следствий миокардита, тромбоза мелких сосудов, микроваскулярной дисфункции или стресс-индуцированной кардиомиопатии является острая сердечная недостаточность. Острое повреждение миокарда сопровождается повышением концентрации биомаркеров цитолиза кардиомиоцитов [81, 124, 125].

Острое повреждение почек, наблюдаемое у 20–40% пациентов с «цитокиновым штормом», выступает неблагоприятным прогностическим фактором [47, 129–131]. Механизмы острого повреждения почек при критическом течении COVID-19 включают: кардиоренальный синдром, развивающийся вследствие правожелудочковой недостаточности при тяжелом течении пневмонии и перегрузки почек и/или левожелудочковой недостаточности, сопровождающейся низким сердечным выбросом и почечной гипоперфузией; прямое АПФ2-опосредованное повреждение вирусом тубулярного эпителия и подоцитов; митохондриальную дисфункцию и острый тубулярный некроз; рабдомиолиз; микроэмболию и микротромбоз как следствие гиперкоагуляции и эндотелиита [132–134].

Поражение ЦНС является следствием гипервоспалительного синдрома, а также прямого воздействия вируса на клетки мозга посредством аксонального транспорта SARS-CoV-2 через решетчатую кость и прилегающую обонятельную луковицу в мозг. Потеря обоняния в дебюте заболевания подтверждает этот механизм [135, 136]. Более того, виремия при инфекции SARS-CoV-2 предопределяет попадание вируса в церебральную циркуляцию через системный кровоток. Медленная микроциркуляция в капиллярном русле обеспечивает взаимодействие гликопротеина S SARS-CoV-2 с эндотелиальными клетками, экспрессирующими рецептор АПФ2. Развиваются вазодилатация, нейровоспаление, окислительный стресс, активируются протромботические процессы. При поражении ЦНС наблюдаются возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания вплоть до комы, менингизм, паралич черепно-мозговых нервов, психомоторное возбуждение, атаксия, гипотония, раздражительность, острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия, периферическая нейропатия, синдром Гийенна–Барре, выраженная общая слабость, непропорциональная степени анемии, а также ишемический или геморрагический инсульт, тромбоз церебрального венозного синуса, субарахноидальное кровоизлияние, менингит/энцефалит [137–139]. Кроме того, могут развиваться пресс-синдром и очерченные очаги демиелинизации по данным МРТ [138, 140, 141].

Для COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» характерны: лимфопения (снижение числа CD4+ и CD8+ Т-клеток, В-клеток, NK-клеток), снижение числа моноцитов, эозинофилов и базофилов, нейтрофилия, чаще нормальное или повышенное число тромбоцитов. Как и при САМ, наблюдается повышение концентрации СРБ, ферритина, активности АЛТ, АСТ и ЛДГ сыворотки крови, при этом концентрация триглицеридов, в отличие от САМ, находится в пределах референсных значений [120, 142, 143].

Повышение активности ЛДГ, сывороточной концентрации СРБ, D-димера и лимфопения при COVID-19 ассоциированы с высоким риском летального исхода [144–146]. Повышение маркеров клеточной смерти — печеночных ферментов, ЛДГ, D-димера, тропонина I — свидетельствует о повреждении печени, почек, кардиоваскулярной системы, о развитии тромбоза сосудов легких и легочной гипертензии [111, 147, 148].

Для прогрессирующего САМ характерны анемия, двух- или трехростковая цитопения, снижение СОЭ, повышение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ, нарастание концентрации ферритина, триглицеридов, билирубина, снижение концентрации натрия сыворотки крови [7, 123]. Увеличение концентрации СРБ также отражает активность САМ, хотя может свидетельствовать и о присоединении бактериальной инфекции [49]. По этой причине у больных с высокой концентрацией СРБ целесообразно определение прокальцитонина. Повышение этого биомаркера говорит о присоединении бактериальной инфекции, развитии сепсиса и ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 [149, 150].

Коагулопатия при COVID-19 характеризуется повышением в крови концентрации D-димера, а также фибрина / продуктов деградации фибрина, что отражает, с одной стороны, интенсивность формирования фибрина, а с другой — повышенный фибринолиз [151]. Удлинение протромбинового времени и активированного частичного тромбoplastинового времени, снижение активности антитромбина III и числа тромбоцитов при COVID-19 регистрируются реже, чем при ДВС, развивающемся при бактериальном сепсисе и коагулопатии при САМ [152]. Возможно выявление антител к фосфолипидам и $\beta 2$ гликопротеину [137]. При прогрессирующем ДВС развивается гипофибриногенемия, увеличивается протромбиновое и активированное частичное тромбoplastиновое время, снижаются активность антитромбина III и число тромбоцитов [152].

Определение цитокинов в периферической крови для подтверждения гипервоспаления при САМ имеет свои ограничения. В частности, трудным остается рутинное определение в крови ИФН- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Маркерами активности ИФН- γ при САМ являются CXCL9 и ADA2 (аденозин диаминаза 2). CXCL9 принадлежит к семейству хемокинов CXС и известен как монокин, синтез которого при инфекционном процессе и развитии иммунного воспаления и повреждения индуцирует исключительно ИФН- γ [153–155]. Экспрессия CXCL9 коррелирует с выраженностью инфильтрации тканей Т-лимфоцитами [156]. ADA2 — белок плазмы крови, который секретируют моноциты и макрофаги, относится к семейству ферментов, катализирующих конверсию аденозина в инозин [157, 158]. У взрослых повышенная концентрация ADA2 в биологических жидкостях описана при инфекциях, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных заболеваниях и вторичном ГЛГ [159–161]. У детей с сЮИА ADA2 является биомаркером САМ, синтез которого индуцирует ИЛ-18 и ИФН- γ . Активность ADA2 коррелирует с концентрацией маркеров активности САМ — ферритина и CXCL9 [162]. Определить концентрацию CXCL9 в реальном времени не всегда возможно, а ADA2 тестируется только в научных исследованиях. Сведения о биомаркерах COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» представлены в табл. 1 [8].

Таблица 1. Биомаркеры «цитокинового шторма» при COVID-19 (адаптировано из [8])

Биомаркер	Биология	Состояние при гипервоспалении	Состояние при COVID-19	Доступность теста*
СРБ	Высвобождается из клеток печени под влиянием ИЛ-6	Неспецифический показатель, удобен для мониторинга, подавляется блокадой ИЛ-6	Ассоциирует с тяжелым течением ОРДС	Широко доступен
Общий анализ крови	Многофакторная цитопения	Признак синдрома «цитокинового шторма» (особенно тромбоцитопения)	То же	То же
D-димер (повышение), фибриноген крови (снижение)	Продукты деградации фибрина, отражают ДВС-синдром	Может свидетельствовать о синдроме «цитокинового шторма»	То же	То же
ЛДГ, АСТ, АЛТ	Повреждение тканей, гепатит	То же	То же	То же
Ферритин	Активация макрофагов/гепатоцитов	Неотъемлемый элемент диагностики синдрома «цитокинового шторма», предиктор смерти от сепсиса	То же	То же
Отношение ферритин/СОЭ	СОЭ снижается параллельно с потреблением фибриногена	Более специфичен, чем показатель ферритина	Не изучался	То же
Прокальцитонин	Адипокин	Неспецифический показатель, удобный для мониторинга	Ассоциируется с тяжелым течением ОРДС	Широко/ограниченно доступен
IL-2Ra (CD25)	Отщепляется от T-лимфоцитов под действием провоспалительных протеаз	Включен в диагностические критерии ГЛГ, удобен для мониторинга	То же	Ограниченно доступен
ИЛ-6	Плеотропный провоспалительный цитокин	Высокая концентрация в крови, неспецифический показатель воспаления	Ассоциируется с тяжелым течением ОРДС	То же
Неоптерин	Метаболит ГТФ, индуцированный ИФН-γ	Высокая концентрация в крови и спинномозговой жидкости	Не изучался	То же
ИФН-γ	Классический цитокин Th1 клеток	Высокая концентрация в крови, но ограниченный динамический диапазон	Повышен (в сравнении со здоровыми)	Ограниченно доступен, доступен в исследовательских целях
CXCL9	Хемокин, индуцированный ИФН-γ	Высокая концентрация в крови у большинства пациентов с синдромом «цитокинового шторма»	Не изучался	Ограниченно доступен
ИЛ-1β	Цитокин, секретируемый посредством активации инфламасом	Высокая концентрация в крови, но ограниченный динамический диапазон	Ассоциация с тяжелым течением неоднозначна	Ограниченно доступен, доступен в исследовательских целях
ИЛ-18	Цитокин, секретируемый посредством активации инфламасом с участием ИФН-γ	Очень высокая концентрация может указывать на развитие ГЛГ, не удобен для мониторинга	Не изучался	Ограниченно доступен
ADA2	Высвобождается из моноцитов, активированных ИФН-γ	Высокая концентрация в крови у большинства пациентов с синдромом «цитокинового шторма»	То же	Ограниченно доступен, доступен в исследовательских целях
Белки S100	Высвобождаются активированными нейтрофилами/моноцитами	Высокая концентрация в крови при активном сЮИА и САМ, у некоторых пациентов с ОРДС	То же	То же
CD163	Высвобождаются с поверхности тканевых макрофагов	То же	То же	То же

* Упомянуты три категории доступности: широко или ограниченно доступен в клинических или только в исследовательских целях.

Примечание. ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ГЛГ — гематоцитарный лимфоцитиоз; САМ — синдром активации макрофагов; ADA2 — аденозин диаминаза 2; ИФН — интерферон; ИЛ — интерлейкин; ГТФ — гуанозинтрифосфат; сЮИА — системный ювенильный идиопатический артрит; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром.

Таблица 2. Диагностические критерии первичного ГЛГ (HLH-2004) (адаптировано из [111] с дополнениями)

Основной критерий
Молекулярно-генетическое подтверждение ГЛГ
Дополнительные критерии
1. Лихорадка (> 38,5 °С более 7 сут)
2. Спленомегалия (> 3 см из-под края реберной дуги)
3. Цитопения (двухростковая или более): <ul style="list-style-type: none"> • гемоглобин < 90 г/л (< 100 г/л у детей в возрасте менее 4 нед) • тромбоциты < 100×10⁹/л • нейтрофилы < 1,0×10⁹/л
4. Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия: <ul style="list-style-type: none"> • триглицериды (натощак) ≥ 3,0 ммоль/л (> 265 мг/дл) • фибриноген ≤ 1,5 г/л
5. Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах без признаков малигнизации
6. Низкая активность или отсутствие активности НК-клеток
7. Ферритин > 500 мг/л
8. sCD25 (растворимый рецептор ИЛ-2) ≥ 2400 ед./мл

Примечание. Диагноз ГЛГ устанавливается при обнаружении генетических маркеров болезни или пяти из восьми дополнительных критериев [111, 119]. Однако заподозрить ГЛГ и начать терапию можно и в случае, если пациент не соответствует всем пяти критериям [164, 165].

Диагностика

COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» — уникальная форма гипервоспалительного синдрома, который вместе с тем рассматривается как один из клинических вариантов вторичного ГЛГ/САМ. Следовательно, можно предположить, что для выявления или прогноза развития COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» могут быть использованы инструменты, уже применяемые для этих же целей в случаях первичного или вторичного ГЛГ/САМ. В частности, для диагностики первичного (семейного) ГЛГ предложены критерии HLH-2004 (табл. 2) [111], для диагностики вторичного ГЛГ — диагностическая шкала HScore (табл. 3) [120], для диагностики САМ у пациентов с сЮИА — критерии, предложенные и валидированные Европейской лигой против ревматизма (EULAR), Американской коллегией ревматологов (АКР) и Международной педиатрической ревматологической организацией по проведению клинических исследований (PRINTO) (табл. 4) [123].

Учитывая, что COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» расценивается как САМ или САМ-подобное заблуждение, R. Caricchio et al. проанализировали соответствие клинических проявлений и лабораторных показателей этого состояния диагностическим критериям первичного и вторичного ГЛГ/САМ у 513 пациентов, госпитализированных с COVID-19 [163]. Результаты анализа показали, что у большинства пациентов не было спленомегалии, двух- и трехростковой цитопении. Напротив, отмечались нормальное число моноцитов, нейтрофилез, нормальная или повышенная концентрация фибриногена крови, нормальная сывороточная концентрация триглицеридов, тогда как для ГЛГ характерны органомегалия, снижение концентрации фибриногена и повышение триглицеридов. У всех пациентов с COVID-19 регистрировались высокие сывороточные концентрации ферритина

Таблица 3. Диагностические параметры (HScore) вторичного ГЛГ (адаптировано из [120])

Показатель	Балл
Температура тела, °С: <ul style="list-style-type: none"> • < 38,4 • 38,4–39,4 • > 39,4 	0 33 49
Органомегалия: <ul style="list-style-type: none"> • отсутствует • гепато- или спленомегалия • гепето- и спленомегалия 	0 23 38
Цитопения*: <ul style="list-style-type: none"> • одностростковая • двухростковая • панцитопения 	0 24 34
Триглицериды, ммоль/л: <ul style="list-style-type: none"> • < 1,5 • 1,5–4,0 • > 4,0 	0 44 64
Фибриноген, г/л: <ul style="list-style-type: none"> • > 2,5 г/л • ≤ 2,5 г/л 	0 30
Ферритин, нг/мл: <ul style="list-style-type: none"> • < 2000 • 2000–6000 • > 6000 	0 35 50
АСТ, Ед./л: <ul style="list-style-type: none"> • < 30 • ≥ 30 	0 19
Признаки гемофагоцитоза в пунктате костного мозга: <ul style="list-style-type: none"> • нет • есть 	0 35
Наличие иммуносупрессии**: <ul style="list-style-type: none"> • нет • есть 	0 18

* Концентрация гемоглобина ≤ 9,2 г/дл, и/или число лейкоцитов ≤ 5000 мм³, и/или число тромбоцитов ≤ 110 000 мм³.

** ВИЧ-инфекция или длительное лечение иммунодепрессантами (глюкокортикостероиды, циклоспорин, азатиоприн).

Примечание. HScore может быть вычислен с использованием онлайн-калькулятора (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>).

на и СРБ. Последний не включен в диагностические критерии ГЛГ (см. табл. 2, 3). Концентрация растворимого рецептора ИЛ-2 (sIL-2R), еще одного диагностического критерия ГЛГ, в этом исследовании не определялась,

Таблица 4. Диагностические критерии синдрома активации макрофагов при сЮИА (адаптировано из [123])

Основной критерий
Ферритин сыворотки крови > 684 нг/мл
Плюс любые два из дополнительных:
1. Тромбоциты ≤ 181×10 ⁹ /л
2. АСТ сыворотки крови > 48 ед./л
3. Триглицериды сыворотки крови > 156 мг/дл
4. Фибриноген сыворотки крови ≤ 360 мг/дл

биопсия костного мозга и лимфатических узлов с целью выявления гемофагоцитоза не проводилась в связи с инвазивностью этих методов. В итоге было показано, что только 10/513 (2%) пациентов соответствовали диагностическим критериям ГЛГ (имели 5 из 8 критериев, необходимых для установления диагноза ГЛГ). Вместе с тем все пациенты соответствовали двум критериям — лихорадка и гиперферритинемия. HScore > 169 был лишь у 43/513 (8,3%) пациентов. Диагностическим критериям САМ соответствовали только 7/513 (1,4%) пациентов с COVID-19.

Учитывая, что клинические и лабораторные признаки COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» не соответствовали диагностическим критериям ГЛГ/САМ, R. Capicchio et al. предложили новые критерии развития «цитокинового шторма» при COVID-19 [163]. В обязательные критерии включены симптомы COVID-19, которые являлись показанием для госпитализации: 1) лихорадка, выраженная слабость, кашель и затруднение дыхания в течение 1 нед до госпитализации; 2) наличие «матового стекла» по данным КТ/рентгенографии легких с высоким разрешением; 3) положительный результат теста на SARS-CoV-2 (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, ОТ ПЦР). Концентрация ферритина и СРБ сыворотки крови также учитывали в числе обязательных критериев развития «цитокинового

шторма». В результате анализа 62 лабораторных показателей авторы выделили 12 параметров, которые могут быть независимыми предикторами развития «цитокинового шторма», и сгруппировали их в три кластера на основе представлений о механизмах развития болезни. В первый кластер были включены показатели, отражающие воспаление (сывороточная концентрация альбумина, доля лимфоцитов, количество нейтрофилов); во второй — клеточную смерть и повреждение тканей (активность АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентрация D-димера, тропонина I); в третий — преренальные электролитные нарушения (концентрация натрия, хлора, соотношение концентраций мочевины и креатинина) (табл. 5) [163]. По мнению авторов, предложенные критерии позволят не только выявлять «цитокиновый шторм», но и выделить пациентов с перспективой долгой госпитализации и высоким риском летального исхода. Более того, на основании оценки риска развития «цитокинового шторма» при COVID-19 может быть инициирована ранняя иммуносупрессивная противовоспалительная терапия с целью блокирования механизмов гипериммунного ответа, что, возможно, снизит летальность.

Заключение

Воспаление — необходимая часть эффективного иммунного ответа, без которой успешное разрешение инфекционного процесса и прекращение повреждения клеток невозможны. Воспалительный ответ обеспечивает распознавание патогена или травмы, рекрутирование необходимых клеток, разрешение проблемы и восстановление гомеостаза. Однако у некоторых пациентов с COVID-19 развивается неконтролируемый гиперовоспалительный иммунный ответ, который приводит к полиорганной недостаточности и летальному исходу.

В настоящее время нет консенсуса по вопросу, как обозначать гиперовоспалительный синдром, развивающийся при COVID-19. Одни предпочитают называть его «цитокиновым штормом», другие — вторичным ГЛГ или САМ. Вне зависимости от дефиниции не вызывает сомнений, что гиперовоспалительный ответ иммунной системы при тяжелом течении COVID-19 является следствием комбинации дефектного (или отсроченного) первичного ИФН-I-опосредованного противовирусного ответа и последующей гиперпродукции провоспалительных цитокинов в сочетании с нарушенным НК- и Т-клеточным ответом. Такие изменения характерны как для первичного ГЛГ, так и для САМ при сЮИА у детей, болезни Стилла взрослых, системной красной волчанке и других ревматических болезнях. В результате при тяжелом течении COVID-19 возникают нарушения клиренса клеток, подвергшихся апоптозу, или инфицированных/активированных макрофагов, усиление вирусной репликации и диссеминации с последующей ИЛ-18/ИФН-γ-персистирующей активацией макрофагов, завершающейся массивным высвобождением цитокинов, гемофагоцитозом, коагулопатией и ОРДС. Способствуют этому генетические особенности пациента и вируса, избыточное формирование внеклеточной нейтрофильной «ловушки», активация нетоза и пироптоза, лимфопения и истощение иммунной системы. Все эти факторы ассоциированы также и с развитием первичного и вторичного ГЛГ/САМ. Изучение механизмов развития COVID-19 привело к появлению нового термина — САМ-подобный синдром, который развивается

Таблица 5. Предикторы развития COVID-19-ассоциированного «цитокинового шторма» (адаптировано из [163])

Показатель	Значение
Ранние критерии* (все обязательные)	
+ признаки/симптомы COVID-19	
± положительный ОТ ПЦР-тест	
+ признаки «матового стекла»**	
Ферритин	> 250 нг/мл
С-реактивный белок	> 4,6 мг/дл
Плюс один критерий из каждого кластера	
Первый кластер: • альбумин • лимфоциты • нейтрофилы	< 2,8 г/дл < 10% > 11,4 × 10 ⁹
Второй кластер: • АЛТ • АСТ • D-димер • ЛДГ • тропонин I	> 60 ед./л > 87 ед./л > 4,930 нг/мл > 416 ед./л > 1,09 нг/мл
Третий кластер: • анионная разница*** • хлор • натрий • отношение мочевины : креатинин	< 6,8 ммоль/л > 106 ммоль/л > 4,9 ммоль/л > 29

* На момент госпитализации.

** Здесь — на компьютерной томограмме или рентгенограмме органов грудной клетки.

*** Разница между концентрацией катионов и анионов в плазме крови.

Примечание. ОТ ПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

после первого периода повреждения легких SARS-CoV-2 и является следствием апоптоза и некроза эпителиальных/эндотелиальных клеток, который запускает локальный иммунный ответ, похожий на синдром активации макрофагов, приводит к развитию ОРДС, но не сопровождается такими проявлениями САМ, как выраженная гиперферритинемия, цитопения, органомегалия, коагулопатия потребления. Однако, учитывая общие механизмы развития, наличие предрасполагающих факторов, возможную генетическую предрасположенность к первичному ГЛГ или САМ, САМ-подобный синдром может трансформироваться в классический синдром активации макрофагов, вместе с тем гипервоспаление при инфекции SARS-CoV-2 может манифестировать с цитопенией, коагулопатией, повреждением тканей/гепатита, активации макрофагов/гепатоцитов, т.е. с синдрома активации макрофагов. Таким образом, гипервоспалительный ответ при COVID-19 является уникальной разновидностью синдрома «цитокинового шторма», по каким-то параметрам похожего, а по каким-то нет на САМ, развивающийся при ревматических болезнях.

Как выявлять «цитокиновый шторм»? Разработанных, валидированных и общепринятых критериев COVID-19-индуцированного «цитокинового шторма» в настоящее время нет. Можно ли использовать диагностические критерии первичного ГЛГ, диагностическую шкалу HScore вторичного ГЛГ и критерии САМ? Мнения ученых по этим вопросам разошлись. С нашей точки зрения, все зависит от стадии развития «цитокинового шторма». На ранних этапах диагностические критерии первичного ГЛГ и шкала HScore (прогноз развития вторичного ГЛГ) нечувствительны. Это связано с отсутствием лейкопении (шкала HScore не дифференцирует нейтро- и лимфоцитопению), тромбоцитопении, гиперферритинемии (на ранней стадии COVID-19 концентрация ферритина редко превышает 2000 нг/мл), гипофибриногенемии, а также гипертриглицеридемии, органомегалии и гемофагоцитоза в костном мозге. Вместе с тем диагностические критерии САМ у пациентов с СЮИА, предложенные и валидированные EULAR, АКР и PRINTO, даже на ранних этапах могли бы быть информативными, так как в соответствии с этими критериями САМ можно диагностировать на основании повышения сывороточной концентрации ферритина > 684 нг/мл. В случае клинической манифестации

«цитокинового шторма» для его выявления возможно использование всех упомянутых критериев: критериев первичного ГЛГ, шкалы HScore для вторичного ГЛГ, критериев САМ.

Общие механизмы развития и предрасполагающие факторы указывают на целесообразность изучения диагностической ценности критериев, предложенных для раннего выявления САМ. Анализ опубликованных сведений показывает необходимость и вместе с тем ограничения мониторинга клинических и лабораторных показателей активности COVID-19 у всех госпитализированных пациентов. В этой связи актуальными остаются разработка, валидация и внедрение в клиническую практику ранних предикторов развития «цитокинового шторма». Последние могут быть использованы как в клинических, так и исследовательских целях для поиска эффективных технологий лечения больных с критической формой COVID-19. Очевидно, что на ранних стадиях болезни терапия должна быть нацелена на уменьшение вирусной нагрузки путем применения противовирусных препаратов и стимуляции синтеза ИФН-I, на поздних стадиях — на предупреждение и купирование гипервоспалительной реакции иммуномодулирующими/иммуносупрессивными, в том числе таргетными, противовоспалительными препаратами. Для решения вопроса о назначении такой терапии необходим мультидисциплинарный подход с участием инфекционистов, пульмонологов, анестезиологов-реаниматологов, иммунологов, ревматологов и гематологов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на бюджетные средства организации.

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

Участие авторов. Е.И. Алексеева, Р.Ф. Тепаев, И.Ю. Шилькорт, Т.М. Дворяковская, А.Г. Сурков, И.А. Криулин — поиск публикаций по теме, написание текста рукописи, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (accessed: 27.07.2020).
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> (accessed: 10.12.2020).
3. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:995–998. doi: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2020;39:405–407. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
5. Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80:656–665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>
8. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1059–1063. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41285>
9. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133:2465–2477. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
10. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58:5–17. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key006>
11. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagno-

- sis, and treatment. *J Pediatr*. 2013;163:1253–1259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.053>
12. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:259–268. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.179>
 13. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell*. 2003;115:461–473. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00855-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00855-9)
 14. Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet*. 2005;14:827–834. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi076>
 15. Zur Stadt U, Rohr J, Seifert W, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL-5) is caused by mutations in Munc18-2 and impaired binding to syntaxin 11. *Am J Hum Genet*. 2009;85:482–492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.09.005>
 16. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102537. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
 17. Strippoli R, Caiello I, De Benedetti F. Reaching the Threshold: A Multilayer Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome. *J Rheumatol*. 2013;40:761–767. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.121233>
 18. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620–2629. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
 19. Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, et al. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol*. 2015;25:393–400. doi: <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.974881>
 20. Gavand P-E, Serio I, Arnaud L, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev*. 2017;16:743–749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.010>
 21. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2014;383:1503–1516. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X)
 22. Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015;67:3037–3046. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39295>
 23. Grom AA, Villanueva J, Lee S, et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr*. 2003;142:292–296. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.110>
 24. Bracaglia C, Sieni E, Da Ros M, et al. Mutations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) related genes and abnormalities of cytotoxicity function tests in patients with macrophage activation syndrome (MAS) occurring in systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatr Rheumatol*. 2014;12:P53, 1546-0096-12-S1-P53. doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-S1-P53>
 25. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Overlap Between Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Whole-Exome Sequencing in Macrophage Activation Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:3486–95. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38793>
 26. Schulert GS, Canna SW. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. *Int Immunol*. 2018;30:195–203. doi: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy012>
 27. Spessott WA, Sanmillan ML, McCormick ME, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by dominant-negative mutations in STXBP2 that inhibit SNARE-mediated membrane fusion. *Blood*. 2015;125:1566–77. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-610816>
 28. Zhang M, Behrens EM, Atkinson TP, et al. Genetic defects in cytolysis in macrophage activation syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:439. doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0439-2>
 29. Wada T, Kanegane H, Ohta K, et al. Sustained elevation of serum interleukin-18 and its association with hemophagocytic lymphohistiocytosis in XIAP deficiency. *Cytokine*. 2014;65:74–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.09.007>
 30. Marsh RA, Madden L, Kitchen BJ, et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2010;116:1079–1082. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-256099>
 31. Girard C, Rech J, Brown M, et al. Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55:2237–2247. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew300>
 32. Canna SW, Girard C, Malle L, et al. Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with IL-18 inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1698–1701. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.022>
 33. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014;46:1140–1146. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3089>
 34. Liang J, Alfano DN, Squires JE, et al. Novel NLRC4 Mutation Causes a Syndrome of Perinatal Autoinflammation With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Hepatosplenomegaly, Fetal Thrombotic Vasculopathy, and Congenital Anemia and Ascites. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2017;20:498–505. doi: <https://doi.org/10.1177/1093526616686890>
 35. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet*. 2000;25:173–176. doi: <https://doi.org/10.1038/76024>
 36. Enders A, Zieger B, Schwarz K, et al. Lethal hemophagocytic lymphohistiocytosis in Hermansky-Pudlak syndrome type II. *Blood*. 2006;108:81–87. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4413>
 37. Jenkins MR, Rudd-Schmidt JA, Lopez JA, et al. Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time. *J Exp Med*. 2015;212:307–317. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20140964>
 38. Binder D, van den Broek MF, Kägi D, et al. Aplastic Anemia Rescued by Exhaustion of Cytokine-secreting CD8+ T Cells in Persistent Infection with Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *J Exp Med*. 1998;187:1903–1920. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.187.11.1903>
 39. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102567. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>
 40. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363–374. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
 41. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18:826–831. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3790>
 42. Mogensen TH. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:240–273. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08>
 43. Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, et al. The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol*. 2019;10:1745. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01745>
 44. Lucherini OM, Rigante D, Sota J, et al. Updated overview of molecular pathways involved in the most common monogenic autoinflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 110:3–9.
 45. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:337–342.

46. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10:102–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
47. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 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)
48. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest.* 2016;149:1294–1301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.004>
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The 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)
50. Garcia Borrega J, Gödel P, Rieger MA, et al. In the Eye of the Storm: Immune-mediated Toxicities Associated With CAR-T Cell Therapy. *HemaSphere.* 2019;3:e191. doi: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000191>
51. Weiss ES, Girard-Guyonvarc'h C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome. *Blood.* 2018;131:1442–1455. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820852>
52. Elouseily EM, Weiser P, Crayne CB, et al. Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2020;72:326–334. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41103>
53. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016;44:275–281. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>
54. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27:992–1000.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
55. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
56. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
57. Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
58. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15:5. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0130-4>
59. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies. *Annu Rev Med.* 2015;66:145–159. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061813-012806>
60. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematol.* 2016;174:203–217. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.14147>
61. Webster B, Assil S, Dreux M. Cell-Cell Sensing of Viral Infection by Plasmacytoid Dendritic Cells. *J Virol.* 2016;90:10050–10053. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.01692-16>
62. Cervantes-Barragan L, Lewis KL, Firner S, et al. Plasmacytoid dendritic cells control T-cell response to chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:3012–3017. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1117359109>
63. Crouse J, Kalinke U, Oxenius A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:231–242. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3806>
64. Makris S, Paulsen M, Johansson C. Type I Interferons as Regulators of Lung Inflammation. *Front Immunol.* 2017;8:259. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00259>
65. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221:1762–1769. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>
66. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49:411–417. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
67. Kamphuis E, Junt T, Waibler Z, et al. Type I interferons directly regulate lymphocyte recirculation and cause transient blood lymphopenia. *Blood.* 2006;108:3253–3261. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-027599>
68. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75:1564–1581. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14364>
69. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19:181–193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>
70. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529–539. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
71. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:407–412. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
72. Zhou Z, Ren L, Zhang L, et al. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe.* 2020;27:883–890.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017>
73. Trouillet-Assant S, Viel S, Gaymard A, et al. Type I IFN immunoprofiling in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:206–208.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.029>
74. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369:718–724. doi: <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
75. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature.* 2021;591(7848):92–98. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>
76. Roumier M, Paule R, Groh M, et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.04.20.20061861. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20061861>
77. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet Lond Engl.* 2020;395:1407–1409. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8)
78. Filipovich AH. The expanding spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:512–516. doi: <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834c22f5>
79. Stepp SE, Mathew PA, Bennett M, et al. Perforin: more than just an effector molecule. *Immunol Today.* 2000;21:254–256. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(00\)01622-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(00)01622-4)
80. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395:507–513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
81. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

82. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Infectious Diseases (except HIV/AIDS) 2020*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>
83. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa248. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
84. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:541–543. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>
85. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:486–499. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3862>
86. Saeidi A, Zandi K, Cheok YY, et al. T-Cell Exhaustion in Chronic Infections: Reversing the State of Exhaustion and Reinvigorating Optimal Protective Immune Responses. *Front Immunol*. 2018;9:2569. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02569>
87. Yue Y, Nabar NR, Shi C-S, et al. SARS-Coronavirus Open Reading Frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis*. 2018;9:904. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0917-y>
88. Tan Y-X, Tan THP, Lee MJ-R, et al. Induction of apoptosis by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 7a protein is dependent on its interaction with the Bcl-XL protein. *J Virol*. 2007;81:6346–6355. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.00090-07>
89. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. *SSRN Electron J*. 2020. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>
90. Mehta AK, Gracias DT, Croft M. TNF activity and T cells. *Cytokine*. 2018;101:14–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.003>
91. Brooks DG, Trifilo MJ, Edelmann KH, et al. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence *in vivo*. *Nat Med*. 2006;12:1301–1309. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1492>
92. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:27–49. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>
93. Wang W, He J, Lie Puyi, et al. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. *Intensive Care and Critical Care Medicine* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026989>
94. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
95. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
96. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2012;189:2689–2695. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>
97. Jorch SK, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017;23:279–287. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
98. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009;15:623–625. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.1959>
99. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:134–147. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
100. Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20201129>
101. Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, et al. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science*. 2015;349:316–320. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aaa8064>
102. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, et al. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *J Immunol Baltim Md*. 1950. 2013;190:1217–1226. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202388>
103. Meher AK, Spinosa M, Davis JP, et al. Novel Role of IL (Interleukin)-1 β in Neutrophil Extracellular Trap Formation and Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:843–853. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309897>
104. Golonka RM, Saha P, Yeoh BS, et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics*. 2020;52:217–221. doi: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00033.2020>
105. Chen I-Y, Moriyama M, Chang M-F, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroporin 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:50. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050>
106. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronavirus-es: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun*. 2020;109:102434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
107. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2020.05.003>
108. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020;52:731–733. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>
109. Rossi-Semerano L, Hermeziu B, Fabre M, et al. Macrophage activation syndrome revealing familial Mediterranean fever. *Arthritis Care Res*. 2011;63:780–783. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20418>
110. Kaya G, Kaya A, Saurat J-H. Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: Review of the Literature. *Dermatopathology*. 2020;7:3–16. doi: <https://doi.org/10.3390/dermatopathology7010002>
111. Henter J-I, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–231. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
112. Swanson KV, Deng M, Ting JP-Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:477–489. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
113. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. *Trends Biochem Sci*. 2017;42:245–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.10.004>
114. Man SM, Karki R, Kanneganti T-D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev*. 2017;277:61–75. doi: <https://doi.org/10.1111/immr.12534>
115. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2020;214:108393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
116. Rouse BT, Sehrawat S. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat Rev Immunol* 2010;10:514–526. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2802>
117. Schulert GS, Zhang M, Fall N, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Mutations in Genes Linked to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome in Fatal Cases of H1N1 Influenza. *J Infect Dis*. 2016;213:1180–1188. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv550>

118. Garg S, Garg M, Prabhakar N, et al. Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ systems. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13859. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13859>
119. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017;130:2728–2738. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788349>
120. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2613–2620. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38690>
121. Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101:263–268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>
122. Ravelli A, Davì S, Minoia F, et al. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29:927–941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.010>
123. Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:481–489. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208982>
124. Hua A, O’Gallagher K, Sado D, et al. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020;41:2130. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa253>
125. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol.* 2020;311:116–121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>
126. Kapadia S, Dibbs Z, Kurrelmeier K, et al. The role of cytokines in the failing human heart. *Cardiol Clin.* 1998;16:645–656, viii. doi: [https://doi.org/10.1016/s0733-8651\(05\)70041-2](https://doi.org/10.1016/s0733-8651(05)70041-2)
127. Li SS, Cheng C, Fu C, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* 2003;108:1798–1803. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32>
128. Yu C-M, Wong RS-M, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006;82(964):140–144. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.037515>
129. Antonini V. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients | COVID-19. <https://www.esicm.org/blog/?p=2789> (accessed: 02.08.2020).
130. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323:2052. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
131. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:308–310. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
132. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98:219–227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
133. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, et al. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020;5:935–939. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002>
134. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl.* 2020;395:1417–1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
135. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:104941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941>
136. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, et al. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2020;146:674. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0832>
137. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e38. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
138. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:683. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
139. Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke.* 2020;51:1356–1357. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029701>
140. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5:146–151. doi: <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000382>
141. On Behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke.* 2020;51:1910–1912. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030023>
142. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420–422. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
143. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7:998–1002. doi: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
144. Yan L, Zhang H-T, Gonçalves J, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell.* 2020;2:283–288. doi: <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7>
145. Liu X, Shi S, Xiao J, et al. Prediction of the Severity of the Coronavirus Disease and Its Adverse Clinical Outcomes. *Jpn J Infect Dis.* 2020;73:404–410. doi: <https://doi.org/10.7883/yoken.JIID.2020.194>
146. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395:1763–1770. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
147. Hayden A, Park S, Giustini D, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev.* 2016;30:411–420. doi: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.05.001>
148. Parry AH, Wani AH, Yaseen M, et al. Demystifying pulmonary vascular complications in severe coronavirus disease-19 pneumonia (COVID-19) in the light of clinico-radiologic-pathologic correlation. *Thromb Res.* 2020;196:559–560. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.043>
149. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>
150. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;22:782–784. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.017>
151. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(9):2103–2109. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
152. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1989–1994. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14578>

153. Müller M, Carter S, Hofer MJ, et al. Review: The chemokine receptor CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11 in neuroimmunity: a tale of conflict and conundrum. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2010;36:368–387. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01089.x>
154. Clark-Lewis I, Mattioli I, Gong J-H, et al. Structure-function relationship between the human chemokine receptor CXCR3 and its ligands. *J Biol Chem.* 2003;278:289–295. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M209470200>
155. Koper OM, Kamińska J, Sawicki K, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2018;27:849–856. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/68846>
156. Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, et al. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Front Neuroendocrinol.* 2001;22:147–184. doi: <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0214>
157. Ratech H, Martiniuk F, Borer WZ, et al. Differential expression of adenosine deaminase isozymes in acute leukemia. *Blood.* 1988;72:1627–1632. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V72.5.1627.1627>
158. Iwaki-Egawa S, Yamamoto T, Watanabe Y. Human plasma adenosine deaminase 2 is secreted by activated monocytes. *Biol Chem.* 2006;387:319–321. doi: <https://doi.org/10.1515/BC.2006.042>
159. Gakis C, Calia G, Naitana A, et al. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects. A hypothesis on the significance of ADA2. *Panminerva Med.* 1989;31:107–113.
160. Stancíková M, Lukác J, Istok R, et al. Serum adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:583–586.
161. Chen W, Zhang S, Zhang W, et al. Elevated serum adenosine deaminase levels in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2015;37:544–550. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12334>
162. Lee PY, Schulert GS, Canna SW, et al. Adenosine deaminase 2 as a biomarker of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:225–231. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216030>
163. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):88–95. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218323>
164. Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40:998–1004. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.14435>
165. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Алексеева Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Ekaterina I. Alexeeva*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1 [**address:** 2 bld 1 Lomonosovsky prosp., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** alekatya@yandex.ru, **SPIN-код:** 4713-9943, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Тепяев Рустэм Фаридович, д.м.н. [*Rustem F. Tepaev*, MD, PhD]; **e-mail:** tepaev@nczd.ru, **SPIN-код:** 3907-3234, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

Шилькрот Илья Юрьевич, к.м.н. [*Ilya Y. Shilkrot*, MD, PhD]; **e-mail:** 7606399@gmail.com **SPIN-код:** 5826-6385, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0369-9593>

Дворяковская Татьяна Маратовна, д.м.н. [*Tatyana M. Dvoryakovskaya*, MD, PhD]; **e-mail:** bzarova@nczd.ru, **SPIN-код:** 7524-7085, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8165-6401>

Сурков Александр Геннадьевич, к.м.н. [*Aleksander G. Surkov*, MD, PhD]; **e-mail:** asurkov@1msmu.ru, **SPIN-код:** 2805-9855, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6823-0273>

Криулин Иван Алексеевич, аспирант [*Ivan A. Kriulin*, PhD Student]; **e-mail:** kriulin.vanya@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2370-3182>

Е.В. Пеняева

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

Генетические аспекты аномалии Эбштейна и связанных с ней заболеваний сердца

Аномалия Эбштейна — врожденный порок сердца, для которого характерно наличие атриализованной части в правом желудочке, сформированной в результате смещения створок трехстворчатого клапана в правый желудочек и частичного сращения их с подлежащим миокардом. Атриализованная часть в правом желудочке занимает пространство между фиброзным кольцом правого предсердно-желудочкового отверстия и функциональным кольцом трехстворчатого клапана, представляющим собой зону смыкания свободных (не сращенных с подлежащим миокардом) краев его створок. Аномалия Эбштейна очень редко бывает изолированной, может сочетаться с рядом болезней сердца и являться интегральной частью наследственных синдромов. В настоящее время возрастает роль генетических исследований в изучении этиологии заболеваний человека и понимании связи разных заболеваний друг с другом. В обзоре представлены данные литературы о сочетании аномалии Эбштейна с другими заболеваниями сердца (врожденными пороками сердца, синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта, кардиомиопатиями, включая некомпактный миокард левого желудочка), в том числе в рамках наследственных синдромов, таких как синдромы Noonan, делеции 8p, делеции 18q, делеции 1p36, Пьера Робена. Освещаются генетические факторы (генные и хромосомные мутации), лежащие в основе аномалии Эбштейна и сочетающихся с ней заболеваний сердца. Анализ литературы позволяет заключить, что в основе сочетания аномалии Эбштейна с другими заболеваниями сердца лежит их генетическая связь.

Ключевые слова: аномалия Эбштейна, генные мутации, хромосомные мутации, генетическая связь

Для цитирования: Пеняева Е.В. Генетические аспекты аномалии Эбштейна и связанных с ней заболеваний сердца. Вестник РАМН. 2021;76(1):67–74. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1228>

67

Введение

Аномалия Эбштейна (АЭ) — врожденный порок сердца, при котором за счет смещения в правый желудочек и частичного сращения створок трехстворчатого клапана с подлежащим миокардом формируется атриализованная часть правого желудочка, занимающая пространство от фиброзного кольца правого предсердно-желудочкового отверстия до функционального кольца трехстворчатого клапана, представляющего собой зону смыкания свободных (не сращенных с подлежащим миокардом) краев

его створок. Ввиду недостаточности аномально сформированного трехстворчатого клапана атриализованная часть правого желудочка беспрепятственно сообщается с правым предсердием. Для АЭ характерна дилатация правых отделов сердца. Тяжесть клинического течения АЭ зависит от выраженности анатомических изменений в сердце. Основным методом лечения АЭ — хирургический, кардиохирургические методики продолжают совершенствоваться. АЭ крайне редко бывает изолированной, она может сочетаться с рядом болезней сердца [1–14] и являться интегральной частью наследственных синдромов

E.V. Penyaeva

A.N. Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery,
Moscow, Russian Federation

Genetic Aspects of Ebstein Anomaly and Related Heart Diseases

Ebstein anomaly is a congenital heart disease, which is characterized by the presence of atrialized portion of the right ventricle, formed as a result of displacement of the tricuspid valve leaflets into the right ventricle and their partial adherence to the underlying myocardium. Atrialized portion in the right ventricle occupies the space between the fibrous annulus of the right atrioventricular orifice and the functional annulus of tricuspid valve, which represents a zone of closure of free (non-adherent to the underlying myocardium) edges of its leaflets. Ebstein anomaly is very rarely isolated, and can be combined with a number of heart diseases and be an integral part of hereditary syndromes. Currently, the role of genetic research in the investigation of the etiology of human diseases as well as understanding of the relationship between different diseases is increasing. The review presents literature data on the combination of Ebstein anomaly with other heart diseases (congenital heart diseases, Wolf–Parkinson–White syndrome, cardiomyopathies, including left ventricular noncompaction), inter alia, within the scope of hereditary syndromes (Noonan syndrome, 8p deletion syndrome, 18q deletion syndrome, 1p36 deletion syndrome, Pierre Robin syndrome). Genetic factors (gene and chromosomal mutations) lying at the core of Ebstein anomaly, as well as heart diseases combined with it, are highlighted. The analysis of published data suggests that the combination of Ebstein anomaly with other heart diseases is based on their genetic linkage.

Keywords: Ebstein anomaly, Gene Mutations, Chromosomal Mutations, Genetic Linkage

For citation: Penyaeva E.V. Genetic Aspects of Ebstein Anomaly and Related Heart Diseases. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(1):67–74. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1228>

[2, 10–14]. Впервые АЭ была описана в 1866 г. прусским патологоанатомом Вильгельмом Эбштейном (Wilhelm Ebstein) [1]. История изучения АЭ отражает эволюцию знаний в вопросах анатомии, клинической картины, лечения этого врожденного порока сердца, однако генетическим аспектам АЭ и сочетающейся с ней патологии сердца уделено недостаточно внимания. В последние десятилетия появляются данные исследований о выявлении ранее неизвестных генетических мутаций [4, 5, 8, 9], обнаруженных при АЭ и сочетающихся с ней заболеваниях сердца, однако данные всех имеющихся исследований по генетике АЭ полностью не систематизированы, в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man [15] по АЭ содержится информация лишь о некоторых хромосомных мутациях, вызывающих АЭ, а о генных мутациях вовсе отсутствует. Вместе с тем генетические исследования играют все большую роль в изучении этиологии болезней человека, понимании связи болезней друг с другом и разработке методов их диагностики и лечения на молекулярно-генетическом уровне. Цель данного обзора — анализ данных литературы о генетических факторах, лежащих в основе АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца.

Для подготовки обзора были проанализированы данные опубликованных до апреля 2020 г. релевантных статей, найденные в следующих базах данных: Национальный цифровой ресурс «Руконт», eLIBRARY, Google Scholar, Pub Med, Scopus, Web of Science. При поисковых запросах использованы ключевые слова и их комбинации. Для русскоязычных публикаций в первой позиции: «аномалия Эбштейна», «врожденные пороки сердца», «кардиомиопатия(и)», «некомпактный миокард левого желудочка», «синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта»; во второй позиции: «генетика», «генетические аспекты», «мутация(и)», «генетический полиморфизм(ы)». Для англоязычных публикаций в первой позиции: «Ebstein anomaly», «Congenital Heart Disease(es)», «Cardiomyopathy(ies)», «Left Ventricular Non-compaction», «Wolf–Parkinson–White syndrome»; во второй позиции: «genetics», «genetic aspects», «mutation(s)», «genetic polymorphism(s)». Также использован материал двух монографий (по молекулярной биологии и клинической генетике).

Аномалия Эбштейна и другие заболевания сердца

АЭ может сочетаться с рядом врожденных пороков сердца. Наиболее частое сочетание отмечается либо с открытым овальным окном, либо с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) [1–4]. Реже АЭ сочетается с другими врожденными пороками сердца: атрезией легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой (МЖП), с дефектом МЖП (ДМЖП), открытым артериальным протоком (ОАП), дисплазией и пролапсом митрального клапана, двустворчатым аортальным клапаном, дисплазией клапана и гипоплазией ствола легочной артерии, полной или частичной формой открытого атриовентрикулярного канала (ОАВК), персистенцией левосторонней верхней полой вены, тотальным или частичным аномальным дренажем легочных вен, общим артериальным стволом (ОАС), транспозицией магистральных артерий (ТМА) [1, 2, 4, 5]. Левосторонняя АЭ может наблюдаться при корригированной ТМА [2, 4]. В рамках наследственных синдромов АЭ сочетается с ДМЖП и ОАП [13], стенозом и атрезией легочной артерии, [10–12], стенозом правого атриовентрикулярного

и полулунных клапанов [4, 14]. АЭ может сочетаться не только с врожденными пороками сердца. У 34% больных АЭ имеет место синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ) [3]. АЭ может сочетаться и с кардиомиопатиями (КМП). В трех случаях при АЭ обнаружена гипертрофическая КМП (ГКМП) [4, 6, 14], в одном — дилатационная КМП (ДКМП) [7]. При АЭ некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) составляет 17,9% от всей врожденной патологии левого сердца [1]. АЭ может протекать с атриовентрикулярной блокадой 1-й степени, блокадой правой ножки пучка Гиса [8].

Гемодинамические нарушения при АЭ определяются степенью смещения створок и недостаточностью трехстворчатого клапана. При невыраженном смещении створок и умеренной недостаточности трехстворчатого клапана нарушения кровообращения минимальны, симптоматика может отсутствовать в течение долгих лет [1]. Если смещение створок и недостаточность трехстворчатого клапана значительны, развивается дилатация правого предсердия и правого желудочка, возможно появление аритмий. При сочетании АЭ с открытым овальным окном или вторичным ДМПП возникают шунтирование крови справа налево и симптоматика артериальной гипоксемии [1]. Артериальная гипоксемия усугубляется, если АЭ сопутствует стенозу легочной артерии, создающий обструкцию выводу крови из правого желудочка, что приводит к росту давления в желудочке [10]. Описанные гемодинамические нарушения выражены еще сильнее при отсутствии сообщения между правым желудочком и легочной артерией в том случае, если АЭ сочетается с ее атрезией [10]. Для выживания больного необходимо наличие открытого овального окна либо ДМПП или ОАП.

Тяжелые гемодинамические нарушения развиваются при сочетании АЭ с ТМА, для которой характерна желудочково-артериальная дискордантность. В этом случае правый желудочек, функция которого при АЭ может сильно нарушаться, обеспечивает приток венозной крови в малый круг кровообращения. Выживание пациента возможно при наличии открытого овального окна или вторичного ДМПП, либо ОАП, либо ДМЖП. При этом приток венозной крови в легкие осуществляется через ОАП, а артериальная кровь притекает в большой круг кровообращения через открытое овальное окно либо вторичный ДМПП или ДМЖП [5].

В случае сочетания АЭ с ГКМП нарушения гемодинамики зависят от наличия и выраженности обструкции выхода из левого желудочка. Для сохранения достаточного системного выброса давление в левом желудочке повышается [14], впоследствии это приводит к декомпенсации левожелудочкового миокарда. Развитие нарушения кровообращения при сочетании АЭ с НМЛЖ и бивентрикулярным некомпактным миокардом во многом зависит от сохранности функции миокарда [4]. При сочетании АЭ и синдрома ВПУ гемодинамические нарушения могут усугубляться в связи с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией [3].

Генетические факторы, лежащие в основе аномалии Эбштейна и сочетающихся с ней заболеваний сердца

К настоящему времени найдены генные [4, 8, 9] и хромосомные [5, 10, 12–14] мутации, ведущие к возникновению АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца.

Мутации генов

У больных АЭ идентифицированы гетерозиготные миссенс-мутации гена *NKX2.5* с аутомно-доминантным путем передачи и варьирующей экспрессивностью: Asn188Lys [8], Ala42Pro [9]; причем у носителей первой мутации АЭ сочеталась с ДМПП, атриовентрикулярной блокадой 1-й степени, блокадой правой ножки пучка Гиса [8], у носителя 2-й мутации — с синдромом ВПУ, дисплазией митрального клапана [9]. Гетерозиготные мутации гена транскрипционного фактора *NKX2.5*, передающиеся аутомно-доминантным путем, найдены не только при АЭ, но и в семьях с ДМПП, ДМЖП, другими врожденными пороками трехстворчатого клапана, отхождением магистральных сосудов от правого желудочка, тетрадой Фалло (ТФ), семейной КМП, преимущественно сопровождающихся атриовентрикулярной блокадой 1–2-й степеней, идиопатической атриовентрикулярной блокадой 2–3-й степеней [8, 9], при некомпактном миокарде желудочков, синкопальных состояниях, внезапной сердечной смерти [16]. Авторы не уточняют особенности семейной КМП и пороков трехстворчатого клапана [8].

Белок *NKX2.5* — член эволюционно-консервативного семейства транскрипционных факторов НК, действует как ДНК-связывающий активатор транскрипции [17]. *NKX2.5* регулирует экспрессию генов ряда факторов, необходимых для развития сердца: желудочковой изоформы кальцийсвязывающего саркомерного белка миозина легких цепей-2 *MLC2v*, предсердной (ANP) и мозговой (BNP) форм натрийуретического пептида, а также транскрипционных факторов: *eHAND/HAND1*, экспрессирующегося в левожелудочковом миокарде и регулирующего дифференцировку кардиоцитов и клеток трофобласта, ангиогенез желточного мешка; *MEF2-C*, необходимого для дифференцировки кардиоцитов; *N-tux* и *Msx2*, которые регулируют пролиферацию, апоптоз, дифференцировку клеток [18]. У гомозиготных, нокаутных по гену *NKX2.5* мышинных эмбрионов формировалась сокращающаяся прямая сердечная трубка, но эндокардиальные подушечки и трабекулярный слой миокарда не были сформированы. Мыши умирали на стадии развития E 9–11,5 в результате нарушения процесса образования петли сердечной трубки, являющегося началом формирования сердечных камер, нарушения ангиогенеза и гемопоэза в желточном мешке, задержки роста и развития организма [18]. В биохимических исследованиях показано, что обнаруженная у больных АЭ гетерозиготная миссенс-мутация гена *NKX2.5* Asn188Lys приводит к снижению его ДНК-связывающей способности, также показано, что измененный в результате этой мутации ген *NKX2.5* доминантно ингибирует ген *NKX2.5* дикого типа [19].

При АЭ также обнаружены гетерозиготные мутации гена *MYH7* с аутомно-доминантным путем передачи и варьирующей экспрессивностью — три миссенс-мутации (Tyr283Asp, Asn1918Lys, Glu1573Lys). У одного пробанда с мутацией Tyr283Asp АЭ сочеталась с вторичным ДМПП и НМЛЖ, у другого — с НМЛЖ и гипоплазией легочной артерии. У пробанда с мутацией Asn1918Lys АЭ сочеталась с НМЛЖ. У пробанда с мутацией Glu1573Lys имело место сочетание АЭ с ДМЖП и гипертрабекулярностью миокарда верхушки левого желудочка [4]. У родственников пробандов с АЭ и мутациями гена *MYH7* часто встречался НМЛЖ, в одном случае присутствовала неуточненная форма КМП; встречались врожденные пороки сердца: АЭ, ДМЖП, двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты [4]. В четырех спорадических случаях АЭ также обнаружены гетерозиготные му-

тации гена *MYH7*: три миссенс-мутации (Tyr350Asp, Leu390Pro, Lys1459Asn), одна делеция (1220delGlu). Мутация Tyr350Asp возникла de novo, у носителя этой мутации АЭ сочеталась с бивентрикулярным некомпактным миокардом. Члены семей других пробандов не проходили клинического и генетического обследования. У носителей мутаций Leu390Pro и 1220delGlu АЭ сочеталась с НМЛЖ. У носителя мутации Lys1459Asn сопутствующая АЭ патология сердца не выявлена [4].

Ген *MYH7* кодирует сердечный β-миозин тяжелых цепей. Две тяжелые цепи наряду с двумя легкими и двумя регуляторными являются субъединицами молекулы миозина — мышечного сократительного белка, образующего толстые филаменты саркомера [20]. Также с мутациями *MYH7* связано развитие ГКМП, ДКМП, рестриктивной КМП [21].

Делеция гена *BMPRIA* в кардиомиоцитах зоны атриовентрикулярного канала у трансгенных мышей приводила к формированию анатомической картины АЭ с нарушением целостности фиброзного кольца трехстворчатого клапана, пропускающего правосторонние дополнительные предсердно-желудочковые миокардиальные соединения, по которым происходила передача импульса для предвозбуждения миокарда правого желудочка [22], составляя суть синдрома ВПУ. Делеция гена *BMPRIA* описана у 17-летнего пациента с врожденным пороком сердца ОАВК и экстракардиальными признаками синдромального поражения (низкий рост, задержка полового созревания, дисморфизм лица) [23]. Ген *BMPRIA* кодирует фермент серин-треониновую киназу, являющуюся рецептором 1-го А типа к костным морфогенетическим белкам BMP (Bone Morphogenetic Protein) — сигнальным молекулам семейства трансформирующего фактора роста-бета TGF-β (Transforming Growth Factor beta). Рецепторы 1-го и 2-го типов к BMP составляют трансмембранный рецепторный комплекс, связывание с которым необходимо белкам семейства BMP для последующей передачи внутриклеточного сигнала [24], в результате которой осуществляется регуляция процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, хемотаксиса, ангиогенеза, продукции межклеточного матрикса во время эмбрионального и постнатального развития [24]. Связывание молекулы экстрацеллюлярного стимулятора, выступающего в роли лиганда, с трансмембранным BMP-рецепторным комплексом инициирует передачу внутриклеточного сигнала по двум путям: «каноническому» с вовлечением белков SMAD (Similar to Mothers against Decapentaplegic), преобразующих внутриклеточные сигналы и регулирующих транскрипцию, и «неканоническому» — через сигнальный путь митоген-активируемых протеинкиназ MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase). Путь передачи BMP-сигнала зависит от способа связывания лиганда с рецепторами: связывание с уже существующим трансмембранным рецепторным комплексом индуцирует передачу внутриклеточного сигнала через «канонический» BMP–SMAD-путь; связывание лиганда с рецептором 1-го типа с последующим вовлечением рецептора 2-го типа приводит к активации «неканонического» MAPK-опосредованного пути [25]. В каскад MAPK вовлечены ферменты протеинкиназы, осуществляющие фосфорилирование в ответ на действие экстрацеллюлярных стимулирующих факторов. Нарушение пути MAPK лежит в основе синдрома Noonan [26]. Патология сердца при этом синдроме включает ГКМП и врожденные пороки сердца, среди которых встречается АЭ, изолированная и сочетающаяся со стенозом легочной

артерии. Также встречаются другие врожденные пороки сердца: септальные дефекты, ОАП, коарктация, кинкинг, клапанный и подклапанный стеноз аорты, подаортальная мембрана, атрезия легочной артерии с ДМЖП, отхождение магистральных сосудов от правого желудочка [11]. Синдром Noonan — аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутациями в генах *PTPN11* [27], *KRAS*, *NRAS*, *SOS1*, *RAF1* [26]. Белки, кодируемые генами *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *SOS1*, *RAF1*, являются участниками сигнального пути MAPK, последовательно взаимодействующими друг с другом. Ген *PTPN11* кодирует нерецепторную тирозин-фосфатазу SHP-2, выполняющую роль промежуточного белка, связывающего трансмембранный рецептор, получивший экстрацеллюлярный сигнал, с цитоплазматическими белками [28]. Образовавшийся комплекс из трансмембранного рецептора и тирозин-фосфатазы SHP-2 стимулирует белки семейства Ras, к которым относятся белки, кодируемые генами *KRAS* и *NRAS*. Белки Ras представляют собой гуанозинтрифосфатазы, связанные с мембраной клетки, участвующие в передаче внутриклеточного сигнала. Активация белков Ras обеспечивается белками SOS, являющимися гуанозинтрифосфатазами, относящимися к факторам, обменивающим гуаниннуклеотиды. Активация Ras запускает ферментативный каскад, в котором участвует несколько внутриклеточных MAPK, каждая предыдущая из них фосфорилирует и активирует последующую. Первая киназа, с которой взаимодействуют активированные белки Ras, — внутриклеточная серин-треонин-киназа RAF1, кодируемая одноименным геном. Последняя активированная MAPK фосфорилирует факторы транскрипции, изменяя активность генов [29, 30]. Активация сигнального пути MAPK связана с функционированием в клетке программ пролиферации, апоптоза, дифференцировки, иммунного ответа, транскрипции [29].

Мутации хромосом

Микродупликация 22q11.2 обнаружена у больного с АЭ, пороком конотрункуса D-ТМА и ДМЖП, а также экстракардиальными признаками синдромального поражения (уплощенная форма черепа, низкопосаженные уши, короткая шея, волчья пасть, ретрогнатия) [5]. В локусе 11.2 длинного плеча 22-й хромосомы размещен ген *ERK2*, кодирующий экстрацеллюлярную сигнал-регулируемую серин-треониновую киназу-2 (Extracellular Signal-regulated Kinase-2), которая относится к MAPK, задействованным в финале каскада MAPK-пути. С участием ERK2 в MAPK-пути осуществляются фосфорилирование и активация фактора сывороточного ответа SRF (Serum Response Factor) [31], который регулирует экспрессию гена *NKX2.5* [32]. В локусе 22q11.2 также идентифицирован ген транскрипционного фактора *TBX1*, принадлежащего эволюционно-консервативному семейству T-box. Мутации гена *TBX1* обнаружены у пациентов с клинической картиной синдрома делеции 22q11.2 [33] и несиндромальными формами врожденных пороков конотрункуса [34]. *TBX1* регулирует экспрессию гена *FGF8*, относящегося к семейству факторов роста фибробластов FGF (Fibroblastic Growth Factor) [35]. FGF8 оказывает влияние на миграцию, выживание клеток нервного гребня — структуры раннего эмбриогенеза, состоящей из выделяющихся из замыкающейся нервной трубки клеток, активно перемещающихся по организму и дифференцирующихся в разные зрелые ткани, среди которых нервные ткани, эндокринные производные, хрящи и кости черепа, соединительная и мышечные ткани [36]. Мыши с мута-

цией гена *FGF8*, сопровождающейся недостаточностью FGF8, демонстрировали фенотип синдрома 22q11.2 человека [37]. У эмбрионов птиц удаление экспрессирующей FGF8 эндодермы, прилежащей к прекардиальной мезодерме, приводило к подавлению экспрессии NKX2.5 [38], что указывает на регулирующее влияние FGF8 на NKX2.5. Делеция 22q11.2 лежит в основе одноименного синдрома, включающего конотрункальные врожденные пороки сердца [33, 39].

Терминальная делеция 8p23.1 идентифицирована у двух пациентов с АЭ, сочетавшейся со стенозом легочной артерии в одном случае и с ДМЖП и ОАП — в другом. У обоих пациентов врожденный порок сердца был составляющим элементом синдрома делеции 8p. При данном синдроме встречаются и другие врожденные пороки сердца: ОАВК, отхождение магистральных сосудов от правого желудочка [12, 13]. Делетированный участок 8-й хромосомы содержит локус 8p23.1-p22, на котором картирован ген *GATA4* [40]. *GATA4* — транскрипционный фактор, являющийся кофактором NKX2.5, в частности, синергично с NKX2.5 он активирует промотор гена предсердного натрийуретического пептида, регулируя экспрессию этого гена [41]. Мутации гена *GATA4* выявлены при несиндромальных формах врожденных пороков сердца: вторичном ДМПП, ДМЖП, ОАВК, стенозе легочной артерии, ОАП [42].

У трех пациентов с АЭ [12, 14], сочетающейся в одном случае со стенозом легочной артерии [12], во втором — с синдромом ВПУ [14], в третьем — со стенозом трехстворчатого, легочно-артериального, аортального клапанов, ДМЖП, ГКМП [14], при кариотипировании диагностирована терминальная делеция 18q21.3, 18q21.33, 18q21.2 соответственно [12, 14]. Во всех случаях патология сердца была интегральной частью синдрома делеции 18q. Также при данном синдроме могут встречаться ДМПП, атрезия легочной артерии с интактной МЖП, ОАП, аномальный дренаж легочных вен [14]. Среди генов, локализующихся на участке длинного плеча 18-й хромосомы, утраченном в результате терминальной делеции, представляет интерес ген *NFATC1*, кодирующий ядерный фактор активированных Т-клеток-1 (Nuclear Factor for Activated T-cell) [43], относящийся к семейству транскрипционных факторов NFAT, которые действуют в качестве посредников в процессе активации генов цитокинов в ответ на антигенную стимуляцию Т-клеток. Факторы NFAT участвуют в регуляции иммунного ответа, апоптоза, пролиферации, дифференцировки, миграции клеток, ангиогенеза [44]. *NFATC1* экспрессируется в сердце мышей со стадии E7,5 в эндотелии эндокарда, который дает начало клапанам сердца и принимает участие в формировании МЖП. Кальциевый сигналинг критичен для активации факторов NFAT. Повышение уровня внутриклеточного кальция сопровождается активацией кальцийсвязывающего белка кальмодулина, который активирует серин-треониновую фосфатазу кальцийневрин. Кальцийневрин дефосфорилирует *NFATC1*. В результате дефосфорилирования *NFATC1* активируется и перемещается из цитоплазмы, где он находился в покоящемся состоянии, в ядро эндотелиальных клеток эндокарда. Активация *NFATC1* является индуктивным стимулом к дифференцировке зачатка клапанов сердца. Мышиные эмбрионы с разрушенным геном *NFATC1* погибали на стадии E14,5 от сердечной недостаточности вследствие нарушения формирования клапанов сердца и МЖП [45]. Активация *NFATC1* в эндотелиальных клетках эндокарда ингибирована у эмбрионов, гомозиготных по нуль-мутации гена *NKX2.5* трансгенных мышей [46], что указывает на то, что *NFATC1* поддер-

жен регулируемому влиянию NKX2.5. Экспрессия гена *NFATC1* также регулируется в сигнальном пути BMP [47]. У человека мутации гена *NFATC1* связывают с несиндромальными формами врожденных пороков сердца: ДМПП, ДМЖП, двустворчатого аортального клапана [48].

Терминальная делеция 1p36.32 верифицирована у пациентки с АЭ при синдроме делеции 1p36 [12]. Патология сердца при этом синдроме представлена врожденными пороками сердца, к которым кроме АЭ относятся: ДМПП, ДМЖП, двустворчатый аортальный клапан, стеноз, дисплазия и атрезия клапана легочной артерии, недостаточность митрального клапана, ТФ, коарктация аорты, стеноз выводящего отдела правого желудочка; а также КМП, среди последних преобладает НМЛЖ [49]. В локусе 1p36.23–p34.3 находится ген *HSPB1* [50]. Продуктом этого гена является белок HSPB1, относящийся к малым белкам теплового шока, не обладающим АТФ-азной активностью и выполняющим шапероноподобную функцию, заключающуюся в их способности предотвращать или замедлять агрегацию частично денатурированных белков, образующихся при неблагоприятных воздействиях, и переносить их на АТФ-зависимые шапероны. HSPB1 формирует олигомерный комплекс с другим малым белком теплового шока α B-кристаллином [51]. Ген α B-кристаллина *CRYAB* картирован на 11-й хромосоме человека в локусе 11q22.3–q23.1 [52], который при АЭ претерпевает мутации. Так, у больного, имевшего АЭ и стеноз легочной артерии, найдена интерстициальная делеция длинного плеча 11-й хромосомы, больной имел кариотип: 46, XY, del(11)(11q21q23). У пациентки с АЭ и атрезией легочной артерии диагностирована трисомия 11, причем дополнительная 11-я дериватная хромосома образовалась в результате сбалансированной транслокации участка 22-й материнской хромосомы на 11-ю, у больной был следующий кариотип: 47, XX, + der(22)t(q23;q11.2). У обоих больных врожденный порок сердца наблюдался в рамках синдрома Пьера Робена [10]. HSPB1 и α B-кристаллин, являясь кофакторами, сохраняют цитоскелетные белки кардиомиоцитов от повреждения. Показано, что в культуре крысиных кардиомиобластов H9C2 белок HSPB1 ослабляет индуцированное доксорубицином ремоделирование F-актина [53], а α B-кристаллин предотвращает термоиндуцированную агрегацию F-актина [54]. В кардиомиоцитах взрослых крыс α B-кристаллин предупреждает ишемическое повреждение α -актинина [55]. Примечательно, что в кардиомиоцитах правых отделов сердца при АЭ выявлены изменения ультраструктуры, свидетельствующие о нарушении их цитоскелетных белков [56]. У пациентов нескольких многочисленных групп обнаружена статистически значимая положительная корреляция между идиопатической ДКМП и наличием однонуклеотидного полиморфизма гена *HSPB1* [57]. Мутации гена α B-кристаллина описаны у пациентов с ДКМП и отсутствием признаков синдромального поражения [58]. HSPB1 и α B-кристаллин активны в фосфорилированном состоянии, а фосфорилирование происходит в MAPK-пути [53–55].

Обсуждение

Анализ литературных данных, освещающих генетические аспекты АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца, показывает, что в основе АЭ, а также ее связи с другими заболеваниями сердца лежат как генные, так и хромосомные мутации. Генные мутации ответственны

за несиндромальные формы АЭ [4, 8, 9], хромосомные — за синдромальные [5, 10, 12, 14]. Тип наследования АЭ, согласно данным литературы [4, 8, 9], — аутосомно-доминантный, экспрессивность — варьирующая [9, 4]. Однако нельзя исключить, что возможны и другие пути наследования АЭ, подобно тому, как это имеет место при синдроме Элерса–Данлоса, представляющего собой генетически гетерогенную группу заболеваний с разными путями наследования [60]. АЭ могут вызывать мутации разных генов [4, 8, 9]. Идентичность или значительное сходство фенотипических проявлений заболеваний, вызванных мутациями разных генов, могут объясняться единством механизмов, в которые вовлечены эти гены [59]. Так, мутантные гены, отвечающие за развитие АЭ и связанных с ней заболеваний сердца, кодируют разнообразные по механизму действия факторы, участвующие в обеспечении различных клеточных функций. Основные биологические функции клетки реализуются посредством взаимодействия внеклеточного стимула с рецептором на поверхности клетки и передачи сигналов внутрь клетки, которые в большинстве случаев представляют собой цепь последовательных биохимических реакций, осуществляемых ферментами [30]. Так, ген *BMPRIA* кодирует рецепторный фермент, участвующий в трансмембранной передаче сигнала после связи с внеклеточным стимулом, гены *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *ERK2* — ферменты, осуществляющие внутриклеточную передачу сигнала. По достижении сигналом клеточного ядра начинают действовать факторы транскрипции. Гены *NKX2.5*, *GATA4*, *NFATC1*, *TBX1* кодируют транскрипционные факторы — белки, регулирующие экспрессию других генов. Факторы транскрипции регулируют экспрессию генов таким образом, что синтез множества новых белков может быть ответом на единственный сигнал [30]. В процессе передачи внутриклеточного сигнала происходит также активация белков, обладающих защитными функциями, в том числе малых белков теплового шока, к последним относятся белки, кодируемые генами *HSPB1*, *CRYAB*, которые защищают цитоскелетные белки кардиомиоцитов от повреждения. Клеточная активация сопровождается по меньшей мере частичными изменениями цитоскелета, которые могут быть существенным или основным компонентом клеточного ответа. Процесс трансформации внеклеточного сигнала в собственную внутриклеточную активность, приводящий к определенному ответу клетки (например, пролиферации, смерти), называется сигнальным путем [30]. Координированная деятельность клеток многоклеточного организма обеспечивается различными сигнальными путями. В результате пересечения сигнальных путей происходит формирование сигнальных сетей. Мутантные гены, ответственные за формирование АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца, являются участниками по меньшей мере трех сложнопереплетающихся молекулярно-генетических сигнальных путей — MAPK-пути, пути BMP, кальциевого сигнального пути, вовлеченных в процесс кардиогенеза и образующих сигнальную сеть (рис.).

Вместе с тем различные мутации одних и тех же генов могут вызывать как АЭ, так и другие заболевания сердца, с которыми может сочетаться АЭ. Фенотипические проявления заболеваний, обусловленных мутациями одного гена, зависят от типа мутации, ее локализации в гене, определяющих нарушение функции белка, кодируемого геном. Механизмы возникновения клинических различий заболеваний, вызванных мутациями одного гена, являются менее изученными. Рассматривается нарушение

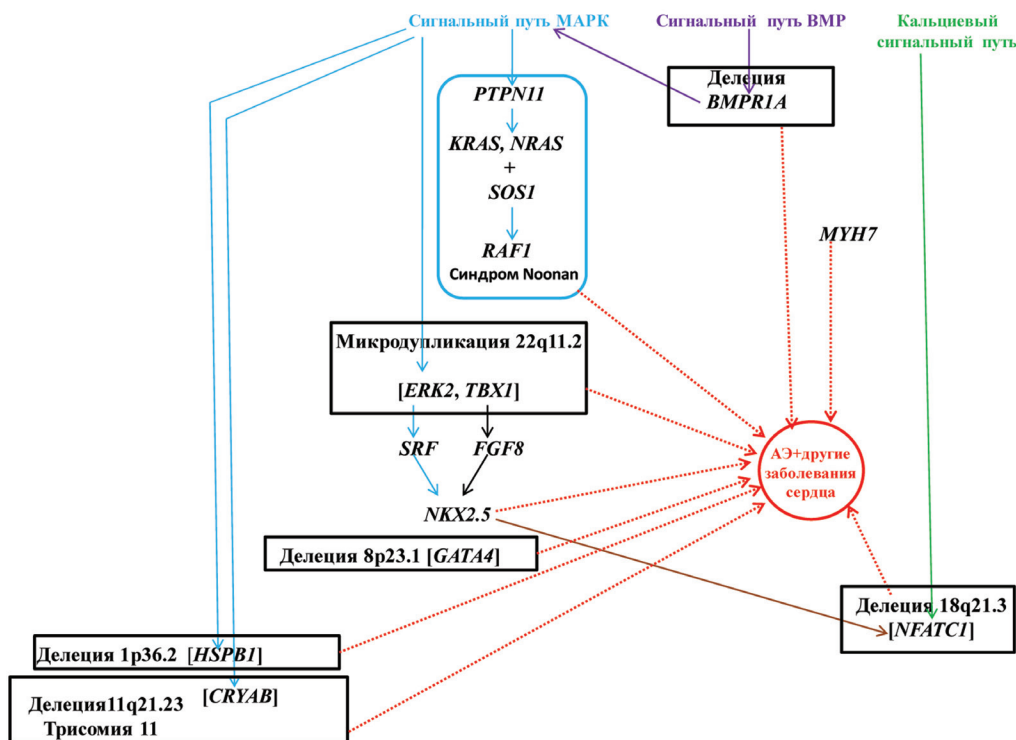


Рисунок. Схема молекулярно-генетических сигнальных путей, ответственных за формирование АЭ и сочетающихся с ней заболеваний сердца

альтернативного сплайсинга гена — явления, заключающегося в том, что из одного первичного РНК-транскрипта в процессинге РНК в разных тканях образуется несколько мРНК-транскриптов различающейся длины. Соответственно, синтезированные полипептидные цепи белков также будут различаться, а следовательно, одна и та же ДНК-последовательность может кодировать несколько разнообразных белковых продуктов. В основе клинического полиморфизма, в том числе семейного, лежит воздействие генов-модификаторов и полиморфных аллелей генов со сходными функциями [59]. Интегративный характер взаимодействия генотипа и фенотипа может значительно затруднять диагностику наследственной патологии.

Заключение

Понимание генетических нарушений, ответственных за формирование фенотипической картины АЭ и ее связи с другими заболеваниями сердца, может быть

важным шагом в развитии диагностических стратегий, направленных на молекулярную диагностику мутаций с выявлением первичных биохимических нарушений и последующей попыткой воздействия на продукты мутантных генов как терапевтические мишени. Перспективной представляется возможность изучения методов генотерапии.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства автора.

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

Участие авторов. Е.В.Пеняева — концепция и дизайн обзора, поиск и разработка критериев отбора источников литературы, анализ литературных данных, создание и редактирование текста, создание рисунка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, et al. Ebstein’s anomaly. *Circulation*. 2007;16;115(2):277–285. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.619338>
2. Frescura C, Angelini A, Daliento L, Thiene G. Morphological aspects of Ebstein’s anomaly in adults. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48(4):203–208. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2000-6893>
3. Khositseth A, Danielson GK, Dearani JA, et al. Supraventricular tachyarrhythmias in Ebstein anomaly: management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(6):826–833. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.02.12>
4. Postma AV, van Engelen K, van de Meerakker J, et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(1):43–50. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.110.957985>
5. Laitenberger G, Donner B, Gebauer J, Hoehn T. D-transposition of the great arteries in a case of microduplication 22q11.2. *Pediatr Cardiol*. 2008;29(6):1104–1106. doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-007-9150-7>
6. de Agustín JA, Perez de Isla L, Zamorano JL. Ebstein anomaly and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2008;29(20):2525. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn186>
7. Areias JC, Valente I. Congenital heart malformations associated with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1987;17(1):83–88. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(87\)90035-0](https://doi.org/10.1016/0167-5273(87)90035-0)
8. Benson DW, Silberbach GM, Kavanaugh-McHugh A, et al. Mutations in the cardiac transcription factor NKX 2.5 affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest*. 1999;104(11):1567–1573. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI8154>

9. Gioli-Pereira L, Pereira AC, Mesquita SM, et al. NKX 2.5 mutations in patients with non-syndromic congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2010;138(3):261–265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.08.035>
10. de Lonlay-Debeney P, de Blois MC, Bonnet D, et al. Ebstein anomaly associated with rearrangements of chromosomal region 11q. *Am J Med Genet.* 1998;80(2):157–159. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19981102\)80:2<157::AID-AJMG12>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19981102)80:2<157::AID-AJMG12>3.0.CO;2-U)
11. Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Михайлова А.А. Особенности течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов, страдающих синдромом Noonan, при выполнении хирургической коррекции врожденных пороков сердца // *Детские болезни сердца и сосудов.* — 2010. — № 1. — С. 33–40. [Bockeria LA, Shatalov KV, Mikhailova AA. Close postoperative course peculiarities in patients with Noonan syndrome after surgical correction of congenital heart defects. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov.* 2010;(1):33–40. (In Russ.)]
12. Digilio MC, Bernardini L, Lepri F, et al. Ebstein Anomaly: Genetic Heterogeneity and association with Microdeletions 1p36 and 8p23.1. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(9):2196–2202. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34131>
13. Hutchinson R, Wilson M, Voullaire L. Distal 8p deletion (8p23.1→8pter): a common deletion? *J Med Genet.* 1992;29(6):407–411. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.29.6.407>
14. Van Trier DC, Feenstra I, Bot P, et al. Cardiac anomalies in individuals with the 18q deletion syndrome; report of a child with Ebstein anomaly and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2013;56(8):426–431. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.05.002>
15. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) Ebstein anomaly 224700. Baltimore (MD): McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. [cited 02.12.2019]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
16. Ouyang P, Saarel E, Bai Y, et al. A de novo mutation in NKX 2.5 associated with atrial septal defects, ventricular noncompaction, syncope and sudden death. *Clin Chim Acta.* 2011;412(1–2):170–175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.09.035>
17. Harvey RP. NK-2 homeobox genes and heart development. *Developmental Biology.* 1996;178(2):203–216. doi: <https://doi.org/10.1006/dbio.1996.0212>
18. Tanaka M, Chen Z, Bartunkova S, et al. The cardiac homeobox gene *Csx/Nkx2.5* lies genetically upstream of multiple genes essential for heart development. *Development.* 1999;126(6):1269–1280.
19. Kasahara H, Lee B, Schott JJ, et al. Loss of function and inhibitory effects of human CSX/NKX2.5 homeoprotein mutations associated with congenital heart disease. *J Clin Invest.* 2000;106(2):299–308. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI9860>
20. Никитина Л.В., Копылова Г.В., Щепкин Д.В., и др. Исследование молекулярных механизмов актин-миозинового взаимодействия в сердечной мышце // *Успехи биологической химии.* — 2015. — № 55. — С. 255–288. [Nikitina LV, Kopylova GV, Shchepkin DV, et al. The study of molecular mechanisms of actin-myosin interaction in the heart muscle. *Uspekhi biologicheskoy khimii.* 2015;55:255–288. (In Russ.)]
21. Walsh R, Rutland C, Thomas R, Loughna S. Cardiomyopathy: a systematic review of disease-causing mutations in myosin heavy chain 7 and their phenotype manifestations. *Cardiology.* 2010;115(1):49–60. doi: <https://doi.org/10.1159/000252808>
22. Gaussin V, Morley GE, Cox L, et al. Alk3/Bmpr1a Receptor is required for Development of the Atrioventricular Canal into Valves and Annulus Fibrosus. *Circ Res.* 2005;97(3):219–226. doi: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000177862.85474.63>
23. Breckpot J, Tranchevent LC, Thienpont B, et al. BMPR1A is candidate gene for congenital heart defects associated with therecurrent 10q22q23 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2012;55(1):12–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.10.003>
24. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors.* 2004;22(4):233–241. doi: <https://doi.org/10.1080/08977190412331179890>
25. Nohe A, Keating E, Knaus P, Petersen NO. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors. *Cell Signal.* 2004;16(3):291–299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2003.08.011>
26. Kratz CP, Franke L, Peters H, et al. Cancer Spectrum and Frequency among Children with Noonan, Costello and Cardio-facio-cutaneous Syndrome. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1392–1397. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.75>
27. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, et al. Grouping of Multiple-Lentines/LEOPARD and Noonan Syndromes on the PTPN11 Gene. *Am J Hum Genet.* 2002;71(2):389–394. doi: <https://doi.org/10.1086/341528>
28. Koch CA, Anderson D, Moran MF, et al. SH2 and SH3 domains: Elements that control interactions of cytoplasmic signaling proteins. *Science.* 1991;252(5006):668–674. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1708916>
29. Yang SH, Sharrocks AD, Whitmarsh AJ. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. *Gene.* 2013;513(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.10.033>
30. Фаллер Д.М., Шилдс Д. *Молекулярная биология клетки.* — М.: Бином, 2017. — 256 с. [Faller DM, Shields D. *Molekulyarnaya biologiya kletki.* Moscow: Binom; 2017. 256 p. (in Russ.)]
31. Newbern J, Zhong J, Wickramasinghe RS, et al. Mouse and human phenotypes indicate a critical conserved role for ERK2 signaling in neural crest development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(44):17115–17120. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0805239105>
32. Balza RO Jr, Misra RP. Role of the serum response factor in regulating contractile apparatus gene expression and sarcomeric integrity in cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 2006;281(10):6498–6510. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M509487200>
33. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003;362(9393):1366–1373. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14632-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14632-6)
34. Xu YJ, Chen S, Zhang J, et al. Novel TBX1 loss-of-function mutation cause isolated conotruncal heart defects in Chinese patients without 22q11.2 deletion. *BMC Med Genet.* 2014;(15):78. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-78>
35. Hu T, Yamagishi H, Maeda J, McAnally J. Tbx1 regulates fibroblast growth factors in the anterior heart field through a reinforcing autoregulatory loop involving forkhead transcription factors. *Development.* 2004;131(21):5491–5502. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.01399>
36. Macatee TL, Hammond BP, Arenkiel BR, et al. Ablation of specific expression domains reveals discrete functions of ectoderm- and endoderm-derived FGF8 during cardiovascular and pharyngeal development. *Development.* 2003;130(25):6361–6374. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.00850>
37. Frank DU, Fotheringham LK, Brewer JA, et al. An Fgf8 mouse mutant phenocopies human 22q11 deletion syndrome. *Development.* 2002;129:4591–4603.
38. Alsan BH, Schultheiss TM. Regulation of avian cardiogenesis by Fgf8 signaling. *Development.* 2003;130(25):6361–6374.
39. Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, et al. Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000;9(4):489–501. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/9.4.489>
40. Huang WY, Heng HH, Liew CC. Assignment of the human GATA4 gene to 8p23.1–p22 using fluorescence in situ hybridisation analysis. *Cytogenet Cell Genet.* 1996;72(2–3):217–218. doi: <https://doi.org/10.1159/000134194>
41. Durocher D, Charron F, Warren R, et al. The cardiac transcription factors Nkx2-5 and GATA4 are mutual cofactors. *EMBO J.* 1997;16(18):5687–5696. doi: <https://doi.org/10.1093/emboj/16.18.5687>

42. Garg V, Kathiriyi IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature*. 2003;424(6947):443–447. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01827>
43. Li X, Ho SN, Luna J, et al. Cloning and chromosomal localization of the human and murine genes for the T-cell transcription factors NFATc and NFATp. *Cytogenet Cell Genet*. 1995;68(3–4):185–191. doi: <https://doi.org/10.1159/000133910>
44. Müller MR, Rao A. NFAT, immunity and cancer: a transcription factor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(9):645–656. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2818>
45. de la Pompa JL, Timmerman LA, Takimoto H, et al. Role of the NF-ATc transcription factor in morphogenesis of cardiac valves and septum. *Nature*. 1998;392(6672):182–186. doi: <https://doi.org/10.1038/32419>
46. Dupays L, Jarry-Guichard T, Mazurais D, et al. Dysregulation of connexins and inactivation of NFATc1 in the cardiovascular system of Nkx2-5 null mutants. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38(5):787–798. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2005.02.021>
47. Horsley V, Aliprantis AO, Polak L, et al. NFATc1 balances quiescence and proliferation of skin stem cells. *Cell*. 2008;132(2):299–310. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.047>
48. Han ZQ, Chen Y, Tang CZ, et al. Association between nuclear factor of activated T cells 1 gene mutation and simple congenital heart disease in children. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2010;38(7):621–624.
49. Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics*. 2008;121(2):404–410. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0929>
50. Krief S, Faivre JF, Robert P, et al. Identification and characterization of cvHsp. A novel human small stress protein selectively expressed in cardiovascular and insulin-sensitive tissues. *J Biol Chem*. 1999;274(51):36592–36600. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.274.51.36592>
51. Mymrikov EV, Daake M, Richter B, et al. The shaperone activity and substrate spectrum of human heat small shock proteins. *J Biol Chem*. 2017;292(2):672–684. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.760413>
52. Ngo JT, Klisak I, Dubin RA, et al. Assignment of the alpha B crystallin gene to human chromosomy 11. *Genomics*. 1989;5(4):665–669.
53. Venkatakrisnan CD, Tewari AK, Moldovan L, et al. Heat shock protects cardiac cells from doxorubicin-induced toxicity by activating p38 MAPK and phosphorylation of small heat shock protein 27. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(6):H2680–H2691. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00395.2006>
54. Singh BN, Rao KS, Ramakrishna T, et al. Association of alpha B-crystallin, a small heat shock protein, with actin: role in modulating actin filament dynamics *in vivo*. *J Mol Biol*. 2007;366(3):756–767. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2006.12.012>
55. Golenhofen N, Ness W, Koob R, et al. Ischemia-induced phosphorylation and translocation of stress protein alpha B-crystallin to Z lines of myocardium. *Am J Physiol*. 1998;274(5 Pt 2):H1457–64.
56. Егорова И.Ф., Пеняева Е.В., Бокерия Л.А. Изменения Z-дисков миофибрилл в кардиомиоцитах у больных с аномалией Эбштейна // *Архив патологии*. — 2015. — Т. 77. — № 6. — С. 3–8. [Egorova IF, Penyaeva EV, Bockeria LA. Altered Z-disks of myofibrils in the cardiomyocytes from patients with Ebstein's anomaly. *Arkhiv patologii*. 2015;77(6):3–8. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/ptol20157763-8>
57. Stark K, Esslinger UB, Reinhard W, et al. Genetic association study identifies HSPB7 as risc gene for idiopathic dilated cardiomyopathy. *PLoS Genet*. 2010;6(10):e1001167. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001167>
58. Inagaki N, Hayashi T, Arimura T, et al. Alpha B-crystallin mutation in dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;342(2):379–386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.01.154>
59. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. *Клическая генетика*. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018. — 582 с. [Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnichina SA. *Klicheskaya genetika*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 582 p. (In Russ.)]
60. Курникова М.А., Блинная Е.О., Мутовин Г.Р., и др. Современные представления о синдроме Элерса–Данлоса // *Медицинская генетика*. — 2004. — Т. 3. — № 4. — С. 10–17. [Kurnikova MA, Blinnikova EO, Mutovin GR, et al. Modern concept of Ehlers-Danlos syndrome. *Meditinskaya genetika*. 2004;3(1):10–17. (In Russ.)]

74

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пеняева Елена Владимировна, с.н.с. [*Elena V. Penyaeva*, MD, Senior Research Associate]; **адрес:** 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135 [**address:** 135 Rublevskoe shosse, 121552, Moscow, Russia]; **e-mail:** penyaeva7@yandex.ru, **SPIN-код:** 4958-8933, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9692-2322>

В.О. Бицадзе¹, Е.В. Слуханчук², Д.Х. Хизроева¹,
М.В. Третьякова^{1, 3}, А.С. Шкода⁴, Л.С. Радецкая¹,
А.Д. Макацария¹, И. Элалами^{1, 5}, Ж.-К. Грис^{1, 6}, Э. Грандоне^{1, 7}

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

⁵ Медицинский университет Сорбонна; Университетский госпиталь Тенон, Париж, Франция

⁶ Университет Монпелье, Монпелье, Франция

⁷ Научно-исследовательская больница Casa Sollievo della Sofferenza, отделение тромбоза и гемостаза, Сан-Джованни-Ротондо, Фоджа, Италия

Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний

В статье обобщены многочисленные исследования о взаимосвязи таких биологических процессов, как воспаление и тромбообразование. Продемонстрирована огромная роль нейтрофилов и выделяемых ими внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NETs). Открытие NETs расширило горизонты в понимании биологии нейтрофилов и роли этих клеток в организме. Использование хроматина в сочетании с внутриклеточными белками в качестве противомикробного средства имеет древнюю историю и меняет наше представление о хроматине только как о носителе генетической информации. Благодаря NETs нейтрофилы могут способствовать развитию патологического венозного и артериального тромбоза, или «иммунотромбоза», а также атеросклероза. Высвобождение NETs является, как было показано, одной из причин тромбообразования при таких состояниях, как сепсис и рак. Наличие NETs при этих заболеваниях и состояниях дает возможность использовать их или отдельные компоненты как потенциальные биомаркеры. NETs и их компоненты могут быть привлекательны в качестве терапевтических мишеней. Дальнейшие исследования нейтрофилов и NETs необходимы для разработки новых подходов к диагностике и лечению воспалительных и тромботических состояний. Возможно, давно забытые препараты найдут новую сферу для эффективного применения.

Ключевые слова: нейтрофилы, внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs), тромбоз, иммунотромбоз, нетоз (NETosis), рак-ассоциированные тромбозы

Для цитирования: Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Радецкая Л.С., Макацария А.Д., Элалами И., Грис Ж.-К., Грандоне Э. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):75–85. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1395>

Введение

Большое количество исследований за последние годы продемонстрировало тесную связь между процессами воспаления и тромбообразования [1]. Среди множества участников иммунного ответа в процессе воспалительной реакции нейтрофилы занимают одно из самых важных мест. Они первыми направляются в очаг воспаления в ответ на выделение сигнальных молекул поврежденными тканями. Выделяемые в ответ на повреждение или воспаление медиаторы, такие как хемокины (chemokines, от chemotactic cytokine) CXCL1 или CXCL2, связываются и активируют G-протеинсвязанные рецепторы на нейтрофилах. Дальнейшая реакция нейтрофилов многогранна, это и фагоцитоз, и продукция реактивных молекул кислорода, протеаз, и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Связь нейтрофилов с тромбовоспалением впервые была выявлена 70 лет назад. Гранулоциты были описаны как основной компонент сгустков крови у пациентов с активной формой системной красной волчанки (СКВ). В последующие годы в ряде исследований было показано накопление нейтрофилов в участках формирования тромба, однако их вклад в развитие тромботических состояний

оставался не изучен. Ситуация изменилась в тот момент, когда выяснилось, что нейтрофилы являются первичным источником тканевого фактора (ТФ), основного активатора внешнего пути свертывания. Позже в лабораторных исследованиях была доказана большая роль нейтрофилов в развитии тромбоза и тромботических осложнений воспалительных процессов [2]. Исследования на мышах показали, что при венозных и артериальных тромбозах с самых ранних стадий формирования тромба происходят привлечение и активация нейтрофилов в участке повреждения сосудистой стенки [3]. Искусственно вызванная в исследованиях нейтропения препятствовала развитию как артериальных, так и венозных тромбозов.

NETs: определение понятия, основные характеристики

Исследования последних лет в области молекулярной биологии приоткрыли завесу наиболее интересного процесса в физиологии нейтрофилов, а именно выделения ими нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). Нейтрофилы — наиболее распространенный вид лейкоцитов. Являясь важной состав-

ляющей иммунитета, они представляют собой первую линию защиты от инфицирования бактериями, грибами и простейшими. Фагоцитоз и секреция антимикробных веществ из гранул — не единственные функции нейтрофилов. В 2004 г. был открыт еще один механизм борьбы с микробной инвазией — формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек. NETs представляют собой внеклеточные структуры, подобные сетям из нитей хроматина, высланных высокоактивными протеазами и белками ядерного, цитозольного и гранулярного происхождения. Выделение NETs активированными нейтрофилами было описано в 2004 г. как механизм, способный захватить и инактивировать большое количество патогенов. Этот процесс, как было позже показано, лежит в основе многочисленных неинфекционных воспалительных процессов, таких как СКВ, ревматоидный артрит (РА), аутоиммунный васкулит, язвенный колит, тромбоз и др. [4–6].

Процесс образования NETs, называемый NETosis (нетоз), может быть вызван различными индукторами: микроорганизмами, бактериальными компонентами, активированными тромбоцитами, комплементарными пептидами, аутоантителами, интерлейкинами (IL) IL-8 и т.д. После контакта индуктора с рецепторами на мембране клетки активируется молекулярный каскад, который приводит к выходу кальция из эндоплазматического ретикулума, что, в свою очередь, вызывает повышение активности цитоплазматической деиминазы PAD4 (protein arginine deiminases 4). Наряду с этим уменьшается конденсация хроматина.

Пептидил аргинин PAD4 представляет собой фермент, ответственный за гиперцитруллинацию гистонов в процессе нетоза. Через некоторое время нейтрофилы теряют гетерохроматические области ядра, в результате чего ядра расширяются и становятся круглыми. Ядерная оболочка распадается на везикулы, мембраны гранул,

и митохондрий разрушаются, что приводит к смешению цитоплазмы, кариоплазмы и антибактериальных пептидов. Белки гранул адсорбируются на отрицательно заряженных фибриллах деконденсированного хроматина, который служит скелетом для ловушки. В итоге клеточная мембрана разрывается и содержимое клетки выбрасывается наружу и разворачивается в пространстве, образуя сеть [7]. V. Brinkmann et al. [7] показали, что выделяемые в составе NETs структуры представлены нитями ДНК, сплетенными в сети с гистонами, эластазой, миелопероксидазой (myeloperoxidase, МРО) и катепсином G. Известно, что нейтрофилы могут продуцировать NETs, выделяя часть ядра или ядро целиком (suicidal NETosis, суицидальный нетоз), и не нарушать целостность клеточной мембраны. Такой механизм получил название «прижизненный, или витальный, нетоз» (vital NETosis). Эти две формы одного и того же процесса имеют существенные различия. Во-первых, суицидальный нетоз вызывается в основном химической стимуляцией гранулоцитов и требует несколько часов для продукции NETs, в то время как прижизненный нетоз активируется при раздражении нейтрофилов бактериальными агентами и занимает меньшее время. Во-вторых, витальный нетоз не приводит к лизированию клетки, и она сохраняет способность к хемотаксису и фагоцитозу. Третье отличие заключается в механизме выпуска ловушек. Как было описано выше, при суицидальном нетозе происходят деконденсация хроматина, растворение ядерной оболочки и выброс содержимого клетки через перфорацию в плазматической мембране. Во время прижизненного нетоза происходит перенос дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из ядра во внеклеточное пространство с помощью везикул. Везикулы с ДНК, отделившиеся от ядра, проходят через цитоплазму и сливаются с клеточной мембраной, тем самым выбрасывая NETs из клетки без перфорации мембраны.

76

V.O. Bitsadze¹, E.V. Slukhanchuk², J.Kh. Khizroeva¹, M.V. Tretyakova^{1, 3}, A.S. Shkoda⁴, L.S. Radetskaya¹, A.D. Makatsariya¹, I. Elalamy^{1, 5}, J.-C. Gris^{1, 6}, E. Grandone^{1, 7}

¹ The First 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 L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russian Federation

⁵ Department of Thrombosis Center, Tenon University Hospital; Medicine Sorbonne University, Paris, France

⁶ University Montpellier, Montpellier, France

⁷ Thrombosis and Haemostasis Research Unit, Fondazione I.R.C.C.S. “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo, FG, Italy

Extracellular Neutrophil Traps (NETs) in the Pathogenesis of Thrombosis and Thromboinflammation

This article summarizes numerous studies on the relationship of biological processes such as inflammation and thrombosis. The huge role of neutrophils and the extracellular neutrophil traps (NETs) secreted by them has been demonstrated. The discovery of NETs has opened new horizons in the understanding of neutrophil biology and the role of these cells in the body. The use of chromatin in combination with the intracellular proteins, as an effective antimicrobial agent has ancient roots and changes our understanding of chromatin only as a carrier of genetic information. Through NETs, neutrophils can contribute to the development of pathological venous and arterial thrombosis or “immunothrombosis”, as well as atherosclerosis. NETs release has been shown to be one of the causes of thrombosis in conditions such as sepsis and cancer. The presence of NETs in these diseases and conditions makes it possible to use them or individual components as potential biomarkers. NETs and their components may be attractive as therapeutic targets. Further studies of neutrophils and NETs are needed to develop new approaches to the diagnosis and treatment of inflammatory and thrombotic conditions. Perhaps long-forgotten drugs will find a new area for effective use.

Keywords: neutrophils, extracellular neutrophil traps (NETs), immunothrombosis thrombosis, NETosis, cancer-associated thrombosis

For citation: Bitsadze VO, Slukhanchuk EV, Khizroeva JKh, Tretyakova MV, Shkoda AS, Radetskaya LS, Makatsariya AD, Elalamy I, Gris J-C, Grandone E. Extracellular Neutrophil Traps (NETs) in the Pathogenesis of Thrombosis and Thromboinflammation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(1):75–85. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1395>

Ряд исследователей полагают, что NETs, образованные при прижизненном нетозе, состоят из митохондриальной ДНК и не содержат гистонов, основного клеточного токсина. NETs начинают определяться уже через 30 мин от начала воздействия патологического агента.

Суицидальный нетоз

Стимуляция нейтрофилов приводит к активации никотинамидадениндинуклеотидфосфата-Н (НАДФН) на их поверхности, активации PKC и Raf–MEK–ERK-сигнальных путей и последующей генерации активных форм кислорода. Активированная PAD4 и гиперцитрулиновые гистоны приводят к деконденсации хроматина. На этом фоне MPO и эластаза нейтрофилов (neutrophil elastase, NE) выделяются их азурофильные гранулы. В состав будущих NETs входит 24 белка. NE разрушает актиновые филаменты цитоплазмы, транслоцирует ядро и воздействует на гистоны. Далее происходит протеолитическое разрушение ядерной оболочки, выделение хроматина в цитоплазму и смешивание его с плазматическими белками. Недавно был выявлен новый фактор, обуславливающий пирозитоз в макрофагах, — гасдермин D (gasdermin D, GSDMD). NE ферментативно активирует его до формирования активной формы GSDMD-NT, способной формировать поры на поверхности клеточной мембраны и мембран гранул, способствуя тем самым выбросу NETs. Суицидальный нетоз занимает от 3 до 4 ч [8].

Пути запуска выброса NETs зависят от агента, стимулирующего нейтрофилы. Одни запускающие агенты (некоторые бактерии, вирусы и т.д.) используют преимущественно путь НАДФН-оксидазы, другие действуют через MPO и PAD4, третьи — через NE и цитрулинизацию гистонов (рис. 1).

Витальный нетоз

NETs способны формироваться крайне быстро в результате процесса под названием «витальный нетоз», который в настоящий момент недостаточно изучен. Длительность витального нетоза составляет от 5 до 60 мин. При сепсисе витальный нетоз осуществляется за счет TLR4-активации тромбоцитов и их связывания с ней-

трофилами. При витальном нетозе не участвует НАДФН и нейтрофил сохраняет способность к миграции и фагоцитозу. Потеря содержимого ядра в секретируемых везикулах не приводит к утрате способности к фагоцитозу и выделению цитотоксичных молекул. Также так и его ближайшие родственники эритроциты и тромбоциты, нейтрофил, лишившись ядра, получает название «цитопласт» и продолжает выполнять ряд функций (рис. 2).

Известно, что не все, а лишь 20–25% нейтрофилов способны генерировать NETs. Максимальное количество NETs производят так называемые нейтрофилы низкой плотности. Активированные тромбоциты инициируют мощный выброс NETs нейтрофилами, обеспечивая тем самым создание каркаса для отложения фибрина и стабилизации тромба [9]. Попадая в участок повреждения, NETs привлекают с собой ряд белков, а также факторы свертывания, участвующие в тромбообразовании, такие как фактор Виллебранда (ФВ), XII фактор, фибриноген и фибронектин. Кроме того, NETs способны индуцировать активацию эндотелия, активацию и агрегацию тромбоцитов и генерацию тромбина.

Филогенетически способность NETs активировать свертываемость была необходима для захвата и выведения патогенов, обеспечивая существование примитивных организмов миллионы лет назад, сейчас она присутствует у насекомых. У данной группы организмов свертываемость и иммунный ответ служат для защиты от потери крови и инвазии патогенов. Две системы связаны между собой: так, NET-ассоциированные противомикробные протеазы способны активировать несколько путей свертывания, а активация системы свертывания осуществляется за счет участников иммунных реакций. Возможно, большинство NET-ассоциированных антибактериальных эффектов связано больше с захватом и иммобилизацией, чем непосредственно с гибелью клетки.

Помимо нейтрофилов внеклеточные ловушки могут формировать и другие гранулоциты, например эозинофилы и тучные клетки [10]. Недавние исследования показали, что при формировании атеросклеротической бляшки и тромбозе макрофаги, тучные клетки и эозинофилы способны выделять внеклеточные ловушки [11, 12]. Таким

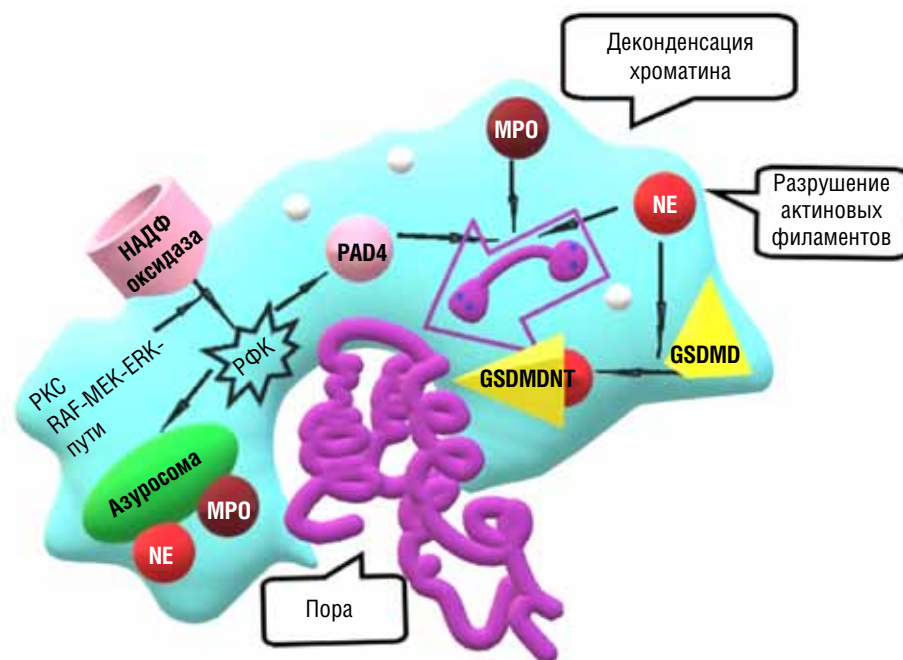


Рис. 1. Суицидальный нетоз

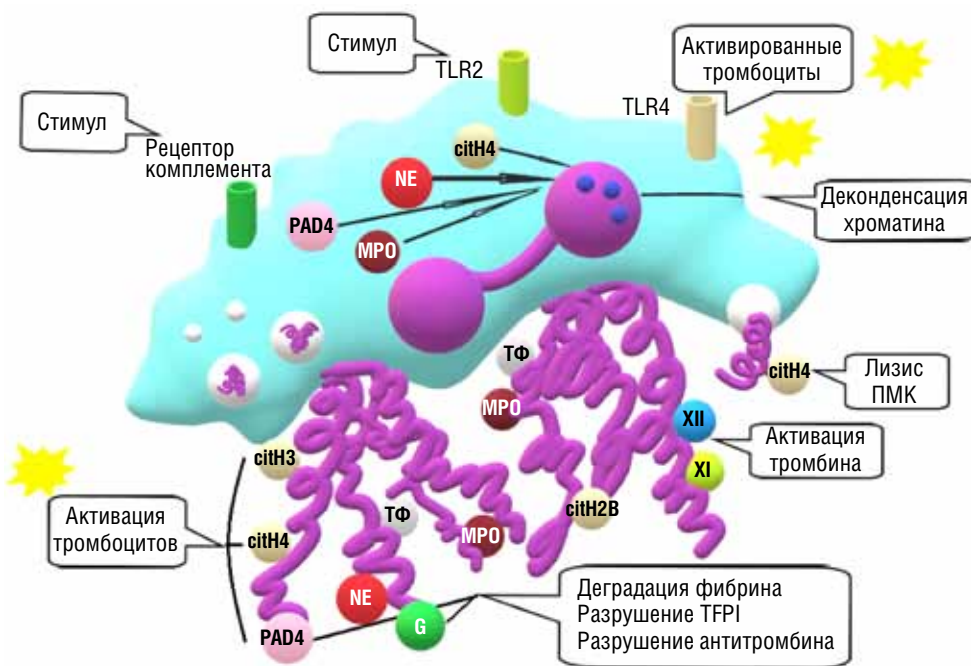


Рис. 2. Витальный нетоз

78

образом, NETs на сегодняшний день рассматриваются как новые кандидаты для диагностики и терапии тромбоза различной этиологии [2, 4, 13].

Регулирует выработку NETs ряд независимых факторов как микробного, так и неинфекционного происхождения, такие как цитокины, хемокины, иммунные комплексы, кристаллические и неорганические полифосфаты (polyP) или амфотерин (high mobility group box B1, HMGB1), выделяемые активированными тромбоцитами [8, 14]. Стимулы от различных активаторов могут суммироваться. Таким образом, для стимуляции выработки NETs тромбоцитами необходима синхронная стимуляция нейтрофилов выделяемыми из тромбоцитов хемокинами CXCL4 и CCL5, а также интегрином Mac-1. Чрезмерная непропорциональная выработка NETs может приводить к повреждению ткани. Регуляторными механизмами являются противовоспалительные механизмы, такие как разрушение NETs с помощью ДНКазы 1 и ДНКазы 1-подобной 3, также фагоцитоз остатков NETs макрофагами [6]. Противовоспалительный эффект самих NETs осуществляется за счет протеолитической модуляции цитокиновой и хемокиновой активности протеазами, которые выделяют агрегированные NETs.

NETs в патогенезе тромбоза

Прокоагулянтная активность ДНК доказана множеством исследований. ДНК, входящая в состав NETs, попадая в плазму крови, является триггером генерации тромбина независимо от тканевого фактора. Контактная активация приводит к формированию активного фактора XIIa, последующей активации фактора XI и генерации тромбина. ДНК нарушает процессы фибринолиза путем формирования устойчивых комплексов с тромбином и фибрином, тем самым препятствуя плазмин-опосредованной деградации фибрина. Ряд исследований продемонстрировал влияние внеклеточной ДНК на гемостаз (табл. 1).

Механизм влияния гистонов на гемостаз многокомпонентный. Гистоны способствуют агрегации тромбоцитов,

генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме в отсутствие тканевого фактора или тромбомодулина. Они запускают выброс тромбоцитами неорганических полифосфатов, экспозицию мембран-связанного фосфатидилсерина, вызывают активацию V фактора, тем самым увеличивая активность протромбиназного комплекса. Гистоны вмешиваются в тромбомодулин-опосредованную активацию протеина C, приводя к синтезу тромбина в бедной тромбоцитами плазме в присутствии тромбомодулина. Наибольшим прокоагулянтным эффектом обладают гистоны H3 и H4 (табл. 2).

В эксперименте на мышах вслед за повреждением и активацией эндотелия происходили привлечение нейтрофилов и запуск тромбоцитарных реакций путем формирования NETs и доставки активированного тканевого фактора и протеаз нейтрофилов, таких как нейтрофильная эластаза (Neutrophil elastase, NE) и катепсин G (CG) [18]. У мышей с генетическими дефектами и отсутствием NE и CG повреждение сонной артерии приводило к меньшему формированию фибрина, образованию более мелких и нестабильных тромбов и, как следствие, их более быстрой реканализации, возможно, в связи с поврежденным ТФ путем ингибитора деградации из NETs связанных NE и CG. Внеклеточные гистоны, необходимый компонент NETs, также усугубляют ишемическое повреждение на мышечных моделях с временной окклюзией и реперфузией средней церебральной артерии. Их введение в фазу реперфузии приводит к крупным инфарктам. Эффект от этого воздействия значительно снижается при введении гистон-нейтрализующих антител или рекомбинантной человеческой ДНКазы 1. Аналогичные изменения выявлены при повреждении миокарда. Лигирование и реперфузия левой передней нисходящей артерии у крыс с последующим введением ДНКазы 1 и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, tPA), снижало ишемическое повреждение, улучшало отдаленные последствия работы сердечной мышцы по сравнению с контрольной группой либо без введения компонентов, либо с введением одного из них.

Таблица 1. Влияние внеклеточной ДНК на свертываемость

Авторы исследования	Методы исследования	Результаты исследования
Kannemeier et al., 2007	Тромбоэластография. Время свертывания. Хромогенные методы	ДНК укорачивает время свертывания цельной крови и плазмы, активирует фактор XII и усиливает тромбин-зависимую генерацию фактора XIa
Swystun et al., 2011; Bhagirath et al., 2015	Генерация тромбина в бедной тромбоцитами плазме	Внеклеточная ДНК усиливает генерацию тромбина в плазме крови
Vu et al., 2015	Время свертывания. Генерация тромбина в бедной тромбоцитами плазме. Активация фактора XII, тромбин-зависимая генерация фактора XIa	ДНК укорачивает время свертывания, повышает генерацию тромбина в плазме крови, способствует активации фактора XII и генерации фактора XIa
Kokoye et al., 2016	Генерация тромбина в бедной тромбоцитами плазме. Оценка активации фактора XII и прекалликреина	ДНК увеличивает концентрацию фактора XII и активацию прекалликреина, усиливает генерацию тромбина
Ncoubouossie et al., 2017	ELISA для определения FXIa–C1INH-комплексов. Хромогенные методы определения генерации фактора XI. Генерация тромбина в бедной и богатой тромбоцитами плазме	Внеклеточная ДНК способствует контактной активации свертывания и генерации тромбина в бедной и богатой тромбоцитами плазме. ДНК активирует фактор XII и усиливает тромбин-зависимую генерацию фактора XIa. ДНК усиливает опосредованную тканевым фактором генерацию тромбина
Ivanov et al., 2017	Хромогенные исследования прекалликреина и активации фактора XI. Генерация тромбина в плазме	В присутствии высокомолекулярного кининогена ДНК способствует активации прекалликреина и фактора XI. ДНК повышает генерацию тромбина независимо от тканевого фактора, усиливает опосредованную тканевым фактором генерацию тромбина

Таблица 2. Влияние гистонов на систему гемостаза

Авторы исследования	Результаты исследования
Kheiri et al., 1996	Удлинение протромбинового времени, АЧТВ, времени свертывания при добавлении яда гадюки Рассела, но не тромбинового времени
Fuchs et al., 2011	Повышение агрегации тромбоцитов. Тромбоцитопения, удлинение времени свертывания
Semeraro et al., 2016	Усиление генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме. Повышение агрегации тромбоцитов, экспрессия фосфатидилсерина. Повышение протромбиназной активности на тромбоцитах, FV/FVa
Ammollo et al., 2011	Повышение генерации тромбина в присутствии тромбомодулина. H1-ослабление генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме. Снижение тромбин-тромбомодулин-опосредованной активации протеина С
Abrams et al., 2013	Развития тромбоза в легких и почках. Повышение концентрации комплексов тромбин–антитромбин
Barranco-Medina et al., 2013	H4 — запуск перехода протромбина в тромбин
Semeraro et al., 2014	H4 — усиление экспрессии фосфатидилсерина на эритроцитах
Yang et al., 2016	Усиление влияния тканевого фактора на эндотелиальные клетки и макрофаги
Kim et al., 2016	Усиление влияния тканевого фактора на эндотелиальные клетки и снижение влияния тромбомодулина на эндотелий
Gould et al., 2016	Повышение экспрессии тканевого фактора и экспозиции фосфатидилсерина моноцитами и THP-1-клетками
Noubouossie et al., 2017	Повышение генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме
Kordbacheh et al., 2017	Повышение агрегации эритроцитов, разрушение и лизис эритроцитов. Тромбоцитопения, анемия, лейкопения

В моделях экспериментального атеросклероза у мышей было показано, что внеклеточный гистон H4, полученный из NETs, запускает лизис гладкомышечных клеток (ГМК), приводя к дестабилизации бляшки, в то время как нейтрализация гистона H4 препятствует гибели ГМК и стабилизирует участки атеросклероза [19] (см. рис. 1).

Помимо влияния на структуры тромба и его стабилизацию, внеклеточная ДНК и NETs также принимают участие в процессах лизиса тромба. В эксперименте на моделях обезьян было показано, что искусственное снижение лейкоцитарной инфильтрации при тромбозе глубоких вен приводило к нестабильности тромба. NETs непосредственно запускают деградацию фибрина посредством NETs-связанных NE и CG, в то время как гистон H2B выступает в роли рецептора для плазминогена, привлекая плазминоген из плазмы крови. Нейтрализация NETs-зависимых протеаз антипротеазами плазмы *in vivo* приводила к снижению влияния NETs на лизис тромба. Добавление ДНК и гистонов к плазме вело к утолщению нитей фибрина. Было показано, что у пациентов с инфарктом миокарда со спонтанным лизисом тромба в тромбах отсутствовали несущие NETs нейтрофилы и сами NETs. Все эти исследования свидетельствуют о том, что NETs необходимы для стабилизации тромба и защиты его от лизиса. В табл. 3 представлены данные, полученные при изучении прокоагулянтной активности NETs *ex vivo*.

Атеротромбоз

NETs способствуют поддержанию воспалительного процесса и прогрессированию атеросклероза. Доказано, что концентрация NETs повышена у пациентов с сахарным диабетом. Процесс заживления ран у этих пациентов нарушен. У больных сахарным диабетом также нарушаются процессы резорбции атеросклеротических бляшек. В экспериментах на мышах искусственное сдерживание нетоза приводило к уменьшению размеров атеросклеротических бляшек, снижению выраженности воспалительных реакций в стенках сосудов [21].

Атеротромбоз у человека запускается выраженной активацией тромбоцитов, следующей за эрозией или разрывом атеросклеротической бляшки и обнажением тромбогенного материала в просвет сосуда. Сформировавшийся, богатый тромбоцитами тромб укрепляется за счет активации коагуляционного каскада тканевым фактором. Миелопероксидазы, внеклеточная ДНК, а также ком-

плексы МРО–ДНК как маркеры формирования NETs выявляются в участках кровоизлияния в атеросклеротических бляшках каротидных артерий, а также во внутрипросветных тромбах пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты.

Нейтрофилы и NETs вовлекаются в тромбоз коронарных артерий в результате активации эндотелия, эрозии атеросклеротической бляшки или разрыва ее [11]. Нейтрофилы и NETs всегда присутствуют в составе тромбов пациентов с инфарктом миокарда с подъемом ST (STEMI) и тромбированными стентами. NETs в составе коронарных тромбов экспрессируют IL-17A/F и ТФ, активирующие тромбоциты и коагуляционный каскад. Несущие ТФ NETs привлекаются полифосфатами, которые секретируют активированные тромбином тромбоциты, в то время как IL-29/интерферон λ1 ослабляет формирование NETs путем блокирования пути полифосфаты–mTOR–аутофаги (mammalian target of rapamycin — мишень рапамицина млекопитающих) [9]. В присутствии NETs отмечено формирование прочных коронарных тромбов, поддерживающих ишемию, с более высокими ферментативными показателями и размерами области инфаркта у 111 пациентов с STEMI. В проспективном перекрестном исследовании 282 пациентов с ишемической болезнью сердца плазменные маркеры формирования NETs, такие как цитрулиновый гистон H4 (citH4) и комплексы МРО и ДНК, повышались при увеличении концентрации комплексов тромбин–антитромбин и уровней ФВ, сочетаясь с нарастанием частоты острого коронарного синдрома и коронарной смерти в медиану длительности наблюдения 545 дней.

Значительное повышение концентрации ДНК, нуклеосом и цитрулированного гистона H3 (citH3) как маркеров объема присутствующих NETs отмечено также и у пациентов с инсультом [22]. У пациентов с острым ишемическим инсультом количество маркеров формирования NETs повышалось с ростом стабильности тромба и его резистентности к эндovasкулярной терапии [23], тяжести нарушений мозгового кровообращения и смертности от всех причин в течение года [24].

Массивная агрегация тромбоцитов совсем не обязательна для венозного тромбоза. Низкоскоростной венозный тромбоз запускается активацией эндотелия, связанной со стазом крови, быстрым привлечением нейтрофилов и адгезией посредством эндотелиального Р-селектина. Как нейтрофилы, так и Nets выявляются в больших количествах в венозных тромбах у мышей

Таблица 3. Прокоагулянтная активность NETs *ex vivo*

Авторы исследования	Методы исследования	Результаты исследования
Oemcke et al., 2009	Хромогенная оценка гидролиза прекалликреина в плазме	NETs связывают XII и высокомолекулярный кининоген, способствуют гидролизу прекалликреина в плазме крови
Fuchs et al., 2010	Электронная и флюоресцентная микроскопия	NETs связываются с тромбоцитами, способствуют их активации и агрегации. NETs связываются с эритроцитами, фактором Виллебранда, фибриногеном и фибронектином. NETs обеспечивают появление резистентности к tPA-опосредованному фибринолизу
Gould et al., 2014	Тест генерации тромбина с бедной и богатой тромбоцитами плазме	NETs усиливают генерацию тромбина
Ivanov et al., 2017	Тест генерации тромбина в плазме	NETs укорачивает время начала генерации тромбина
Wang et al., 2018	Тест генерации тромбина в плазме	NETs формируют комплексы с микровезикулами, усиливая тем самым генерацию тромбина в плазме

с индуцированным окклюзионным тромбозом нижней полой вены. Адгезированные нейтрофилы взаимодействуют с тромбоцитами и начинают выставлять тромбогенные элементы, такие как ТФ и фактор XII, с помощью NETs. Было выявлено повышение концентрации маркеров формирования NETs в экспериментальных моделях тромбоза подвздошной вены у обезьян (внеклеточная ДНК) и человека (циркулирующие нуклеосомы и NE/ α 1-антитрипсин-комплексы). В исследовании «случай–контроль» с участием 345 пациентов было показано, что при повышении концентрации маркеров синтеза NETs дозозависимо, до трех раз, повышается риск тромбоза глубоких вен, при исключении известных факторов риска, таких как онкологические заболевания, курение, иммобилизация, госпитализация.

Хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия

Хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, СТЕРН) характеризуется персистенцией и резистентностью к лизису легочных эмболов, что приводит к хронической обструкции легочных артерий и артериопатии мелких ветвей. Возможно, именно присутствие NETs и ДНК приводит к стабилизации тромбов, и инфильтрация NETs легочных тромбов делает их резистентными к лизису, а следовательно, к их персистенции. В исследовании с участием пациентов со СТЕРН было показано, что концентрация МРО в их плазме крови в 10 раз, NE — в 7 раз, комплексов МРО/ДНК — в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Более того, в результате анализа организованных тромбов, полученных при эндартерэктомии у этих пациентов, выявлены большие количества CitH3-позитивных клеток, протеинаргининдеиминазы 4 (PAD4), NET-содержащих нейтрофилов, комплексов МРО/ДНК и NETs.

NETs в патогенезе рак-ассоциированных тромбозов

За последние годы множество исследований, проведенных на экспериментальных моделях опухолей, а также у пациентов с онкологическими заболеваниями, показало значительный вклад NETs в развитие рак-ассоциированных венозных и артериальных тромбозов, а также влияние на рост опухоли и ее метастазирование [25]. Привлечение нейтрофилов в премеазиатический участок опухоли играет критическую роль в запуске процесса метастазирования [26].

Á. Teijeira et al. в своем исследовании продемонстрировали, как опухолевые клетки меняют работу нейтрофилов и способствуют выработке ими NETs. NETs, в свою очередь, окутывают опухолевые клетки, делая их недоступными для Т- и NK-клеток [27]. Авторы указывают, что именно хемокины, секретируемые опухолевыми клетками, стимулируют нетоз нейтрофилов человека. Модель была продемонстрирована на примере хемокиновых рецепторов CXCR1 и CXCR2. Ингибиторы данных рецепторов, такие как репариксин и токсин коклюша, или блокирующие антитела к рецептору CXCR1 препятствуют развитию нетоза. Для оценки взаимодействий авторы использовали опухолевые клетки толстой кишки. Опухолевые клетки вызывали нетоз, который подавлялся при введении репариксина. При добавлении NK-клеток опухолевые клетки в присутствии NETs демонстрировали

большую выживаемость, чем те, которые были ранее обработаны ДНКазой с целью удаления с их поверхности NETs.

Защитные функции NETs в отношении опухолевой ткани были продемонстрированы *in vivo* у мышей с метастазами рака молочной железы, которым проводилась терапия ДНКазой или PAD4 ингибиторами GSK484 (ингибиторами нетоза), на фоне чего отмечалось снижение числа микрометастазов. Однако терапия была неэффективна у мышей, у которых отсутствовали Т- и NK-клетки, что свидетельствует о том, что NETs защищают опухолевые клетки именно от них. В дальнейших исследованиях было показано, что NETs уменьшают физический контакт между опухолевыми клетками и цитотоксичными лимфоцитами.

L.-Y. Yang et al. в своем исследовании [28] продемонстрировали сочетание гепатоцеллюлярной карциномы с повышенным содержанием NETs, особенно при метастатических формах заболевания. Было показано, что NETs окутывают клетки гепатоцеллюлярной карциномы, далее обеспечивают выживаемость опухолевых клеток и повышают их инвазивный потенциал для метастазирования. Это происходит через внедрение NETs в захваченные клетки опухоли и активацию Toll-подобных рецепторов TLR4/9-COX2. При блокировке этих рецепторов влияние NETs нивелируется. Комбинация ДНКазы, непосредственно разрушающей NETs, с противовоспалительными препаратами аспирином или гидроксихлорином, как было показано, эффективно снижала метастазирование гепатоцеллюлярной карциномы у мышей.

Онкологический процесс характеризуется накоплением нейтрофилов в развивающейся опухоли и повышением риска тромбоза. Тромбоз при раке является основной причиной смерти [29]. Demers et al. на различных животных моделях показали, что повышение количества нейтрофилов и выработка ими NETs повышают риск венозных тромбозов в опухолевых тканях. Этот процесс имеет системный характер и запускается опухолевым гранулоцит-колониаль-стимулирующим фактором и другими составляющими микросреду опухоли, такими как IL-8 и экзосомы [30].

Внутри опухоли ТФ, связанный с NETs, запускает процессы тромбоза и некроза опухоли, а также может активировать неоангиогенез, обеспечивая метаболическую поддержку быстро растущим опухолевым клеткам. Более того, опухолевые NETs, являясь источником ТФ, могут запускать и системные тромбозы. Опухолевые клетки повышают агрегацию тромбоцитов, стимулируя синтез ФВ эндотелием, который сам по себе способен связываться к NETs, способствуя тромбозу [30]. В одном из исследований было показано, что рак-ассоциированный тромбоз запускался нейтрофилами низкой плотности, генерируемыми формированием NETs при участии комплемента. Проспективное наблюдательное исследование, в которое вошли 1000 пациентов с впервые выявленным раком и пациенты с прогрессией после ремиссии, показало, что уровни CitH3 и выраженность формирования NETs были независимыми биомаркерами развития венозного тромбоземболизма (ВТЭ) [13].

NETs в патогенезе синдрома системного воспалительного ответа

Активация нейтрофилов в процессе воспалительной реакции может приводить к избыточному синтезу

и выбросу NETs с последующим повреждением клеток эндотелия и развитием полиорганной недостаточности. Острый респираторный дистресс-синдром характеризуется массивными воспалительными повреждениями ткани легких. Было показано, что именно избыточный выброс NETs является основой патогенеза. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что при дефиците PAD4 и при терапии ДНКазой выраженность поражений легких на фоне воспаления значительно снижается, однако полное подавление выработки NETs при ингибировании PAD4 способствует распространению инфекции. Наиболее токсичны в отношении эндотелия сосудов и эпителия легких гистоны NETs. При этом в отношении гистонов, связанных с сосудистой стенкой ФВ, ДНКазы не проявляет значительной активности. NETs также способствуют развитию фиброза легочной ткани при длительном воспалительном процессе.

У септических пациентов сформированные NETs несут функционально активный ТФ. Следствием этого являются высокая частота диссеминированного внутрисосудистого свертывания, повышенный риск ВТЭ, а также дефекты фибринолиза у пациентов с сепсисом [31, 32].

NETs в патогенезе тромбовоспалительных заболеваний

Известно, что формирование NETs способствует развитию аутоиммунных реакций [5]. Повышенная частота развития тромботических осложнений у пациентов с системными воспалительными заболеваниями, особенно в периоды обострения, может быть объяснена в том числе и NET-зависимой активацией системы свертывания [2, 33, 34].

Ключевая роль NETs в патогенезе тромбоза при аутоиммунных состояниях впервые была продемонстрирована при васкулитах (antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis, AAV) на фоне циркуляции антинейтрофил-цитоплазматических антител (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) [35]. У пациентов, умерших от данного состояния, при аутопсии в легочных и венозных тромбах было выявлено большое количество NETs. У страдающих этим заболеванием пациентов также были выделены нейтрофилы, выделяющие NETs со связанным ТФ как в циркулирующей крови, так и в лаваже бронхоальвеолярного дерева, в биоптатах слизистой носа и почек. Более того, *in vitro* стимуляция нейтрофилов сывороткой крови или ANCA, полученными от таких пациентов, стимулировала выработку ТФ в нейтрофилах и его выход вне клетки при помощи NETs. Интересный факт: ремиссия заболевания или снижение концентрации ANCA уменьшали выраженность этих эффектов, таким образом, имеет смысл говорить о патогенетической роли ANCA в развитии AAV. Связанный с NETs тромбогенный ТФ также был выявлен в периферической крови и биоптатах пораженных тканей у пациентов с СКВ в стадии обострения и у больных с язвенными колитами [36, 37].

Прошло 13 лет с тех пор, как было показано, что иммуноглобулин G, полученный от пациентов с антифосфолипидным синдромом, способен запускать экспрессию ТФ нейтрофилами человека. По последним экспериментальным и клиническим данным формирование NETs и регуляция их выработки представляют собой новый патогенетический механизм развития таких тромботических аутоиммунных состояний, как антифосфолипидный синдром, гепарин-индуцированная тромбоцитопениче-

ская пурпура, еще раз подтверждая важнейшую роль нейтрофилов в иммунотромбозе [38–40].

Помимо тканевого фактора, в активации свертывания при клиническом обострении аутоиммунных воспалительных заболеваний значимое участие принимают гистоны и другие производные нейтрофилов и NETs, такие как фосфатидилсерин-положительные микрочастицы (MPs) или аутоантигены. В последнее время активно изучаются взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов в процессе повреждения сосудистой стенки. HMGB1 на тромбоцитарных MPs являются основными активаторами аутофаг-опосредованного выделения NETs у пациентов с системной склеродермией, что означает вовлеченность нейтрофильных аутофагов и NETs в процессы повреждения сосудистой стенки и микротромбозы [41].

Помимо протромботического действия, NETs содействуют развитию эндотелиальной дисфункции и формированию атеросклеротических бляшек [42]. Формирование NETs выступает связующим звеном между процессами воспаления и атеротромбоза у пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями, такими как СКВ и РА [43, 44]. Было показано, что подавление синтеза NETs при использовании ингибитора PAD4 у мышей с СКВ значительно улучшало ситуацию с эндотелиальной дисфункцией и снижало риск тромбозов. У пациентов с РА было повышено содержание в плазме крови антител к гистонам.

Многочисленные субстанции, производимые нейтрофилами, являются точками приложения исследований, направленных на разработку новых терапевтических стратегий сложных аутоиммунных тромбовоспалительных заболеваний [45–47]. Анализ РНК-секвенирования цельной крови пациентов с AAV показал, что число гранулоцитов низкой плотности (low-density granulocytes, LDGs), способных продуцировать большое количество NETs, связано со степенью активности заболевания и резистентностью к терапии. Следовательно, в ситуациях с повышенной концентрацией LDGs пациенту требуется более агрессивная терапия. Транскриптомный анализ нейтрофилов показал, что молекула адгезии Р-селектин гликопротеин лиганд-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) может являться потенциальной терапевтической мишенью при первичном антифосфолипидном синдроме (АФС). У мышей с дефицитом PSGL-1, как оказалось, снижено образование NETs [46].

Анализом геномного метилирования ДНК нейтрофилов было показано, что у пациентов с первичным АФС и СКВ различны индивидуальные профили метилирования ДНК [47]. Связана ли эта гетерогенность с различиями в выработке NETs и будет ли это влиять на подходы в терапии различных форм АФС, покажут будущие исследования.

Новые мишени в терапии тромбозов и тромбовоспалительных заболеваний с учетом патогенетического действия NETs

По результатам многочисленных исследований выявлены следующие группы возможных мишеней для новой терапии [9, 48–54] (рис. 3).

Недавнее исследование CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study) показало, что противовоспалительная терапия, направленная на IL-1 β , значительно снижала риск сердечно-сосудистых



Рис. 3. Возможные мишени для терапии тромбовоспалительных заболеваний, опосредованных нейтрофилами и NETs

Примечание. HCQ — гидроксихлорохин; IL-29 — интерлейкин-29; PAD4 — протеин аргинин деиминаза-4; tPA — тканевой активатор плазминогена.

осложнений у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда без влияния на уровень липидов крови. IL-1 β , как было установлено, влияет на процессы аутофагии и снижает интенсивность формирования NETs и их активность [9, 36, 37, 41, 51, 55]. В исследовании HIBISCUS была оценена эффективность гидроксихлорохина во вторичной профилактике тромботических осложнений при первичном АФС [50]. Было продемонстрировано, что HCQ блокирует процессы формирования NETs и аутофагии.

Заключение

Тромбовоспаление и иммунотромбоз постепенно становятся все более изученными. Перспективным кажется определение нетоза и его выраженности как биомаркера у пациентов с тромбовоспалительными заболеваниями. Замедление или предотвращение нетоза может явиться новой стратегией противотромботической терапии. Заблокировав выброс ядерного материала и, как следствие, контактную активацию гемостаза, появится возможность избежать риск кровотечений как осложнения этой терапии. Дальнейшие исследования нейтрофилов и NETs необходимы для разработки новых подходов

к диагностике и лечению воспалительных и тромботических состояний. Возможно, давно забытые препараты найдут новую сферу для эффективного применения [2, 13, 24, 51, 56].

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена за счет бюджетных средств организации.

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

Участие авторов. В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, И. Элалами, Ж.-К. Грис, Э. Грандоне — анализ и экспертная оценка информации статьи; Е.В. Слуханчук — поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных о внеклеточных ловушках нейтрофилов, систематизация и финальное редактирование обзора; Д.Х. Хизроева — поиск публикаций по теме статьи, системное изложение данных о внеклеточных ловушках нейтрофилов; М.В. Третьякова, А.С. Шкода, Л.С. Радецкая — поиск публикаций по теме статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Burzynski LC, Humphry M, Pyriouk K, et al. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1 α by thrombin. *Immunity*. 2019;50:1033–1042. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.003>
- Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F, et al. Novel findings in neutrophil biology and their impact on cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115:1266–1285. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz084>
- Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Montecucco F. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update. *Cells*. 2020;9:231. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9010231>
- Mitsios A, Arampatzioglou A, Arelaki S, et al. NETopathies? Unraveling the dark side of old diseases through neutrophils. *Front Immunol*. 2017;7:678. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00678>
- Jorch SK, Kubers P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*. 2017;23:279. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
- Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science*. 2017;358:1202–1206. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aam8897>
- Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade. *J Innate Immun*. 2018;10(5-6):414–421. doi: <https://doi.org/10.1159/000489829>
- Chen KW, Monteleone M, Boucher D, et al. Noncanonical inflammasome signaling elicits gasdermin D-dependent neutrophil extracellular traps. *Sci Immunol*. 2018;3(26):eaar6676. doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aar6676>
- Chrysanthopoulou A, Kambas K, Stakos D, et al. Interferon lambda1/IL-29 and inorganic polyphosphate are novel regulators of neutrophil-driven thromboinflammation. *J Pathol*. 2017;243(1):111–122. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4935>
- von Köckritz-Blickwede M, Goldmann O, Thulin P, et al. Phagocytosis-independent antimicrobial activity of mast cells by means of extracellular trap formation. *Blood*. 2008;111:3070–3080. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-07-104018>
- Pertiwi KR, de Boer OJ, Mackaaij C, et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *J Pathol*. 2019;247(4):505–512. doi: <https://doi.org/10.1002/path.5212>
- Marx C, Novotny J, Salbeck D, Zellner KR, Nicolai L, Pekayvaz K, et al. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps. *Blood*. 2019;134:1859–1872. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000518>
- Grilz E, Mauracher LM, Posch F, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker for neutrophil extracellular trap formation, pre-

- dicts the risk of mortality in patients with cancer. *Br J Haematol.* 2019;186:311–320. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15906>
14. Sollberger G, Tilley DO, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: the biology of chromatin externalization. *Dev Cell.* 2018;44:542–553. doi: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.01.019>
 15. Noubouossie DF, Whelihan MF, Yu Y-B, et al. *In vitro* activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017;129:1021–1029. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-722298>
 16. Ivanov I, Shakhawat R, Sun M-F, et al. Nucleic acids as cofactors for factor XI and prekallikrein activation: Different roles for high-molecular-weight kininogen. *Thromb Haemost.* 2017;117(4):671–681. doi: <https://doi.org/10.1160/TH16-09-0691>
 17. Kordbacheh F, O'Meara CH, Coupland LA, et al. Extracellular histones induce erythrocyte fragility and anemia. *Blood.* 2017;130:2884–2888. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-790519>
 18. Okeke EB, Louttit C, Fry C, et al. Inhibition of neutrophil elastase prevents neutrophil extracellular trap formation and rescues mice from endotoxic shock. *Biomaterials.* 2020;238:119836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119836>
 19. Silvestre-Roig C, Braster Q, Wichapong K, et al. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death. *Nature.* 2019;569:236–240. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1167-6>
 20. Wang Y, Luo L, Braun OÖ, et al. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. *Sci Rep.* 2018;8:1–14. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22156-5>
 21. Josefs T, Barrett TJ, Brown EJ, et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice. *JCI Insight.* 2020;5. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134796>
 22. Ashar HK, Mueller NC, Rudd JM, et al. The Role of Extracellular Histones in Influenza Virus Pathogenesis. *Am J Pathol.* 2018;188:135–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.09.014>
 23. Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, et al. Thrombus neutrophil extracellular traps content impair tPA-induced thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2018;49:754–757. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019896>
 24. Vallés J, Lago A, Santos MT, et al. Neutrophil extracellular traps are increased in patients with acute ischemic stroke: prognostic significance. *Thromb Haemost.* 2017;117:1919–1929. doi: <https://doi.org/10.1160/TH17-02-0130>
 25. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Science Translational Medicine.* 2018;10:eaan8292. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan8292>
 26. Schedel F, Mayer-Hain S, Pappelbaum KI, et al. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2020;33(1):63–73. doi: <https://doi.org/10.1111/pcmr.12818>
 27. Teijeira Á, Garasa S, Gato M, et al. Cxcr1 and cxcr2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity. *Immunity.* 2020;52(5):856–871.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.001>
 28. Yang L-Y, Luo Q, Lu L, et al. Increased neutrophil extracellular traps promote metastasis potential of hepatocellular carcinoma via provoking tumorous inflammatory response. *J Hematol Oncol.* 2020;13:1–15. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0836-0>
 29. White C, Noble SI, Watson M, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol.* 2019;6:e79–e88. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30215-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30215-1)
 30. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109(32):13076–13081. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1200419109>
 31. Yang S, Qi H, Kan K, et al. Neutrophil extracellular traps promote hypercoagulability in patients with sepsis. *Shock.* 2017;47(2):132–139. doi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000741>
 32. Delabranche X, Stiel L, Severac F, et al. Evidence of netosis in septic shock-induced disseminated intravascular coagulation. *Shock.* 2017;47(3):313–317. doi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000719>
 33. Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb Res.* 2018;170:87–96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.005>
 34. Duvvuri B, Pachman LM, Morgan G, et al. Neutrophil Extracellular Traps in Tissue and Periphery in Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):348–358. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41078>
 35. Goel RR, Kaplan MJ. Deadliest catch: neutrophil extracellular traps in autoimmunity. *Curr Op Rheumatol.* 2020;32:64–70. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000667>
 36. Angelidou I, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. REDD1/autophagy pathway is associated with neutrophil-driven IL-1β inflammatory response in active ulcerative colitis. *J Immunol.* 2018;200:3950–3961. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701643>
 37. Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A). *Ann Rheum Dis.* 2019;78:238–248. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213181>
 38. Meng H, Yalavarthi S, Kanthi Y, et al. *In vivo* role of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid antibody-mediated venous thrombosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):655–667. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39938>
 39. Gollomp K, Kim M, Johnston I, et al. Neutrophil accumulation and NET release contribute to thrombosis in HIT. *JCI Insight.* 2018;3(18):e99445. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99445>
 40. Perdomo J, Leung HH, Ahmadi Z, et al. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat Commun.* 2019;10:1–14. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09160-7>
 41. Maugeri N, Capobianco A, Rovere-Querini P, et al. Platelet microparticles sustain autophagy-associated activation of neutrophils in systemic sclerosis. *Sci Transl Med.* 2018;10:eaao3089. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao3089>
 42. Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front Immunol.* 2017;8:928. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00928>
 43. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47:943–950. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012052>
 44. Agca R, Heslinga S, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17–28. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>
 45. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nature Commun.* 2019;10:1–12. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09801-x>
 46. Knight JS, Meng H, Coit P, et al. Activated signature of antiphospholipid syndrome neutrophils reveals potential therapeutic target. *JCI Insight.* 2017;2(18):e93897. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93897>
 47. Weeding E, Coit P, Yalavarthi S, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in primary antiphospholipid syndrome neutrophils. *Clin Immunol.* 2018;196:110–116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.11.011>

48. Sharma A, McCann K, Tripathi JK, et al. Tamoxifen restores extracellular trap formation in neutrophils from patients with chronic granulomatous disease in a reactive oxygen species-independent manner. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(2):597–600.e593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.04.014>
49. Papagoras C, Chrysanthopoulou A, Mitsios A, et al. Autophagy inhibition in adult-onset Still's disease: still more space for hydroxychloroquine? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108 (6):133–134.
50. Belizna C, Pregnotato F, Abad S, et al. HIBISCUS: Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17:1153–1168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.012>
51. Manfredi AA, Rovere-Querini P, D'Angelo A, Maugeri N. Low molecular weight heparins prevent the induction of autophagy of activated neutrophils and the formation of neutrophil extracellular traps. *Pharmacol Res*. 2017;123:146–156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.008>
52. Van Avondt K, Maegdefessel L, Soehnlein O. Therapeutic targeting of neutrophil extracellular traps in atherogenic inflammation. *Thromb Haemost*. 2019;119(4):542–552. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678664>
53. Mastellos DC, Reis ES, Ricklin D, et al. Complement C3-targeted therapy: replacing long-held assertions with evidence-based discovery. *Trends Immunol*. 2017;38(6):383–394. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.03.003>
54. Boone BA, Murthy P, Miller-Ocuin J, Doerfler WR, Ellis JT, Liang X, et al. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps. *BMC Cancer*. 2018;18:678. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4584-2>
55. Skendros P, Chrysanthopoulou A, Rousset F, al. Regulated in development and DNA damage responses 1 (REDD1) links stress with IL-1 β -mediated familial Mediterranean fever attack through autophagy-driven neutrophil extracellular traps. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1378–1387.e1313. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.021>
56. Mauracher LM, Posch F, Martinod K, et al. Citrullinated histone H3, a biomarker of neutrophil extracellular trap formation, predicts the risk of venous thromboembolism in cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):508–518. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13951>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор [*Victoria O. Bitsadze*, MD, PhD, Professor];
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8-2 [address: 8-2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia];
e-mail: vikabits@mail.ru, SPIN-код: 5930-0859, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

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>

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>

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

Радецкая Людмила Сергеевна, к.м.н., доцент [*S. Liudmila Radetskaya*, MD, Associated Professor];
e-mail: udaeva@gmail.com, SPIN-код: 4554-7324, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3410-6885>

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

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

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

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

Е.Г. Гребенщикова^{1, 2}, Д.С. Андреюк^{3, 4, 5},
 П.Ю. Волчков^{6, 7}, М.В. Воронцова^{3, 7}, Е.К. Гинтер⁸,
 В.Л. Ижевская⁸, А.А. Лагунин^{1, 9}, А.В. Поляков⁸,
 О.В. Попова¹⁰, С.А. Смирнихина⁸, П.Д. Тищенко¹⁰, Д.Ю. Трофимов¹¹, С.И. Куцев⁸

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

² Институт научной информации по общественным наукам РАН, Москва, Российская Федерация

³ Российская ассоциация содействия науке, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁵ Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева, Москва, Российская Федерация

⁶ Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Российская Федерация

⁷ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

⁸ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁹ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Институт философии РАН, Москва, Российская Федерация

¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Редактирование генома эмбрионов человека: междисциплинарный подход

86

Перспективы редактирования генома эмбрионов человека вызывают оживленные дискуссии как в научной среде, так и в обществе. В то время как основное внимание ученых направлено на вопросы безопасности, эффективности и клинической целесообразности редактирования наследуемого генома, общественность фокусируется на биоэтических аспектах проблемы — перспективах «дизайна младенцев», формирования новых форм социального неравенства и вмешательства в эволюцию человечества в целом. В статье предпринята попытка междисциплинарного анализа медико-генетических и биоэтических проблем редактирования генома эмбрионов человека, раскрыты возможности и ограничения технологии геномного редактирования, рассмотрена специфика этических дискуссий. Концептуализация основных подходов естественнонаучного и социогуманитарного знания в общей теоретической рамке позволила не только учесть комплексный характер проблематики, но и создать предпосылки для ее дальнейшего продуктивного обсуждения.

Ключевые слова: CRISPR/Cas9, медицинская генетика, генетическое улучшение человека, моральный статус, биоэтика

Для цитирования: Гребенщикова Е.Г., Андреюк Д.С., Волчков П.Ю., Воронцова М.В., Гинтер Е.К., Ижевская В.Л., Лагунин А.А., Поляков А.В., Попова О.В., Смирнихина С.А., Тищенко П.Д., Трофимов Д.Ю., Куцев С.И. Редактирование генома эмбрионов человека: междисциплинарный подход. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):86–92. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1269>

Введение

Современные научные инновации отличаются от традиционно понимаемых открытий и изобретений тем, что полученный результат должен соответствовать как научным критериям, так и этико-правовым нормам общества, его ценностям и ожиданиям. Это в полной мере относится к технологиям редактирования генома, которые уже сегодня предоставляют уникальную возможность для инженерии живых систем, обещающая колоссальные позитивные сдвиги в таких отраслях, как растениеводство, животноводство, биотехнологии промышленных микроорганизмов. Логичным продолжением представлялось бы их применение в медицине. Действительно сочетание прогресса в двух направлениях — технологиях стволовых клеток и технологиях геномного редактирования — уже привело к целому ряду успешных экспериментов, которые делают вполне реальными перспективы создания все более надежных и эффективных терапевтических медицинских технологий. Вместе с тем редактирование зародышевых клеток человека вызывает беспокойство многих ученых в связи с обширным спектром известных и, очевидно, еще более широким кругом пока не обнаруженных, но реально возможных побочных эффектов. В то время как специалисты фокусируются преимуще-

ственно на безопасности, эффективности и клинической целесообразности редактирования генома эмбрионов, общественность обеспокоена биоэтическими проблемами перспектив «дизайна младенцев», формирования новых форм социального неравенства и вмешательства в эволюцию человечества в целом. В таком контексте очевидно, что полноценная научная дискуссия предполагает учет не только медико-генетических аспектов проблемы, но и комплекса биоэтических вопросов. Таким образом, цель статьи заключается в междисциплинарном анализе и теоретической концептуализации основных подходов естественнонаучного и социогуманитарного знания к проблеме редактирования генома эмбрионов.

Медико-генетические аспекты проблемы редактирования генома эмбрионов человека

Технологии геномного редактирования и их возможности

Редактирование генома — совокупность методов таргетного воздействия на геном клетки с целью коррекции тех или иных наследуемых признаков. Существуют четыре основных метода редактирования генома — с использованием мегануклеазы, нуклеазы цинковых пальцев (ZFN),

нуклеазы TALE (TALEN) и CRISPR/Cas9. В основе всех этих методов лежит применение так называемых программируемых нуклеаз, т.е. ферментов, создающих двуцепочечный разрыв в строго определенном локусе ДНК, который они находят благодаря определенным молекулам (аминокислотным последовательностям или РНК). CRISPR/Cas9 — новейшая по хронологии технология редактирования, базирующаяся на адаптивном иммунитете бактерий. Она более проста по сравнению с остальными методами, что определило ее приоритет в науке.

Технологии редактирования генома позволяют разработать этиотропную терапию для многих наследственных, онкологических и инфекционных заболеваний человека. На текущий момент зарегистрировано 44 клинических исследования, направленных на разработку терапии тех или иных наследуемых или приобретенных состояний с использованием всех известных методов геномного редактирования [1]. Среди наследственных заболеваний клинические исследования проводятся при мукополисахаридозах I и II типов [2], серповидно-клеточной анемии [3], β-талассемии [4], гемофилии В [5] и врожденном амаврозе Лебера [6]. Все эти исследования направлены на исправление мутаций в соматических клетках ребенка или взрослого человека.

Особенности CRISPR/Cas9

Подобно конструктору, технология CRISPR/Cas9 состоит из нескольких составляющих: нуклеазы, направляющей (гидовой) РНК и опционально матрицы для рекомбинации. На сегодняшний день известно огромное количество вариантов всех трех компонентов. Например, среди нуклеаз используют Cas9 (как дикого типа, так и с мутациями, снижающими офф-таргетную активность),

Cpf1, Cas13 и др. Кроме того, существуют модификации Cas9, преобразующие нуклеазу в никазу, а также в неактивную форму; можно соединить Cas9 с другим белком, который будет активен в зоне связывания Cas9 с ДНК. Направляющая РНК подбирается к целевому локусу ДНК по принципу комплементарности, поэтому ее последовательность также получается всегда различной. Основываясь на том, что эффект он-таргет зависит от используемой направляющей РНК, логично предположить, что и активность офф-таргет напрямую зависит от sgRNA. В качестве матрицы для рекомбинации также можно использовать разные молекулы — как короткие одноцепочечные (от 60 до 200 нуклеотидов), так и длинные фрагменты в составе донорной ДНК (кольцевой или лианеризованной). Комбинация этих компонентов будет отличаться не только для каждого конкретного заболевания, но и для каждой конкретной мутации, в каждой конкретной исследовательской группе и для каждого объекта, который подвергается редактированию. Таким образом, для разработки метода лечения заболеваний на основе CRISPR/Cas9 необходимо проведение экспериментов с использованием определенной «конфигурации» CRISPR/Cas9 на релевантной модели. В будущем при необходимости коррекции мутаций в половых клетках или зиготе как в фундаментальной (поиск закономерностей образования он- и офф-таргета), так и прикладной (повышение эффективности он-таргетной активности и разработка методов поиска офф-таргетов) целях следует проводить первичные исследования именно на эмбрионах человека.

Редактирование наследуемого генома

В настоящее время технология редактирования генома не позволяет со 100%-й эффективностью внести

E.G. Gebenshchikova^{1, 2}, D.S. Andreyuk^{3, 4, 5}, P.Yu. Volchkov^{6, 7}, M.V. Vorontsova^{3, 7}, E.K. Ginter⁸, V.L. Izhevskaya⁸, A.A. Lagunin^{1, 9}, A.V. Polyakov⁸, O.V. Popova¹⁰, S.A. Smirnikhina⁸, P.D. Tishchenko¹⁰, D.Yu. Trofimov¹¹, S.I. Kutsev⁸

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Institute of Scientific Information for Social Sciences of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Russian Association for the Advancement of Science, Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁵ Psychiatric Clinical Hospital No. 1 n.a. N.A. Alekseev of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

⁶ Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russian Federation

⁷ The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

⁸ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁹ Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

¹⁰ The Institute of Philosophy of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

¹¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Human Embryo Genome Editing: An Interdisciplinary Approach

The prospects for the human embryos genome editing cause intense debates both in the scientific community and in general public. While the main attention of scientists is focused on the safety, effectiveness and clinical feasibility of the inherited genome editing, the public pays attention to the bioethical aspects of the issue — the prospects of a “baby design”, the development of new forms of social inequality and intervention in human evolution. The authors conducted an interdisciplinary analysis of medical genetics and bioethical issues of human embryo genome editing, revealed the possibilities and limitations of genome editing technology, and considered the specifics of ethical discussions. The conceptualization of the main approaches of natural and social sciences in a general theoretical framework made it possible not only to take into account the complex nature of the issues, but also to create the prerequisites for its further productive discussion.

Keywords: gene editing CRISPR-Cas systems, medical genetics, genetic enhancement, moral status, bioethics

For citation: Gebenshchikova EG, Andreyuk DS, Volchkov PYu, Vorontsova MV, Ginter EK, Izhevskaya VL, Lagunin AA, Polyakov AV, Popova OV, Smirnikhina SA, Tishchenko PD, Trofimov DYu, Kutsev SI. Human Embryo Genome Editing: An Interdisciplinary Approach. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):86–92. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1269>

изменения во все клетки организма, поэтому для системных заболеваний, какими является большинство наследственных болезней, можно использовать подход, направленный на изменение генома половых клеток или зиготы, с расчетом на то, что, произведя коррекцию мутации на таком раннем этапе развития эмбриона, удастся добиться полного исправления мутации во всех клетках взрослого организма [7].

Важны как прикладные, так и фундаментальные исследования по редактированию эмбрионов человека, которые позволят не только понять, где и как образуется так называемый офф-таргет, т.е. неспецифическое действие нуклеаз, но и разработать более совершенные методы поиска офф-таргета и оценки его функционального значения. Эксперименты на мышиных эмбрионах не дают ответы на эти вопросы, так как процессы репарации у разных биологических объектов происходят по-разному. Эффективность редактирования одних и тех же генов отличается даже в разных клеточных культурах [8].

В 2016 г. лаборатория эмбрионов и стволовых клеток человека из Института Ф. Крика (руководитель — К. Ниакан, Лондон, Великобритания) впервые получила разрешение на применение технологии CRISPR/Cas9 на эмбрионах человека для изучения ранних стадий его развития. Благодаря этому исследовательская группа смогла показать роль гена *POU5F1* (ОCT4) в эмбриональном развитии человека [9].

Таким образом, научные исследования, проведенные на эмбрионах человека, должны позволить не только приблизиться к разработке эффективной этиотропной терапии многих заболеваний, но и пролить свет на эмбриональное развитие человека. Однако практическое редактирование наследуемого генома сопряжено с рядом проблем.

Ограничения, связанные с редактированием наследуемого генома

После доставки компонентов геномного редактирования в зиготу или половую клетку необходимо оценить, какие специфические и неспецифические изменения произошли в геноме. Для этого требуется проведение предимплантационной генетической диагностики (ПГД, *pre-implantation genetic diagnosis*, PGD), позволяющей проанализировать генетический материал эмбриона перед процедурой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В настоящее время разработаны методы ПГД для широкого спектра моногенных заболеваний и хромосомных нарушений.

Однако у применения ПГД в качестве контроля геномного редактирования есть ряд ограничений, связанных с четырьмя различными проблемами. Во-первых, малое количество биоматериала: чтобы эмбрион остался жизнеспособным и его можно было перенести женщине, для анализа доступно лишь несколько клеток, что значительно затрудняет анализ. Во-вторых, ограничения методов анализа: несмотря на прорыв в области анализа генома в последнее десятилетие, современные методы, включая NGS, не позволяют достоверно выявлять некоторые варианты генетических изменений, например, связанные с копийностью участков ДНК. В-третьих, «естественный» уровень мутаций: в норме каждое следующее поколение отличается от родителей заметным количеством (около 100) новых мутаций, возникающих в природе случайным образом. В-четвертых, мозаицизм, т.е. возможное различие генома в разных клетках одного и того же эмбриона после процедуры геномного редактирования. Несмотря

на то что генетический мозаицизм — характерное явление для эмбрионального развития человека, геномное редактирование вносит существенный вклад в его увеличение.

Первые три из указанных проблем ПГД либо могут быть решены уже сегодня (например, потенциальные ошибки, связанные с ограниченным несколькими клетками биоматериалом для ПГД, могут быть выявлены на этапе ранней пренатальной диагностики), либо с большой вероятностью будут решены в ближайшее время (быстрое развитие биоинформатики и продолжающееся совершенствование методов анализа ДНК могут свести возможные «пробелы» к минимуму, а статистика в совокупности со стремительно накапливающимися популяционными и клиническими генетическими данными позволит определить критерии приемлемого «фоновому шума»). В то же время проблема мозаицизма является принципиальной и, скорее всего, может быть преодолена лишь совершенствованием методов геномного редактирования.

В настоящее время в работах по редактированию эмбрионов показано, что мозаицизм наблюдается в большинстве случаев. Исключением является исследование, проведенное под руководством Ш. Миталипова [10], в котором показано, что развивающийся мозаицизм у эмбриона связан с тем, в какую фазу клеточного деления зиготы происходит введение компонентов CRISPR/Cas9. Исследователи продемонстрировали, что при введении в М-фазу мозаицизма не наблюдается и эмбрионы с отредактированной мутацией можно легко отобрать от неизмененных.

Еще одним лимитирующим аспектом использования технологии редактирования наследуемого генома является время жизни/работы CRISPR/Cas9 в клетке. Возникает закономерный вопрос: должны ли мы останавливать работу CRISPR/Cas9 после исправления мутации и как мы можем это сделать? Пока однозначного ответа на этот вопрос нет, необходимо проводить дополнительные исследования, в том числе и на эмбрионах.

Клинические аспекты применения технологий редактирования генома

Несмотря на сложившийся в науке консенсус относительно преждевременности использования этих технологий в клинике, можно выделить, как минимум, два критерия определения ситуаций, при которых технология геномного редактирования потенциально может быть применена у эмбрионов человека в клинике: 1) заболевание плохо поддается коррекции существующими методами лечения либо лечение чрезвычайно дорогое; 2) невозможно использовать традиционный подход ЭКО + ПГД для отбора «здоровых» эмбрионов, так как все эмбрионы будут иметь мутации (например, оба родителя гомозиготны по мутации, приводящей к тяжелому, плохо поддающемуся коррекции аутосомно-рецессивному заболеванию, что, конечно, наблюдается крайне редко).

При этом надо понимать, что перед тем, как метод будет внедрен в клиническую практику, необходимо проведение серии экспериментов (лучше разными исследовательскими группами с одним и тем же набором Cas9, sgRNA и донорной молекулой) на эмбрионах человека, полученных от родителей — носителей тех мутаций, которые будут разрешены для коррекции и рождения ребенка после геномного редактирования. Поясним на примере семейных пар, имеющих риск рождения глухого ребенка. Есть пары, которым подходит ЭКО с ПГД и последующим

отбором «здоровых» эмбрионов, например, они гетерозиготны по мутации 35delG в гене *GJB2* и имеют риск рождения глухого ребенка (гомозигота по мутации 35delG) 25%. В этом случае 75% эмбрионов будут «здоровыми», т.е. либо вообще не будут иметь мутации, либо будут носителями, как родители, а 25% эмбрионов будут «больными» и их точно не пересадят женщине для рождения в последующем ребенка. Эти 25% эмбрионов могут стать объектами для экспериментов по редактированию, если такие эксперименты будут разрешены. И тестировать на них надо определенную комбинацию компонентов CRISPR/Cas9. После разработки метода коррекции этой конкретной мутации на эмбрионах человека можно переходить к клиническому использованию метода с применением именно этой тестируемой комбинации Cas9, sgRNA и донорной молекулы. При этом остается вопрос: надо ли редактировать геном для этой формы наследственной тугоухости, если выявленная во время неонатального скрининга тугоухость может быть скорректирована иными способами.

Биоэтические аспекты проблемы редактирования генома

Основные биоэтические дискуссии по поводу использования технологии редактирования генома на эмбрионах возникли в 2015 г., когда стали очевидны возможности метода CRISPR/Cas9. В результате этих обсуждений были подготовлены два документа — Заявление о технологиях редактирования генома Комитета по биоэтике Совета Европы [11] и Заявление Международного Саммита о редактировании генов человека [12], которые показали неоднозначность позиций ведущих специалистов по данной проблеме. Если взгляды европейских биоэтиков в полной мере согласовывалась с основными положениями Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (Конвенция Овьедо), ограничивая вмешательство с целью модификации генома эмбрионов человека, то дискуссии второго мероприятия явно показали радикальное различие подходов экспертов. Заявление о редактировании генома двух девочек-близнецов китайского ученого Хе Цзянькюя прозвучало буквально накануне Второго саммита (Гонконг, 2018), актуализировав биоэтические аспекты научной повестки. Его результатом стало заявление оргкомитета о преждевременности клинических испытаний редактирования зародышевой линии (clinical trials of germline editing) и о необходимости «определить строгий, ответственный трансляционный путь к таким испытаниям» [13].

Необходимость обсуждения комплекса технических, научных, медицинских, социальных и этических проблем неоднократно акцентировалась в обращениях ученых ввести мораторий на редактирование генома ранних эмбрионов. Так, в марте 2019 г. 18 ведущих исследователей и специалистов из семи стран опубликовали в *Nature* призыв ввести временный мораторий и создать «международную структуру, в которой страны, сохраняя за собой право принимать свои собственные решения, добровольно обязуются не одобрять любое клиническое использование редактирования зародышевой линии, если не выполнены определенные условия». По окончании моратория нация может выбрать свой путь, чтобы «разрешить конкретные применения редактирования зародышевой линии, при условии, что она сначала публично уведомляет о своем намерении рассмотреть заявку и участвует в течение

определенного периода в международных консультациях о целесообразности этого; посредством прозрачной оценки определяет обоснованность заявки и констатирует, что в стране существует широкий общественный консенсус относительно целесообразности применения технологии» [14].

При этом отметим, что социальный консенсус не должен сводиться к простому диалогу. По мнению ряда авторов, необходимо учитывать: 1) существующее разделение технических вопросов безопасности и эффективности, с одной стороны, и моральных вопросов, с другой; 2) недостаточное внимание к инфраструктуре и практике коммерческой репродуктивной индустрии, благодаря которой редактирование эмбрионов будет потенциально предлагаться населению; 3) чрезмерно упрощенную формулировку «консенсуса» [15].

На обеспечение устойчивого, открытого, этически и социально приемлемого развития направлены также инициативы Консультативного комитета ВОЗ по разработке глобальных стандартов управления и надзора за редактированием генома человека, а также по созданию общедоступного реестра клинических исследований технологий геномного редактирования соматических и половых клеток человека [16].

Соблюдение международных этических и правовых норм проведения экспериментов по редактированию генома человека призвано не только уберечь ученых, а в определенном смысле и все научное сообщество от серьезных репутационных рисков и потерь, но и обеспечить доверие общества, голос которого может оказать существенное влияние на принятие политических решений и последующее развитие технологических инноваций.

Моральный и антропологический статус эмбрионов человека

В достаточно широком спектре моральных подходов к решению проблемы антропологического статуса эмбрионов можно выделить три позиции, которые сформировались в связи с обсуждением вопросов моральной допустимости абортов, — консервативную, умеренную (градуалистскую) и либеральную. Они могут рассматриваться как основа для дискуссии об экспериментальных и клинических вмешательствах в геном эмбрионов человека.

С точки зрения консервативного подхода, наиболее представленного в христианстве (в частности, в Социальной доктрине РПЦ) и других религиях, с момента оплодотворения яйцеклетки необходимо говорить о человеке и наделять его соответствующими правами, прежде всего правом на жизнь и заботу о его защите. В такой перспективе эмбрионы рассматриваются в качестве не только объектов, но и субъектов. Соответственно, запрещаются эксперименты на эмбрионах и плодах, которые несут угрозу их существованию. В основном именно религиозные ценности лежат в основе предложений полного моратория на клиническое использование технологий редактирования генома человека.

С умеренной точки зрения статус человека не присущ человеческому существу с момента зачатия. Он наделяется им постепенно по мере формирования основных человеческих качеств. Российское законодательство и законодательства многих европейских стран содержат эту ценностную установку, ограничивая предельный срок права на прерывание жизни плода по желанию женщины. Формируемые в зоне градуалистских представлений

моральные и правовые позиции, в принципе, допускают эксперименты на эмбрионах и применение технологий редактирования генома, поскольку на начальных этапах эмбриогенеза развивающийся организм не наделяется статусом человека. Различие между ними в рассматриваемом контексте будет заключаться в том, до какого момента, с их точки зрения, женщина может прервать участие в эксперименте вынашивания отредактированного плода: по желанию — до 12 нед, по социальным показаниям — до 22, по медицинским — до рождения ребенка.

Ультралаiberaльные биоэтики и юристы полагают, что права человека возникают около года жизни с момента формирования речи (сознания). С их точки зрения, оправдан инфантицид в первые месяцы жизни, если ребенок родится с серьезными врожденными дефектами [17]. Применительно к ситуации клинического применения технологий редактирования генома человека это будет своеобразной формой выбраковки неудачных «изделий». Это, конечно, крайняя форма инструментализма.

Гражданский кодекс РФ определяет начало человеческого существования с момента рождения, который удостоверяется соответствующим свидетельством. Вместе с тем в разделах, определяющих права наследования собственности, наследником своих родителей может считаться человек с момента его зачатия.

90 Глубокое расхождение моральных оценок антропологического статуса эмбрионов не позволяет надеяться на абсолютный консенсус по данному вопросу. Поэтому существуют две возможности. Во-первых, используя правовое насилие, насаждать одну моральную точку зрения, игнорируя взгляды других граждан и считая ее единственно верной. Такой подход создает ненужное в обществе напряжение и недоверие. Или, во-вторых, искать цивилизованные пути согласования спорных ситуаций на основе совещательных процедур социального диалога. Безусловно, различия в моральной оценке не отменяются общественными обсуждениями и экспертными консультациями. Однако качественно меняются форма взаимодействия и взаимная оценка вовлеченных в конфликт граждан как социальных субъектов. Режим взаимного недоверия и навязывания друг другу «своих» ценностных предпочтений и интересов сменяется режимом социального диалога и партнерства, в котором на принятые механизмы формирования коллективной воли (законы, постановления, приказы административных органов и т.д.) формируется морально-правовое поле цивилизованных отношений. Позитивную роль в этих процессах могли бы сыграть технологии социогуманитарного обеспечения инновационной деятельности, способствующие созданию благоприятной среды для развития перспективных биотехнологий [18].

Важнейшее условие обеспечения общественного согласия в отношении допустимости проведения исследований на человеке — экспертиза заявок независимым от исследователей этическим комитетом. Это условие содержится в требованиях ГОСТР 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», а также в ст. 36.1 Федерального закона «Особенности медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации». Добровольное информированное согласие является одним из центральных этических требований экспертизы, реализация которого регламентируется ст. 20 этого же закона. Независимость этической экспертизы может быть обеспечена при рассмотрении заявок на проведение исследований не только в локальных этических комитетах, но и в региональных или федеральных.

Проблема инструментализации

В биоэтике устойчиво распространено требование рассматривать человека в качестве цели, а не средства (инструмента) для реализации других целей. Наиболее частая форма инструментализации — использование человеческих эмбрионов, которые уже не будут востребованы в целях репродукции, в научных исследованиях в статусе ординарных биологических объектов животного происхождения. Естественным выводом из негативной оценки инструментализации человека оказывается представление о недопустимости создания эмбрионов человека в нетерапевтических целях. Особого рода опасность, близкая по смыслу к опасности инструментализации, усматривается в превращении человеческого существа в своеобразный продукт, за качество которого несут ответственность врачи или родители.

В конце прошлого века в судах западных стран стали появляться иски по поводу «неправильной жизни» (wrongful life suits). Дети с тяжелыми генетическими заболеваниями подают в суд на родителей (иногда на врачей), обвиняя их в том, что, пройдя (или не пройдя) пренатальную диагностику, они не сделали (или врачи не посоветовали сделать) аборт и, тем самым обрекли их на незаслуженные страдания. Возникшая новая форма идентичности — понимание себя не как случайный «дар» слепой природы, а как результат неудачного морального выбора (действия или бездействия) собственных родителей или врачей — вызывает много вопросов, и пока судам трудно оценить неслучайный аборт в категориях нанесения ущерба. В каком смысле небытие после аборта могло быть лучше бытия в форме инвалидности? Однако в случае развития клинических технологий редактирования генома новорожденный человек будет все в большей и большей степени рассматривать себя не просто как продукт, но буквально как «изделие» врачей и родителей, предъявляя к ним соответствующие моральные требования и правовые иски за врачебные ошибки и некачественную работу.

Биотехнологическое улучшение человека

Основные общественные дискуссии и моральная напряженность связаны с проблемой «двойного использования» технологий редактирования генома человека — в целях терапии и в целях так называемого улучшения человека (human enhancement). Как только редактирование генома будет надежным и безопасным, вмешательство с целью предотвращения и лечения заболеваний может стать не только допустимым, но и морально обязательным. Однако использование технологии в целях улучшения каких-либо характеристик организма и свойств личности, повышения его функциональных возможностей рассматривается большинством биоэтиков как неприемлемое и порождает целый ряд опасений, связанных с развитием практик «дизайна» детей, созданием новых форм общественного неравенства и в целом с вмешательством в существующий социальный порядок и эволюцию человечества.

Дистинкция терапия/улучшение представлена в докладе Президентского совета США по биоэтике «За границами терапии: биотехнологии и стремление к счастью» для разграничения приемлемого и сомнительного (или неприемлемого) использования биомедицинских технологий: терапия всегда этически приемлема, а улучшение, по крайней мере на первый взгляд, с этической точки зрения сомнительно [19]. Например, генная терапия муковисцидоза или прием антидепрессантов в лечебных целях

не вызывают возражений, в то время как «академический допинг» и использование косметической хирургии в качестве средства решения социальных задач, связывающих жизненный успех с внешностью, порождают дискуссии. Как справедливо отмечает Т. Мюррей, родители, которые дают гормон роста своим детям, не просто модифицируют их физические качества. «Высота сама по себе не является конечной целью. Целью становится повышение вероятности того, что хорошая и полноценная жизнь ребенка не будет омрачена дискриминацией или неоправданной трудностью навигации по миру. Это нетривиальные заботы для родителей, которые хотят подготовить своего ребенка к взрослой жизни» [20]. Но всегда ли родители выражают действительные интересы ребенка? Будет ли «отредактированный» ребенок благодарить родителей за их выбор? Однозначно ответить на эти вопросы нельзя, поскольку даже если действия взрослых по отношению к ребенку основаны на желании принести ему благо, сама дефиниция блага задается взрослым без участия ребенка. Следует отметить, что в некоторых случаях провести границу между улучшением и терапевтическим вмешательством сложно, а иногда побочным эффектом терапевтического вмешательства может стать усиление отдельных индивидуальных характеристик, например физических или когнитивных способностей. Кроме того, следует отметить, что большинство признаков, или характеристик, человека, которые предполагается менять, с генетической точки зрения представляют собой результат взаимодействия большого числа генов и внешнесредовых факторов, еще не идентифицированных. Такие признаки для редактирования генома — задача, которая пока не имеет решения.

Заклучение

Технологии геномного редактирования, обещая решение многих задач в сельском хозяйстве, в промышленной биотехнологии и в других отраслях экономики, являются одним из ключевых направлений инновационного развития страны, способного обеспечить устойчивость как ее внутреннего рынка продуктов и услуг, так и положения на внешних рынках. Большие перспективы открывает использование этих технологий для лечения пациентов. Однако запросы на редактирование эмбриональных клеток человека требуют исключительно тщательного анализа и решений, которые должны приниматься ответственно и взвешенно в каждом конкретном случае. При этом прямой запрет вполне может привести к формированию теневого сектора со всеми вытекающими последствиями

«дизайна детей» и целого комплекса социальных, этических, правовых и политических проблем.

В этой связи представляется целесообразным решение двух блоков задач: 1) содействие в развитии технологий геномного редактирования, в преодолении административных, нормативных и других препятствий на пути разработки «промышленных» технологий редактирования для сельского хозяйства и промышленных биотехнологий; 2) разработка нормативной базы для ограничения распространения технологий геномного редактирования на человеке. Необходимы как работа по консолидации актуальной информации о кадровом потенциале, инфраструктуре, специфических реактивах и расходных материалах, которые используются для генетической инженерии организмов, так и создание эффективных механизмов и инструментов для оперативного принятия ответственных решений. Вполне возможно, что обеспечить определенные гарантии подконтрольности процесса технологического развития в этой весьма чувствительной области сможет специально созданный орган.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Результаты исследований, представленные в разделе «Медико-генетические аспекты проблемы редактирования генома эмбрионов человека», получены в рамках государственного задания Минобрнауки России. Результаты исследований, представленные в разделе «Биоэтические аспекты проблемы редактирования генома», выполнены П.Д. Тищенко за счет гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-29-14100 мк), Е.Г. Гребеншиковой и В.Л. Ижевской — за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-18-00422).

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

Участие авторов. Д.С. Андреюк, П.Ю. Волчков, М.В. Воронцова, Е.К. Гинтер, В.Л. Ижевская, А.А. Лагунин, А.В. Поляков, С.А. Смирнихина, Д.Ю. Трофимов, С.И. Куцев — подготовка раздела «Медико-генетические аспекты проблемы редактирования генома эмбрионов человека»; Е.Г. Гребеншикова, В.Л. Ижевская, О.В. Попова, П.Д. Тищенко — анализ и разработка биоэтической проблематики для раздела «Биоэтические аспекты проблемы редактирования генома». Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 19.09.2019]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov>
2. Muenzer J, Prada CE, Burton B, et al. CHAMPIONS: A phase 1/2 clinical trial with dose escalation of SB-913 ZFN-mediated in vivo human genome editing for treatment of MPS II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):S104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.12.263>
3. ClinicalTrials.gov [Internet]. Vertex Pharmaceuticals Incorporated, CRISPR Therapeutics: A safety and efficacy study evaluating CTX001 in subjects with severe sickle cell disease [ClinicalTrials.gov identifier NCT03745287]. [cited 19.09.2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745287>
4. Psatha N, Reik A, Phelps S, et al. Disruption of the BCL11A Erythroid Enhancer Reactivates Fetal Hemoglobin in Erythroid Cells of Patients with β -Thalassemia Major. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;10:313–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.08.003>
5. ClinicalTrials.gov [Internet]. Sangamo Therapeutics: Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects with Severe Hemophilia B [ClinicalTrials.gov identifier NCT02695160]. [cited 19.09.2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02695160>
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. Allergan and Editas Medicine, Inc.: Single Ascending Dose Study in Participants with LCA10 [Clini-

- calTrials.gov identifier NCT03872479]. [cited 19.09.2019]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872479>
7. Charpentier E, Doudna JA. Biotechnology: Rewriting a genome. *Nature*. 2013;495(7439):50–51. doi: <https://doi.org/10.1038/495050a>
 8. Miyaoka Y, Berman JR, Cooper SB, et al. Systematic quantification of HDR and NHEJ reveals effects of locus, nuclease, and cell type on genome-editing. *Sci Rep*. 2016;6:23549. doi: <https://doi.org/10.1038/srep23549>
 9. Fogarty NME, McCarthy A, Snijders KE, et al. Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. *Nature*. 2017;550(7674):67–73. doi: <https://doi.org/10.1038/nature24033>
 10. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, et al. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*. 2017;548(7668):413–419. doi: <https://doi.org/10.1038/nature23305>
 11. Rm.coe.int [Internet]. Statement on genome editing technologies // Committee on bioethics of the Council of Europe (DH-BIO). [cited 19.09.2019]. Available from: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168049034a>
 12. Nationalacademies.org [Internet]. International summit on Human gene editing // The National academies of sciences, engineering and medicine. [cited 19.09.2019]. Available from: http://www.nationalacademies.org/cs/groups/genesite/documents/webpage/gene_170582.pdf
 13. Nationalacademies.org [Internet]. On Human Genome Editing II. Statement by the Organizing Committee of the Second International Summit on Human Genome Editing. [cited 19.09.2019]. Available from: <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=11282018b>
 14. Lander ES, Baylis F, Zhang F, et al. Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature*. 2019;567(7747):165–168. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00726-5>
 15. Morrison M, de Saille S. CRISPR in context: towards a socially responsible debate on embryo editing. *Palgrave Commun*. 2019;5;110. doi: <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0319-5>
 16. Who.int [Internet]. WHO launches global registry on human genome editing. [cited 19.09.2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/29-08-2019-who-launches-global-registry-on-human-genome-editing>
 17. Tooley M. *Abortion and Infanticide*. N.Y.: Oxford University Press; 1984. 448 p.
 18. Тищенко П.Д., Юдин Б.Г. Социогуманитарное сопровождение инновационных проектов в биомедицине // *Знание. Понимание. Умение*. — 2016. — № 2. — С. 73–86. [Tishchenko PD, Yudin BG. Social and humanitarian support of innovative biomedical projects. *Znanie. Poniimanie. Umenie*. 2016;2:73–86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17805/zpu.2016.2.7>
 19. vanderbilt.edu [Internet]. Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Happiness. [cited 26.09.2019]. Available from: <http://www.vanderbilt.edu/olli/files/Beyond-Therapy-Kass.pdf>
 20. Murray TH. Enhancement. In: Steinbock B. (ed.). *The Oxford Handbook of Bioethics*. N.Y.: Oxford University Press; 2007. 768 p.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гребенщикова Елена Георгиевна, д.ф.н. [*Elena G. Gebenshchikova*, PhD]; адрес: 117997, Москва, Нахимовский просп., д. 71/21, [address: 71/21 Nakhimovsky prosp., 117997, Moscow, Russia]; e-mail: aika45@yandex.ru, SPIN-код: 2713-4222, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5007-7626>

Андреюк Денис Сергеевич, к.б.н. [*Denis S. Andreyuk*, PhD in Biology]; e-mail: denis.s.andreyuk@yandex.ru, SPIN-код: 8083-4058, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-5391>

Волчков Павел Юрьевич, к.б.н. [*Pavel Yu. Volchkov*, PhD in Biology]; e-mail: volchkov.office@gmail.com, SPIN-код: 9611-8768, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9794-6297>

Воронцова Мария Владимировна, к.м.н. [*Maria V. Vorontsova*, MD, PhD]; e-mail: opr-f-nayka@yandex.ru, SPIN-код: 4168-6851, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9124-294X>

Гинтер Евгений Константинович, д.б.н., профессор, академик РАН [*Evgeny K. Ginter*, MD, PhD in Biology, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: ekginter@mail.ru, SPIN-код: 1738-3724, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6920-6726>

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н. [*Vera L. Izhevskaya*, MD, PhD]; e-mail: izhevskaya@med-gen.ru, SPIN-код: 3941-9294, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7246-5144>

Лагунин Алексей Александрович, д.б.н., профессор РАН [*Alexey A. Lagunin*, PhD in Biology, Professor of the RAS]; e-mail: alexey.lagunin@ibmc.msk.ru, SPIN-код: 7902-2654, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8004>

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН [*Aleksandr V. Polyakov*, MD, PhD in Biology, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: polyakov@med-gen.ru, SPIN-код: 6453-3097

Попова Ольга Владимировна, к.ф.н. [*Olga V. Popova*, PhD], e-mail: j-9101980@yandex.ru, SPIN-код: 4085-4783, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3825-7544>

Смирнихина Светлана Анатольевна, к.м.н. [*Svetlana A. Smirnikhina*, MD, PhD]; e-mail: smirnikhinas@gmail.com, SPIN-код: 6884-6170, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1558-3048>

Тищенко Павел Дмитриевич, д.ф.н., профессор [*Pavel D. Tishchenko*, MD, PhD, Professor], e-mail: pavel.tishchenko@yandex.ru, SPIN-код: 6250-6089, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7304-7027>

Трофимов Дмитрий Юрьевич, д.б.н., профессор РАН [*Dmitriy Yu. Trofimov*, PhD in Biology, Professor of the RAS]; e-mail: d.trofimov@dna-technology.ru, SPIN-код: 3067-2804

Куцев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [*Sergey. I. Kutsev*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: mgnc@med-gen.ru, SPIN-код: 5544-8742, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

В.О. Щепин¹, Л.П. Чичерин¹,
В.И. Попов², И.Э. Есауленко²

¹ Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
Воронеж, Российская Федерация

Межведомственность в деле охраны здоровья детей и подростков: рекомендации ВОЗ и реалии России

Целью исследования явилась разработка аналитических материалов, характеризующих основные международные и отечественные официальные документы в области охраны здоровья и прав детей и подростков 0–17 лет, а также организацию межсекторального/межведомственного подхода к их реализации в Российской Федерации. Применен комплекс современных методов социально-гигиенического и медико-организационного исследования: аналитический, статистический, исторического экскурса, экспертной оценки, изучения опыта интеграции ведомств и др. На модели подрастающего поколения рассмотрены актуальные проблемы внедрения межведомственного подхода в деле здоровьесбережения и защиты прав детско-подросткового контингента, рекомендуемого в последние годы странам-участницам ведущими международными организациями, прежде всего Организацией Объединенных Наций, Всемирной организацией здравоохранения и ее Европейским региональным бюро. Анализируются базирующиеся на международной политике ведущие профильные отечественные нормативные документы. Показано недостаточное обеспечение четкой координации действий заинтересованных ведомств в деле решения проблем охраны здоровья подрастающего поколения России, являющейся одним из ведущих механизмов достижения целей стратегий и комплексных программ в данной области. По результатам аналитического обзора литературы актуализирована необходимость усиления на практике межсекторальности в деятельности в первую очередь социальной сферы — органов и учреждений здравоохранения, образования, социальной защиты населения и др. по укреплению здоровья подрастающего поколения, являющегося одним из наиболее незащищенных с позиции здоровья и социального благополучия населения. Обращено внимание на целесообразность внесения в базовый Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» изменения в части необходимости соблюдения принципа межведомственной интеграции. Подчеркнута важность дальнейшего совершенствования комплексных исследований по научному обоснованию оптимальных, реальных и эффективных для федерального и территориального уровней организационных технологий межведомственного обеспечения процесса здоровьесбережения подрастающего поколения страны.

Ключевые слова: подросток, охрана здоровья, первичная медико-санитарная помощь, профилактика, межведомственное сотрудничество

Для цитирования: Щепин В.О., Чичерин Л.П., Попов В.И., Есауленко И.Э. Межведомственность в деле охраны здоровья детей и подростков: рекомендации ВОЗ и реалии России. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):93–102. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1338>

Введение

Межсекторальность (или межведомственность) — ключевая составляющая обеспечения эффективной реализации политики государства в области укрепления здоровья нации. При всех спорах специалистов различием понятий «ведомство» и «сектор», по нашему мнению, является интерпретация их в качестве синонимов. Тем более что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет *межсекторальные действия* (intersectoral action) как способ осуществления сотрудничества здравоохранения и других секторов для достижения общей цели при точном согласовании их вклада [1].

В России в глоссарии по общественному здоровью и здравоохранению *межсекторальная координация* также трактуется как совместные скоординированные действия организаций различных ведомств на федеральном, региональном и местном уровнях [2], хотя нередко в отношении конкретной отрасли применяется понятие «сектор», подразумевающее ее отдельный вклад в здравоохранение. В данной работе акцент делается на осуществлении межведомственных мер превентивной направленности в детско-подростковой среде. Хотя отдельного рассмотрения требуют состояния, при которых очевидна необходимость широкого межсекторального подхода, например, решение проблем детской инвалидности, включая роль в ее формировании гене-

тически обусловленной патологии, хронических заболеваний и др. [3].

Однако состояние межсекторальной интеграции в отношении детско-подросткового контингента в отечественной литературе освещается явно недостаточно. На современном этапе ее значимость особенно возрастает при реализации 12 национальных проектов. В частности, по направлению «Человеческий капитал» это имеющие прямое отношение к детям и подросткам проекты «Демография», «Здравоохранение», «Образование», «Культура» [4, 5].

Особого анализа требуют базирующиеся на международной политике ведущие нормативные, а также организационные аспекты полноценной интеграции ведомств, заинтересованных в укреплении здоровья и защите прав семьи, подрастающего поколения в Российской Федерации.

Материал и методы исследования

В работе использованы современные методы и методические приемы комплексного социально-гигиенического и медико-организационного исследования, включая аналитический (как ведущий), статистический, исторический, экспертных оценок, изучения опыта межведомственного сотрудничества, монографический и др.

Проанализированы рекомендации ведущих международных организаций — Организации Объединенных Наций (ООН), ее Детского фонда (ЮНИСЕФ), ВОЗ и др. Подробно рассмотрены базирующиеся на международной политике основные отечественные нормативные документы в области охраны здоровья и прав ребенка.

Специфика научного поиска связана с разбросанностью объемной информации по многим отечественным официальным государственным и ведомственным источникам. В ходе исследования авторами по своеобразной «цепочке» осуществлен углубленный информационный поиск необходимых данных по рассматриваемой проблеме, проведены их систематизация, обобщение и научный анализ.

Ведущие рекомендации ВОЗ по проблемам межсекторальной интеграции

Исследование показало, что на всех этапах развития России вопросам межсекторальной интеграции и ее практическому осуществлению уделялось особое внимание, что, в частности, отражено при освещении исторического аспекта становления и функционирования службы материнства и младенчества, системы охраны материнства и детства и др. [6, 7].

С момента образования в 1948 г. ООН, объединяющей на современном этапе 195 независимых государств, данный подход стал главенствующим в деле охраны здоровья населения. Вопросы межведомственности и ныне являются непременным компонентом практически всех официальных документов международных органов, включая ЮНИСЕФ, ВОЗ, ее Европейское региональное бюро (ЕРБ ВОЗ) и др.

Центральное место в числе 17 Целей ООН в области устойчивого развития на период 2015–2030 гг. занимает здоровье человека с формулировкой «обеспечение здоро-

вого образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте». Но и большинство других целей, которых согласились достичь 195 государств — членов ООН, охватывают проблемы, включающие широкий спектр деятельности ВОЗ и, что важно, обуславливающие необходимость межсекторального сотрудничества здравоохранения, образования, социальной поддержки и др. [8].

Важность соблюдения подобного подхода, но уже на конкретном контингенте женщин, детей и подростков подчеркивает и вышедшая в то же время и также предусмотренная на полтора десятилетия глобальная стратегия охраны их здоровья [9]. Согласно данной стратегии, около 50% отмечаемых улучшений здоровья женщин, детей и подростков связаны с инвестициями вне сектора здравоохранения. Следует отметить, что документ рекомендует не просто применять многосекторальность, но и совершенствовать методы руководства и наращивать потенциал действий в данном направлении, а также отслеживать влияние этой деятельности и сотрудничества на положение дел в области охраны здоровья и устойчивого развития.

По мнению ВОЗ, детьми следует считать лиц в возрасте от 0 до 17 лет, а подростками — от 10 до 19 лет (по ряду классификаций — от 10 до 24 лет жизни). При этом термины «подросток» и «молодежь» чаще всего употребляются в качестве синонимов. Характерным для широкой возрастной группы 0–24 года является высокий уровень подверженности значительным физическим и психическим переменам, а также существенным, проявляющимся по мере взросления изменениям на этапах социализации. Именно эти изменения, прослеживающиеся как у самих детей, подростков, так и в их семьях, являются предметом межведомственного подхода.

При организации соответствующих мер, особенно в первичном звене, следует учитывать подчеркнутое Гло-

V.O. Shchepin¹, L.P. Chicherin¹, V.I. Popov², I.E. Esaulenko²

¹ National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko, Moscow, Russian Federation

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

Interagency in Health Care Children and Adolescents: Who Recommendations and Russian Realities

The aim of the study was to develop analytical materials describing the main international and domestic official documents in the field of protection of the health and rights of children and adolescents 0–17 years old, as well as the organization of an intersectoral/interdepartmental approach to their implementation in the Russian Federation. A set of modern methods of socio-hygienic and medical-organizational research has been applied: analytical statistical, historical excursion, expert assessment, study of the experience of integration of departments and others. On the model of the younger generation, topical problems of introducing an interdepartmental approach to the health and protection of the rights of the child and adolescent contingent, recommended in recent years to the participating countries by leading international organizations, primarily the United Nations, the World Health Organization and its European Regional Bureau, were considered. The leading relevant domestic regulatory documents based on international policy are analyzed. It is shown that there is an insufficient provision of clear coordination of the actions of interested departments in solving the problems of health protection of the younger generation in Russia, which is one of the leading mechanisms for achieving the goals of strategies and comprehensive programs in this area. Based on the results of the analytical review of the literature, the need to strengthen in practice intersectoral activities in the social sphere — health authorities and institutions, education, social protection of the population and others to strengthen the health of the younger generation, which is one of the most vulnerable contingents in terms of health and social well-being of the population. Attention is drawn to the advisability of making amendments to the basic federal law of the country “On the fundamentals of health protection of citizens of the Russian Federation” regarding the need to comply with the principle of interdepartmental integration. The importance of further improvement of comprehensive research on scientific substantiation of optimal, real and effective organizational technologies for federal and territorial levels of interdepartmental provision of health care of the younger generation of the country was emphasized.

Keywords: adolescents, protection of rights, primary healthcare, prevention, interdepartmental cooperation

For citation: Shchepin VO, Chicherin LP, Popov VI, Esaulenko IE. Interagency in Health Care Children and Adolescents: Who Recommendations and Russian Realities. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):93–102. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1338>

бальной стратегией ВОЗ на 2016–2030 гг. и другими документами в области охраны материнства и детства нарастание целого комплекса негативных явлений, которые впервые возникают или усугубляются именно в подростковом возрасте. Причем их основные последствия проявляются позднее и наблюдаются в течение всей жизни [10, 11].

Вышеуказанное требует разработки и внедрения межведомственности в деятельность стран-участниц в соответствующем направлении [12, 13]. Это в полной мере относится, например, к построенной уже 30 лет Европейской сети ВОЗ «здоровые города» — движению, в котором вопросы укрепления здоровья занимают приоритетное место в социально-экономической и политической деятельности органов местного самоуправления [14].

Обращается внимание, что более 300 молодых людей умирают каждый день в Европейском регионе по причинам, которые в большинстве своем могли бы быть предотвращены [15]. Гибель детей и подростков происходит в результате несчастных случаев, дорожно-транспортных происшествий, насильственных действий. Растет количество подростков, употребляющих алкоголь, наркотики, табак, число случаев ожирения, обусловленных неполноценным питанием и дефицитом физической активности. Каждый десятый 18-летний молодой человек в регионе страдает от насилия, депрессии, отсюда происходит рост суицидов и попыток к ним, в особенности среди молодых мужчин в Восточной Европе [15].

Риски для здоровья и жизни расширяются и за счет таких факторов, как ранняя сексуальная активность, преждевременная беременность и деторождение (во всем мире это одна из ведущих причин смертности девушек 15–19 лет), незащищенный секс, болезни в результате ВИЧ-инфекции. Вызывают беспокойство жестокость самих подростков, кибербуллинг (травля с использованием электронных устройств — смартфонов, компьютеров и др.), межличностное насилие, правонарушения и т.п. На очевидный дефицит превентивных мер в данном плане указывает большинство документов ВОЗ [16–18].

Таким образом, ВОЗ, особенно на протяжении последнего десятилетия выявляя в ряде стран, в том числе Восточно-Европейского региона, недостаточную эффективность предпринимаемых мер, подчеркивает важность их пролонгации с корректировкой и учетом специфики государств, создания устойчивых механизмов, позволяющих осуществлять сотрудничество между заинтересованными секторами в интересах здоровья, социальной справедливости и благополучия для всего населения, включая детское [19].

Решение проблемы в Российской Федерации

Проведенный анализ данных свидетельствует о том, что рекомендации международных организаций принимаются во внимание при формировании и реализации государственной политики России в области охраны здоровья и прав подрастающего поколения, укрепления института семьи. Данная политика затрагивает интересы почти 30 млн детей и подростков в возрасте до 18 лет, а с учетом молодежи до 35 лет — контингента численностью 40,8 млн человек, или 28% всего населения страны.

Обращает на себя внимание тот факт, что межведомственный подход как неотъемлемая составляющая решения многоаспектных задач охраны здоровья населения, включая детское, присутствует практически во всех официальных документах на федеральном уровне. Это в первую очередь Конституция РФ, Указы Президента РФ,

законодательные акты, постановления Правительства РФ и пр., т.е. документы, учитывающие соответствующие рекомендации международных организаций и специфику отечественного здравоохранения, как правило, с акцентом на меры профилактики, реализуемые преимущественно в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

Очевидно, что все указанные проблемы детского населения, их медико-социальные потребности в странах Европейского региона соотносятся и с ситуацией, имеющей место в России вообще и субъектах РФ в частности. Специфические аспекты в условиях риск-подхода к сохранению здоровья подрастающего поколения авторами были более подробно рассмотрены на модели Российской Федерации ранее. При этом был сделан акцент на обязательный учет рисков не только здоровью, но и жизни молодых людей [20].

Результативность межсекторального подхода существенно возрастает в условиях внедрения на местах принципов первичной медико-санитарной помощи. Ее концепция впервые была провозглашена в Алма-Атинской декларации, принятой на Международной конференции по первичной медико-санитарной помощи 12 сентября 1978 г. (Алма-Ата, Казахстан), и имела фундаментальное значение для укрепления систем здравоохранения. В документе указывалось, что «первичная медико-санитарная помощь является первым уровнем контакта отдельных лиц, семьи и общины с национальной системой здравоохранения, максимально приближает медико-санитарную помощь к месту жительства и работы людей и представляет собой первый этап непрерывного процесса охраны здоровья», и отмечались актуальность комплексности и *межсекторального* подхода к организации этого вида помощи и особое значение мер укрепления здоровья [21].

Рассмотрим аспект межсекторальности на примере важнейших отечественных законодательных актов в области охраны прав детей и укрепления их здоровья. Во исполнение принятой ООН в 1989 г. Конвенции о правах ребенка СССР ратифицировал данный международный закон 13 июня 1990 г. Помимо Конституции РФ и Семейного кодекса РФ, ведущим официальным документом по проблеме является разработанный в 1998 г. и действующий поныне специальный Федеральный закон «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации», учитывающий практически все положения упомянутой Конвенции [22].

Статья 1 определяет ребенка как лицо до достижения им возраста 18 лет (совершеннолетия). О необходимости соблюдения межсекторальности в содействии ребенку в отношении реализации и защиты его прав и законных интересов свидетельствует, в частности, ст. 7 закона, согласно которой функции по воспитанию, обучению, охране здоровья, социальной поддержке, социальному обслуживанию ребенка и иные осуществляют педагогические, медицинские, социальные работники, психологи, другие специалисты.

В соответствии с международными нормами, защищающими права детей на безопасность от информации, наносящей им психический, физический и нравственный ущерб, в Российской Федерации принято законодательство по защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию [23]. Законом, по сути, впервые введен термин «*информационная безопасность детей*», который заслуживает особого внимания в современных условиях влияния риск-факторов среды на растущий, еще не сформированный организм. Под информацион-

ной безопасностью понимается состояние защищенности человека, при котором отсутствует риск, связанный с причинением информацией вреда его здоровью и/или физическому, психическому, духовному, нравственному развитию. Введенная на основании закона отечественная возрастная классификация информационной продукции (ИП, russian age rating system, RARS) представляет собой совокупность норм, регулирующих доступ к информации, причиняющей вред здоровью и развитию детей. Классификация информационной продукции предусматривает ее дифференциацию для детей, не достигших возраста 6 лет (0+), а также детей, достигших возраста 6 лет (6+), 12 лет (12+), 16 лет (16+), а также запрещенную среди детей старшего возраста (18+).

Соблюдение данного Федерального закона требует мощной межсекторальной интеграции участников, которую нетрудно определить по направлениям реализации этого акта. Они включают: защиту детей от пропаганды насилия и жестокости и информации, наносящей вред духовному развитию; меры профилактики правонарушений и преступлений несовершеннолетних; предупреждение экстремистских проявлений в образовательной среде, пресечение деятельности и привлечение к ответственности лиц, вовлекающих детей в получение подобной информации, а также способы защиты от противоправных и иных общественно опасных посягательств в Интернете, СМИ, иных информационно-телекоммуникационных сетях.

Другой пример необходимости сотрудничества различных ведомств по решению проблем здоровья нации — действующий Федеральный закон 2007 г. «О физической культуре и спорте в Российской Федерации» [24], рассматривающий повышение физической активности граждан в качестве одного из средств профилактики заболеваний и укрепления здоровья как в системе образования, так и по месту работы, жительства и отдыха граждан, включая детское население. Очевидна роль усиления взаимодействия прежде всего с органами здравоохранения и образования в части соблюдения санитарно-гигиенических требований, прохождения медицинского обследования, медицинского контроля за организацией физического воспитания и спорта, в первую очередь с точки зрения обеспечения безопасности контингента.

Таким образом, в рассматриваемой области, постоянно пополняясь новыми, действует огромное число российских официальных документов, учитывающих рекомендации ВОЗ по вопросам, как правило, требующим взаимодействия профильных ведомств. Имеются в виду Указы Президента РФ, законы, за которыми логично следуют подзаконные акты в виде постановлений Правительства РФ, утверждающих, в свою очередь, стратегии, концепции, комплексные программы, планы их реализации и т.п. Продолжением становятся соответствующие документы множества заинтересованных ведомств.

Следует принимать во внимание также актуальность их пересмотра и внесения изменений в связи с инициативами, звучащими в ежегодных посланиях Президента РФ Федеральному Собранию, а также решениями по различным аспектам, принимаемыми регулярно проводимыми заседаниями Президиума Госсовета, профильных координационных советов при Президенте РФ и др.

Периодически возникающие чрезвычайные ситуации с детьми, другие события стимулируют внесение изменений в действующие официальные акты, инициируя подготовку целого ряда новых документов.

По материалам исследования, должные усилия в данном аспекте, прежде всего на федеральном уровне, пока еще зачастую разрознены в силу разобщенности и отсутствия эффективной координации при осуществлении, казалось бы, рационально запланированных действий, стимулирующих громадный поток официальных документов федерального уровня. Это признают и сами участники процессов, требующих межсекторального подхода. К тому же, к сожалению, подобные меры нередко принимаются постфактум, в то время как событие следует предвидеть.

Примером являются продолжающиеся, особенно в летний период, случаи гибели детей во время неорганизованного отдыха, несмотря на уроки трагедии в Карелии, имевшей место в июне 2016 г. и унесшей жизни 14 воспитанников детского лагеря. В последовавших за этим событием, несомненно, важных и нужных государственных и ведомственных документах можно просто запутаться.

Сегодня даже специалисту трудно получить конкретную информацию по вопросам, отражающим динамику потерь жизни детей и подростков. Тревожные цифры привела Уполномоченный при Президенте РФ по правам ребенка Анна Кузнецова на Всероссийском конгрессе «Вектор «Детство–2019»» и XVI съезде Уполномоченных по правам ребенка. Согласно данным Следственного комитета (СК) России, в субъектах РФ только за лето 2018 г. в период неорганизованного отдыха погибли 492 ребенка (343 утонули, 41 погиб во время пожаров и т.п.). По материалам 73 субъектов РФ за 2018 г. 817 детей выпало из окон, в том числе 110 — со смертельным исходом. В том же году несовершеннолетними совершено 788 суицидов. В результате преступных действий погибло 2750 детей [25].

В связи с этим представляется необходимым в первую очередь дальнейшее совершенствование учебного процесса за счет расширения программ детских образовательных учреждений в части вопросов обеспечения безопасности жизнедеятельности. Бесспорно, важным и необходимым в данном отношении является усиление роли семьи. На вузовском этапе и в системе дополнительного последиplomного образования нуждаются в пересмотре учебные программы в области общественного здоровья и здравоохранения, с особым вниманием в них к разделу межсекторально реализуемых организационных технологий.

Казалось бы, оценить ситуацию с межсекторальной интеграцией должен помочь систематический анализ динамики отчетов, регулярных, чаще ежегодных, докладов федеральных министерств и ведомств, деятельность которых имеет прямое отношение к проблемам здоровья подрастающего поколения. В то же время их большое число, неоднородность содержащихся и собранных не по единой методике материалов, хотя и посвященных работе в одной области — охране здоровья детско-подросткового контингента, затрудняют их интерпретацию и анализ различными специалистами.

Очевидно, что необходимость оптимизации скоординированной деятельности соответствующих заинтересованных ведомств вытекает из официальной информации, отражаемой (в динамике в среднем по стране в сравнении с показателями здоровья населения во всех субъектах РФ) в издаваемых Росстатом сборниках, таких как, например, «Семья, материнство и детство» [27], государственных докладах Роспотребнадзора [28], Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения [29], Минтруда России [30] и др., а также, конечно же, в материалах

Минздрава России [31], включая его ежегодный сборник о здоровье матери и ребенка [32].

Степень интеграции конкретных действий различных ведомств в области укрепления здоровья подрастающего поколения на территориях особенно ясно просматривается в реализации мер медико-санитарной помощи на уровне медицинских организаций, в первую очередь детских поликлиник. Это четко манифестируется при научном анализе ведущих разделов данной деятельности, таких как репродуктивное здоровье и поведение [33], психологический компонент [34], медицинское обеспечение призыва на военную службу [35], питание детей и подростков [36], медицинское сопровождение профессионального консультирования и профориентации подростков [37], физическая активность школьников [38] и др.

Вопросы охраны здоровья на межведомственном уровне успешно решаются и в региональном аспекте — с помощью научно обоснованных моделей наиболее активных в данном плане территорий, например Республики Татарстан [39], Республики Башкортостан [40], г. Санкт-Петербурга [41], г. Иванова [42] и др. Эти субъекты РФ демонстрируют эффективность предпринимаемых мер, в первую очередь в рамках реализации соответствующих комплексных программ на уровне медицинских организаций педиатрической службы, оказывающих ПМСП.

Исследование показало, что на фоне постоянного внимания руководства России, усилий социальных институтов государства к охране детства, возведенной в ранг приоритетов в области обеспечения национальной безопасности государства, имеются значительные резервы в деле исполнения соответствующих рекомендаций ВОЗ.

Правовое «поле» проблем охраны здоровья и жизни подрастающего поколения нуждается сегодня в постоянном мониторинге и соответствующей коррекции. Любопытно, например, ситуация, сложившаяся с упомянутым базовым Федеральным законом 1998 г. «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации». Так, в числе гарантий прав ребенка в первой редакции документа указывалось, что государственная политика в интересах детей рассматривается как приоритетная деятельность органов власти РФ, основанная на принципах установления и соблюдения *государственных минимальных стандартов* (новый термин) основных показателей качества жизни детей с учетом региональных различий. И в ст. 8 декларировалось, что в число таких стандартов включены бесплатно оказываемые услуги: медицинская помощь (согласно ст. 41 Конституции РФ), образование, социальная защита, отдых, санаторно-курортная помощь и др. Однако позднее (2004 г.) эта статья без каких-либо комментариев утратила силу.

Кроме того, из Федерального закона «Об образовании» (2012 г.) позднее почему-то были изъяты ключевые для обеспечения здоровья детей совместными усилиями органов образования и здравоохранения положения бывшей ст. 41 «Охрана здоровья обучающихся». В ее прежней редакции было записано: «Образовательное учреждение создает условия, гарантирующие охрану и укрепление здоровья. Учебная нагрузка, режим занятий определяются на основе рекомендаций, *согласованных с органами здравоохранения*». Однако отсутствие в настоящее время этого гарантированного Федеральным законом положения обуславливает увеличение учебных нагрузок на растущий организм и, как следствие, ухудшение физического, психического и репродуктивного здоровья, снижение физической активности обучающихся и в конечном счете формирование, согласно материалам научных исследова-

ний, почти у 2/3 выпускников школ хронической патологии, увеличение показателей ранней инвалидизации. Несомненно, данная статья этого важнейшего законодательного документа, касающегося здоровья порядка 15 млн обучающихся, должна быть незамедлительно восстановлена в прежней редакции.

Как указывалось, все усиливающееся воздействие на растущий организм факторов среды и негативных явлений социума способствует увеличению психических расстройств и расстройств поведения, снижению самосохранительного поведения, в частности, прежде всего наличие суицидов, попыток к ним и пр. Сюда можно добавить и вызывающие широкий общественный резонанс трагические события на транспорте, во время отдыха детей, на детских площадках, уроках физкультуры и т.п. Следовательно, возрастает значимость формирования с детско-подросткового периода осознанной потребности не только в здоровом, но и в безопасном образе жизни.

Еще один важный, на наш взгляд, аспект: ВОЗ рекомендует странам, осуществляющим при решении проблем здоровьесбережения, защиты прав детей в возрасте 0–17 лет, их медицинского обеспечения как составляющей межсекторального подхода, избирательно выделять *лиц подросткового возраста 10–17 лет*. Росстат же пока включает эту группу лишь в раздел демографии, рассматривая практически только численность населения и смертность детей, включая младенческую и 0–4 лет жизни. А Минздрав России, также учитывающий эти возрастные группы при анализе смертности, предоставляет статистические показатели заболеваемости за длительный возрастной период — лиц 0–14 лет, что не отражает специфику смертности у детей дифференцированно — раннего (0–2 года), дошкольного (3–6 лет) возрастов, школьников 7–9, 10–14 и 15–17 лет [43].

В связи с этим целесообразно, по нашему мнению, расширить государственную и ведомственную статистическую отчетность за счет включения на первом этапе ее пересмотра детей в возрасте 0–9 лет и особой категории — подростков 10–17 лет по различным аспектам жизнедеятельности данного контингента (здоровым, больным, инвалидам и др.). Это позволит оценить не только параметры здоровья, но и результаты межведомственной интеграции по проблеме, особенно на уровне первичной медико-санитарной помощи. Особая нагрузка в этом плане ложится, как известно, на детские поликлиники, в функции которых входит обеспечение оказания лечебно-профилактической помощи детям и подросткам на территории обслуживания, в том числе в дошкольных учреждениях, школах, колледжах.

Как известно, в соответствии с Указами Президента РФ в стране реализовывалась Национальная стратегия действий в интересах детей на 2012–2017 гг., плавно перешедшая в объявленное на период 2018–2027 гг. Десятилетие детства (Указ Президента РФ от 29.05.2017 № 240). И за этими важнейшими стратегическими документами последовали утвержденные распоряжения Правительства РФ планы основных мероприятий. Впечатляет перечень федеральных ведомств, являющихся ответственными исполнителями этих реализуемых территориями грандиозных планов: Минздрав, Минпросвещения, Минобрнауки, Минспорта, Минкультуры, Росмолодежь, Минтруда, Минсельхоз, Минэкономразвития (вопросы питания), Минюст, МВД, МЧС, СК, ФСИН России, Минцифры, Роспотребнадзор, РАН и др. Казалось бы, выполнение вышеозначенных документов на федеральном уровне находится под пристальным вниманием и контролем

первых лиц государства, руководителей его ведомств, социальных институтов, а в субъектах РФ — губернаторов и органов исполнительной власти.

Согласно проведенному анализу материалов специального комплексного научного исследования правовых и организационно-методических аспектов здоровьесбережения детей и подростков России, нами показаны реальные резервы, использование которых направлено на пересмотр и совершенствование правового поля по проблеме, повышение эффективности межведомственного взаимодействия, являющегося вкладом в укрепление безопасности государства.

Авторы еще раз обращают внимание на множество разрозненных, недостаточно действенных законодательных и иных документов федерального уровня. В этой связи целесообразным представляется вернуться к истории отечественного государственного подхода к формированию профильных программ, пусть и в другой стране, и в других условиях — в СССР.

Примером должного альянса максимального числа причастных к делу охраны здоровья подрастающего поколения структур представляется важнейший, не знающий прецедента документ — *Комплексная программа работ по усилению профилактики заболеваний и укреплению здоровья населения СССР на 1985–1990 гг.*, подготовленный в том числе и НИИ им. Н.А. Семашко. Имело место продуманное организационно-методическое обеспечение. Так, в разработке Программы участвовали основные государственные и партийные органы — ЦК КПСС, Совет Министров СССР, Верховный Совет СССР, профсоюзный орган ВЦСПС и др. — свыше полутора десятков ведомств. Однако в отличие от нынешнего времени, в тот период это был только *один* подобного рода документ.

Остается лишь сожалеть, что исполнение упомянутого исторического документа стало невозможным из-за серьезных финансовых и иных трудностей в период последующих политических и социально-экономических потрясений в стране конца 1980-х — начала 1990-х гг. Но такой подход с единой программой и сейчас вызывает интерес, поскольку на современном этапе высшим органам России, федеральным ведомствам, соответствующим органам и организациям можно легко запутаться в огромном числе финансируемых планов основных мероприятий по *каждому* из разделов. К тому же нередко эти планы включают дублирующие друг друга мероприятия.

Отметим, что в данной статье речь идет о федеральных правовых документах. В то же время согласно исследованиям, например, в числе выявленных в обследованных школах на территории России похожих проблем, определяющих недостаточное качество медицинской помощи детям, названо отсутствие современной региональной нормативно-правовой базы [44].

Поскольку ВОЗ во многих государствах Европейского региона отмечает, особенно в последние два десятилетия, нарастание проблем, связанных со здоровьем и медико-социальными потребностями молодых людей, представляются своевременными и требующими учета на практике и в исследованиях в Европейском регионе, включая Россию, оригинальные рекомендации странам-участницам. Они являют собой систематизированный подход с позиции «пяти S» (5S) для оказания поддержки странам в совершенствовании реакции государства и его секторов на вызовы в области охраны здоровья подростков [17].

Предлагается своеобразная методология (инструментарий) [15], обеспечивающая:

- поддержку и внедрение политик, основывающихся на принципах соблюдения прав человека;
- получение стратегической информации, необходимой для планирования и мониторинга;
- формирование моделей оказания услуг, дружественных к молодежи, включая систему школьных услуг здравоохранения и систему первичной медико-санитарной помощи;
- наличие устойчивых ресурсов в области наращивания потенциала и планирования (sustainable resources);
- межсекторальный подход к политикам/стратегиям и мероприятиям по охране здоровья подростков.

Проведенное исследование выявило существенные резервы в деле рациональной, скоординированной интеграции деятельности в Российской Федерации основных заинтересованных ведомств в области охраны здоровья, защиты прав, организации медико-социальной помощи детям, подросткам, семье.

Имеющие место зачастую разрозненные усилия соответствующих ведомств, общественных и иных организаций на федеральном уровне и на местах на практике не способствуют дальнейшему развитию системы сохранения и укрепления здоровья подрастающего поколения с учетом вызовов времени, усилению социальной поддержки семей, имеющих детей, с учетом опыта эффективных региональных наработок.

Подчеркнем еще раз, что сотрудничество соответствующих структур при реализации адаптированных к условиям страны рекомендаций международных организаций в данной области — существенный фактор (технология). Учет его на федеральном и территориальном (региональном) уровнях должен обеспечивать действенную реализацию основных принципов *охраны здоровья населения*, включая детское. Межсекторальная интеграция на модели педиатрической практики в условиях конкретной медицинской организации позволяет трансформировать данное широкое понятие в термин «*медико-социальная помощь*». Она оказывается специалистами медицинского и немедицинского профиля (с участием психолога, юриста-консультанта, педагога, социального работника и др.). Такая помощь должна оказываться в равной степени во всей системе медицинского обеспечения детского населения и ее взаимосвязанных звеньях «поликлиника — стационар — санаторий — поликлиника».

Необходимо отметить, что в данной статье под первичной медико-санитарной помощью подразумевается уровень первого контакта пациента и медицинской организации по месту его жительства, в данном случае — детская поликлиника, которая работает по принципу участковости, а также наблюдает, как показано выше, обучающихся в образовательных организациях (дошкольных, школах, лицеях, колледжах), расположенных на территории обслуживания этим амбулаторно-поликлиническим учреждением.

Между тем крупнейшими учеными-педиатрами страны на модели качества стационарной медицинской помощи детям в регионах Российской Федерации подтверждена значимость преемственности в реализации программ по сохранению здоровья матери и ребенка на этапах «поликлиника — стационар» при межведомственном подходе на каждом из них [26]. То есть, с одной стороны, очевидно на всех уровнях всеобщее понимание значимости подобного подхода, что находит отражение практически во всех стратегиях и планах деятельности на местах, но с другой — имеются серьезные трудности в реализации таких мер из-за многочисленности межведомственных

комиссий и недостаточно скоординированных программ их действий, а также малого внимания к накопленному ведомствами и территориями опыта.

Согласно расчетам ВОЗ, в грядущие десятилетия увеличивающееся бремя хронических состояний, особенно среди подростков, будет оказывать все большее давление на системы здравоохранения. Очевидно, что с учетом сложившейся в стране ситуации перед отечественной наукой стоят ответственные задачи по решению поднятых проблем охраны здоровья детей и подростков, реализуемых в соответствии с рекомендациями международных организаций, при условии обязательной и согласованной межведомственной интеграции, а также по их обоснованию с учетом анализа накопленного опыта — эффективных организационных технологий как на федеральном уровне, так и в территориях. Не случайно Стратегией развития медицинской науки России на период до 2025 г. предусмотрены развитие инноваций в сфере здравоохранения и повышение результативности фундаментальных и прикладных научных исследований [45].

Согласно утвержденной Указом Президента РФ Стратегии национальной безопасности Российской Федерации, именно наука, технология и образование, наряду со здравоохранением, включены в число стратегических национальных приоритетов, реализация которых способствует обеспечению интересов государства [46]. При этом дальнейшее развитие профилактической медицины и первичной медико-санитарной помощи, внедрение новых организационных форм оказания медицинской помощи, развитие службы охраны материнства и детства расцениваются как один из путей противодействия угрозам в сфере охраны здоровья граждан.

Заключение

Таким образом, показана необходимость дальнейшего совершенствования исследований по научному обоснованию оптимальных, реальных и эффективных для федерального и территориального уровней организационных технологий межведомственного обеспечения дела охраны здоровья подрастающего поколения страны.

Значимость этого особенно велика в связи с реализацией в стране в период 2018–2027 гг. мер Десятилетия детства, объявленного Указом Президента России от 29.05.2017 № 240, а также соответствующего Плана основных мероприятий до 2020 года (распоряжение Правительства РФ от 06.06.2018 № 1375-р). Однако предусмотренная п. 35 Плана и возложенная на Минздрав России, Минобрнауки России и РАН задача разработки в I квартале 2019 г. долгосрочной комплексной Программы фундаментальных и поисковых исследований в сфере охраны здоровья детей до сих пор не выполнена. Очевидна важность усиления скоординированной работы ученых, организаторов здравоохранения, практических врачей с привлечением юристов и иных специалистов заинтересованных ведомств.

Отсутствие в базовом законе страны об основах охраны здоровья граждан указания на важность соблюдения принципа межведомственной интеграции, по нашему мнению, является серьезным упущением законодателей, требующим срочного внесения соответствующих изменений [47].

Приведенные аспекты межсекторальности представляются особенно важными в свете поправок в области упрочения института семьи, усиления мер по охране здоровья и прав ребенка, внесенных в Основной закон Российской Федерации, принятый по результатам всенародного голосования 1 июля 2020 г.

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. В.О. Щепин — концепция и дизайн исследования; Л.П. Чичерин, В.И. Попов — сбор и обработка материала, написание текста; В.О. Щепин, И.Э. Есауленко — редактирование. Все авторы утвердили окончательный вариант статьи и ответственны за целостность всех частей публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Задачи по достижению здоровья для всех: европейская политика здравоохранения*. — Копенгаген, 1993. — (Здоровье для всех. № 4). [WHO Regional Office for Europe. *Zadachi po dostizheniyu zdorov'ya dlya vsekh: evropeiskaya politika zdravookhraneniya*. Copenhagen; 1993. *Zdorov'e dlya vsekh*; (4). (In Russ.)]
2. *Терминология по общественному здоровью и здравоохранению* / под науч. ред. акад. О.П. Щепина. — М., 2008. — 107 с. [*Terminologiya po obshchestvennomu zdorov'yu i zdravookhraneniyu*. Shchepin OP (ed.). Moscow; 2008. 107 p. (In Russ.)]
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Профилактика инвалидности — ведущий приоритет охраны здоровья матери и ребенка // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2019. — Т. 27. — № 3. — С. 216–221. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Al'bitskii VYu, Terletskaya RN. The prevention of disability as a leading priority of caring of mother and child health. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2019;27(3):216–221. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-3-216-221>
4. Указ Президента РФ от 07.05.2020 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». [Ukaz Prezidenta RF of 07.05.2020 № 204 “O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiiskoi Federatsii na period do 2024 goda”. (In Russ.)] Available from: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/57425> (accessed: 14.05.2020).
5. *Паспорт Национального проекта «Здравоохранение»*. Утв. Президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол № 16 от 24.12.2018. [*Pasport Natsional'nogo proekta “Zdravookhranenie”*. Utv. Prezidiumom Soveta pri Prezidente Rossiiskoi Federatsii po strategicheskomu razvitiyu i natsional'nykh proektam, protokol № 16 of 24.12.2018. (In Russ.)] Available from: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOweWaJk1prKDEpregEcduI.pdf> (accessed: 14.05.2020).
6. Микиртичан Г.Л., Суворова Р.В. *История отечественной педиатрии. Лекции*. — СПб., 1998. — 156 с. [Mikirtichan GL, Suvorova RV. *Istoriya otechestvennoi pediatrii. Lektzii*. Sankt Peterburg; 1998. 156 p. (In Russ.)]

7. Кулаков В.И., Данилишина Е.И., Чичерин Л.П. Охрана здоровья женщины и детей // *Здравоохранение России. XX век* / под ред. Ю.Л. Шевченко, В.И. Покровского, О.П. Щепина. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2001. — С. 151–173. [Kulakov VI, Danilishina EI, Chicherin LP. Okhrana zdorov'ya zhenshchin i detei. *Zdravookhranenie Rossii. XX vek*. Shevchenko YuL, Pokrovskogo VI, Shchepina OP (eds). Moscow: GEOTAR-MED; 2001. P. 151–173. (In Russ.)]
8. ООН. *Цели в области устойчивого развития*. — Нью-Йорк, 2015. [UN. *Tseli v oblasti ustoichivogo razvitiya*. New York; 2015. (In Russ.)] Available from: <https://www.who.int/topics/sustainable-development-goals/ru/> (accessed: 14.05.2020).
9. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Глобальная стратегия охраны здоровья женщин, детей и подростков (2016–2030 гг.): выживать, процветать, менять*. — Женева, 2015. — 103 с. [WHO Regional Office for Europe. *Global'naya strategiya okhrany zdorov'ya zhenshchin, detei i podrostkov (2016–2030 gg.): vyzhivat', protsvetat', menyat'*. Geneva; 2015. 103 p. (In Russ.)]
10. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Профилактика и борьба с неинфекционными заболеваниями в Сети здравоохранения Юго-Восточной Европы. Анализ межсекторального сотрудничества*. — Копенгаген, 2012. — V + 33 с. [WHO Regional Office for Europe. *Profilaktika i bor'ba s neinfektsionnymi zabolevaniyami v Seti zdavookhraneniya Yugo-Vostochnoi Evropy. Analiz mezhsektoral'nogo sotrudnichestva*. Copenhagen; 2012. V + 33 p. (In Russ.)]
11. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Межсекторальное взаимодействие в интересах здоровья — опыт малых стран в Европейском регионе ВОЗ*. — Копенгаген, 2016. — XII + 36 с. [WHO Regional Office for Europe. *Mezhsektoral'noe vzaimodeistvie v interesakh zdorov'ya — opyt malykh stran v Evropeiskom regione VOZ*. Copenhagen; 2016. XII + 36 p. (In Russ.)]
12. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Межсекторальное стратегическое руководство в целях учета интересов здоровья во всех направлениях политики. Структуры, действия и опыт стран*. — Копенгаген; 2012. — XIX + 206 с. [WHO Regional Office for Europe. *Mezhsektoral'noe strategicheskoe rukovodstvo v tselyakh ucheta interesov zdorov'ya vo vsekhn napravleniyakh politiki. Struktury, deistviya i opyt stran*. Copenhagen; 2012. XIX + 206 p. (In Russ.)]
13. Европейское региональное бюро ВОЗ. *ВОЗ содействует межсекторальному сотрудничеству в целях улучшения состояния здоровья населения стран СНГ*. 01.11.2017. [WHO Regional Office for Europe. *VOZ sodeistvuet mezhsektoral'nomu sotrudnichestvu v tselyakh uluchsheniya sostoyaniya zdorov'ya naseleniya stran SNG*. 01.11.2017. (In Russ.)] Available from: <http://www.euro.who.int/ru/countries/russian-federation/news/news/2017/11/who-promotes-intersectoral-collaboration-for-better-health-in-cis-countries> (accessed: 14.05.2020).
14. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Европейская сеть ВОЗ «здоровые города»*. Заявление в поддержку Конференции высокого уровня по развитию межсекторального и межведомственного взаимодействия в поддержку здоровья и благополучия в Европейском регионе ВОЗ. Париж, Франция, 7–8 декабря 2016 г. — Копенгаген, 2016. [WHO Regional Office for Europe. *Evropeiskaya set' VOZ "zdorovye goroda"*. Zayavlenie v podderzhku Konferentsii vysokogo urovnya po razvitiyu mezhsektoral'nogo i mezhvedomstvennogo vzaimodeistviya v podderzhku zdorov'ya i blagopoluchiya v Evropeiskom regione VOZ. Paris, France, 7–8 Desember 2016. Copenhagen; 2016. (In Russ.)]
15. *Каждый год в Европе умирают 200 000 детей*. [Kazhdyj god v Evrope umirayut 200 000 detej. (In Russ.)] Available from: http://www.rosmed.ru/news/show/232/Kazhdyj_god_vEvrope_umirayut200_000_detey (accessed: 14.05.2020).
16. ВОЗ. *Подростки: риски для здоровья и их пути решения*. 13 декабря 2018 г. [WHO. *Podrostki: riski dlya zdorov'ya i ikh puti resheniya*. 13 december 2018. (In Russ.)] Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions> (accessed: 14.05.2020).
17. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Здоровье подростков*. [WHO Regional Office for Europe. *Zdorov'e podrostkov* (In Russ.)] Available from: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/Life-stages/child-and-adolescent-health/about-child-and-adolescent-health/adolescent-health> (accessed: 14.05.2020).
18. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Здоровье 2020: европейская политика в области здравоохранения и благополучия*. [WHO Regional Office for Europe. *Zdorov'e 2020: evropeiskaya politika v oblasti zdavookhraneniya i blagopoluchiya*. (In Russ.)] Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-policy/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being/about-health-2020> (accessed: 14.05.2020).
19. Европейское региональное бюро ВОЗ. *Развитие межсекторального взаимодействия в интересах здоровья и благополучия в Европейском регионе ВОЗ. Здоровье — это политический выбор: решение 65-й сессии, Вильнюс, Литва, сентябрь 2015*. — Копенгаген, 2015. — 26 с. [WHO Regional Office for Europe. *Razvitiye mezhsektoral'nogo vzaimodeistviya v interesakh zdorov'ya i blagopoluchiya v Evropeiskom regione VOZ. Zdorov'e — eto politicheskii vybor: reshenie 65-i sessii, Vilnius, Lithuania, september 2015*. Copenhagen; 2015. 26 p. (In Russ.)] Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/284955/65wd16r_PromotingIntersectoralAction_150619.pdf?ua=1 (accessed: 14.05.2020).
20. Чичерин Л.П., Щепин В.О., Никитин М.В. Вedomственная организационно-методическая база снижения риска для здоровья и жизни детей и подростков // *Общественное здоровье и здравоохранение*. — 2018. — № 3. — С. 40–46. [Chicherin LP, Shchepin VO, Nikitin MV. Departmental organizational and methodical base for decrease of health and life risks of children and teenagers. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavookhranenie*. 2018;(3):40–46. (In Russ.)]
21. Европейское региональное бюро ВОЗ. *От Алма-Аты до Астаны: первичная медико-санитарная помощь — осмысление прошлого, преобразование во имя будущего*. Астана, Казахстан, 25–26 сентября 2018 г. — Копенгаген, 2018. — 79 с. [WHO Regional Office for Europe. *Ot Alma-Aty do Astany: pervichnaya mediko-sanitarnaya pomoshch' — osmyslenie proshlogo, preobrazovanie vo imya budushchego*. Asnana, Kazakhstan, 25–26 September 2018. Copenhagen; 2018. 79 p. (In Russ.)] Available from: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/pervichnaya-mediko-sanitarnaya-pomoshh/3037/visit.html> (accessed: 14.05.2020).
22. Федеральный закон от 24.06.1998 № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation of 24.06.1998 № 124-FZ “Ob osnovnykh garantiyakh prav rebenka v Rossiiskoi Federatsii”. (In Russ.)] Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19558/ (accessed: 14.05.2020).
23. Федеральный закон от 29.12.2010 № 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию». [Federal Law of Russian Federation of 29.12.2010 № 436-FZ “O zashchite detei ot informatsii, prichinyayushchei vred ikh zdorov'yu i razvitiyu”. (In Russ.)] Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/32492> (accessed: 14.05.2020).
24. Федеральный закон от 04.12.2007 № 329-ФЗ «О физической культуре и спорте в Российской Федерации». [Federal Law of Russian Federation of 04.12.2007 № 329-FZ “O fizicheskoi kul'ture i sporte v Rossiiskoi Federatsii”. (In Russ.)] Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/26631> (accessed: 14.05.2020).
25. Кузнецова А. Доклад на пленарном заседании «Демография в России: будущее в детях. Будущее с детьми». Уфа, 15 мая 2019 г. [Электронный ресурс] 27.01.2020. [Kuznetsova A. *Report at the plenary session “Demography in Russia: the future in children. The future with children”*. Ufa, May 15, 2019. [Electronic resource] 27.01.2020.] Available from: <http://deti.gov.ru/articles/news/anna-kuznecova-vystupila-s-dokladom-na-plenarnom-zasedanii-vserossijskogo-kongressa-vektor-detstvo-2019> (accessed: 14.05.2020).

26. Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // *Вестник РАМН*. — 2016. — Т. 71. — № 3. — С. 214–223. [Bajbarina EN, Baranov AA, Namazova-Baranova LS, et al. Pediatric health quality assessment in different regions of Russian Federation. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71(3):214–223. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn688>
27. *Семья, материнство и детство. Семейная политика детства-бережения* / Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. [Sem'ya, materinstvo i deystvo. Semeinaya politika detstvosberezheniya. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki [Electronic resource]. Available from: <https://gks.ru/folder/13807?print=1> (accessed: 14.05.2020).
28. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2018 godu: gosudarstvennyi doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2019. 254 p. (In Russ.)]
29. *Доклад Росздравнадзора об осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере охраны здоровья граждан и об эффективности такого контроля (надзора) в 2019 году*. — М., 2020. — 171 с. [Doklad Roszdravnadzora ob osushchestvlenii gosudarstvennogo kontrolya (nadzora) v sfere okhrany zdorov'ya grazhdan i ob effektivnosti takogo kontrolya (nadzora) v 2019 godu. Moscow; 2020. 171 p. (In Russ.)]
30. *Доклад об итогах работы Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации в 2018 году и задачах на 2019 год*. — М., 2019. — 111 с. [Doklad ob itogakh raboty Ministerstva truda i sotsial'noi zashchity Rossiiskoi Federatsii v 2018 godu i zadachakh na 2019 god. Moscow; 2019. 111 p. (In Russ.)]
31. *Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2018 г.* — М.: Минздрав России, 2019. — 196 с. [Gosudarstvennyi doklad o realizatsii gosudarstvennoi politiki v sfere okhrany zdorov'ya za 2018 g. Moscow: Minzdrav Rossii; 2019. 196 p. (In Russ.)]
32. *Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации*. — М.: Минздрав РФ, ЦНИИ и ОЗ МЗ РФ, 2019. — 169 с. [Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii. Moscow: Minzdrav RF; TsNII i OZ MZ RF; 2019. 169 p. (In Russ.)]
33. Мингазова Э.Н. *Репродуктивное здоровье девушек-подростков (медико-социальное исследование учащихся образовательных учреждений)*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Казань, 2002. — 42 с. [Mingazova EN. *Reproduktivnoe zdorov'e devushek-podrostkov (mediko-sotsial'noe issledovanie uchashchikhsya obrazovatel'nykh uchrezhdenii)*. Abstract of dissertation. Kazan; 2002. 42 p. (In Russ.)]
34. Чичерин Л.П., Щепин В.О., Попов В.И., Никитин М.В. Психологический компонент — неотъемлемая составляющая дела охраны здоровья, организации медико-социальной помощи детям и подросткам // *Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы*: в 5 т. — М.: Научная книга, 2019. — Т. 5. — С. 7–24. [Chicherin LP, Shchepin VO, Popov VI, Nikitin MV. Psikhologicheskii komponent — neot'emlemaya sostavlyayushchaya dela okhrany zdorov'ya, organizatsii mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam i podrostkam. *Zdorov'e molodezhi: novye vyzovy i perspektivy*. V 5 t. Moscow: Nauchnaya kniga; 2019. vol. 5, pp. 7–24. (In Russ.)]
35. Кузьмин С.А. *Концепция модернизации системы медицинского обеспечения подготовки граждан к военной службе (на примере Оренбургской области)*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2011. — 42 с. [Kuz'min SA. *Kontseptsiya modernizatsii sistemy meditsinskogo obespecheniya podgotovki grazhdan k voennoi sluzhbe (na primere Orenburgskoi oblasti)*. Abstract of dissertation. Moscow; 2011. 42 p. (In Russ.)]
36. Кучма В.Р., Чернигов В.В. Мониторинг модернизации организации питания детей в общеобразовательных учреждениях // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2012. — № 8. — С. 7–10. [Kuchma VR, Chernigov VV. Monitoring of the modernization of childrens nutrition in educational institutions. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2012;(8):7–10. (In Russ.)]
37. Баранов А.А., Кучма В.Р., Рапопорт И.К. *Руководство по врачебному профессиональному консультированию подростков*. — М.: Династия, 2004. — 199 с. [Baranov AA, Kuchma VR, Rapoport IK. *Rukovodstvo po vrachebnomu professional'nomu konsul'tirovaniyu podrostkov*. Moscow: Dinastiya; 2004. 199 p. (In Russ.)]
38. Письмо Минобрнауки РФ от 30.05.2012 № МД-583/19 «О методических рекомендациях “Медико-педагогический контроль за организацией занятий физической культурой обучающихся с отклонениями в состоянии здоровья”» [Pis'mo Minobrnauki RF of 30.05.2012 № MD-583/19. “O metodicheskikh rekomendatsiyakh ‘Mediko-pedagogicheskii kontrol’ za organizatsii zanyatii fizicheskoi kul'turoi obuchayushchikhsya s otkloneniyami v sostoyanii zdorov'ya”]. Available from: <https://sudact.ru/law/pismo-minobrnauki-rossii-ot-30052012-n-md-58319-prilozhenie/> (accessed: 14.05.2020).
39. Шавалиев Р.Ф. *Научное обоснование совершенствования системы медико-социальной помощи детям подросткового возраста (комплексное медико-социальное исследование по материалам Республики Татарстан)*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2015. — 24 с. [Shavaliyev RF. *Nauchnoe obosnovanie sovershenstvovaniya sistemy mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam podrostkovogo vozrasta (kompleksnoe mediko-sotsial'noe issledovanie po materialam Respubliki Tatarstan)*. Abstract of dissertation. Kazan; 2015. 24 p. (In Russ.)]
40. Нагаев Р.Я. *Медико-социальные аспекты охраны здоровья подростков 10–17 лет на уровне субъекта Российской Федерации*: дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2016. — 329 с. [Nagaev RYa. *Mediko-sotsial'nye aspekty okhrany zdorov'ya podrostkov 10–17 let na urovne sub'ekta Rossiiskoi Federatsii*. Dissertation. Moscow; 2016. 329 p. (In Russ.)]
41. Рослова З.А. *Научное обоснование модели медико-социальной помощи детям и подросткам в условиях детской поликлиники*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2019. — 24 с. [Roslova ZA. *Nauchnoe obosnovanie modeli mediko-sotsial'noi pomoshchi detyam i podrostkam v usloviyakh detskoj polikliniki*. Abstract of dissertation. Moscow; 2019. 24 p. (In Russ.)]
42. Жданова Л.А., Молькова Л.К., Бобошко И.Г., Нужида Г.Н. Проблемы и перспективы в организации работы медико-социального отделения детской поликлиники // *Российский педиатрический журнал*. — 2013. — № 6. — С. 16–22. [Zhdanova LA, Mol'kova LK, Boboshko IG, Nuzhdina GN. Problems and prospects in the organization of the work of the medical-social unit of the children's polyclinic. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal*. 2013;(6):16–22. (In Russ.)]
43. *Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации*. — М.: Минздрав РФ; ЦНИИ и ОЗ МЗ РФ, 2019. — 169 с. [Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii. Moscow: Minzdrav RF; TsNII i OZ MZ RF; 2019. 169 p. (In Russ.)]
44. Баранов А.А., Кучма В.Р., Ануфриева Е.В., Соколов С.Б., и др. Качество оказания медицинской помощи обучающимся в образовательных организациях // *Вестник РАМН*. — 2017. — Т. 72. — № 3. — С. 180–194. [Baranov AA, Kuchma VR, Anufrieva EV, Sokolov SB, et al. Quality evaluation of healthcare services in schools.

- Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2017;72(3):180–194. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.15690/vramn830>
45. *Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года*. Утв. распоряжением Правительства РФ от 28.12.2012 № 2580-р [*Strategiya razvitiya meditsinskoi nauki v Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda*. Utv. rasporyazheniem Pravitel'stva Rossii of 28.12.2012 № 2580-r. (In Russ.)] Available from: <http://static.government.ru/media/files/U7XwGooJUSU-FRVUMJKC917FKqDMwGEgE.pdf> (accessed: 14.05.2020).
46. Указ Президента РФ от 31.12.2015 № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» [Ukaz Prezidenta RF of 31.12.2015 № 683 “O Strategii natsional'noi bezopasnosti Rossiiskoi Federatsii” (In Russ.)] Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/40391> (accessed: 14.05.2020).
47. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ “Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossijskoj Federacii”. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Попов Валерий Иванович, д.м.н., профессор [*Valery I. Popov*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10 [**address:** 10 Student str., 394000, Voronezh, Russia]; **e-mail:** 9038504004@mail.ru, **SPIN-код:** 8896-9019, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5386-9082>

Щепин Владимир Олегович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор [*Vladimir O. Schepin*, Corresponding Member of the RAS, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** shchepin131@mail.ru, **SPIN-код:** 4781-1480, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0657-7623>

Чичерин Леонид Петрович, д.м.н., профессор [*Leonid P. Chicherin*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** leo2506@gmail.com, **SPIN-код:** 4119-2017, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7487-681X>

Есауленко Игорь Эдуардович, д.м.н., профессор [*Igor E. Esaulenko*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** mail@vrngmu.ru, **SPIN-код:** 9361-6140, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2424-2974>

А.А. Поваляева, Е.А. Пигарова, А.А. Романова,
Л.К. Дзеранова, А.Ю. Жуков, Л.Я. Рожинская

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови

Витамин D-связывающий белок (vitamin D-binding protein, DBP) был открыт более полувека назад в качестве полиморфного белка сыворотки крови. Поскольку в последующем было обнаружено, что сайты связывания стероидов заняты лишь у 1–2% от общего количества циркулирующего DBP, инициировано активное изучение других потенциальных биологических ролей этого белка. Данный обзор посвящен рассмотрению основных известных биологических функций DBP, а именно его основной функции (транспорт метаболитов витамина D) и ряда других важных свойств — участие в утилизации актина внутри сосудов, связывание жирных кислот, активация макрофагов, участие в хемотаксисе. Продемонстрированное многообразие функций DBP свидетельствует о том, что данная молекула может не только дать ценную информацию при оценке статуса витамина D, но и стать новым биохимическим маркером при различных патологических состояниях. Подробно обсуждаются особенности полиморфизмов DBP, обуславливающие структурную неоднородность его циркулирующих форм и формирование фактора активации макрофагов (DBP-MAF). Также освещаются информация о регуляции синтеза DBP и способах измерения его концентрации в сыворотке крови, основные результаты многообещающих исследований DBP-MAF в качестве терапевтического агента.

Ключевые слова: витамин D-связывающий белок, витамин D, транспортные белки, воспаление, хемотаксис

Для цитирования: Поваляева А.А., Пигарова Е.А., Романова А.А., Дзеранова Л.К., Жуков А.Ю., Рожинская Л.Я. Витамин D-связывающий белок как многофункциональный компонент сыворотки крови. *Вестник РАМН*. 2021;76(1):103–110. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1396>

103

Введение

Витамин D-связывающий белок был обнаружен в 1960-е гг. в качестве полиморфного белка сыворотки крови с генетически предопределенными небольшими различиями в электрофоретической активности. Ему было дано название «группоспецифический компонент» (group-specific component, GC). Примерно в это же время был обнаружен транспортный белок метаболитов витамина D в сыворотке (vitamin D-binding protein, DBP). В середине 1970-х гг. несколькими лабораториями независимо было установлено, что GC и DBP — один и тот же белок [1–3].

DBP является слабогликозилированным (0,5–1%) α 2-глобулином с молекулярной массой 52–59 кДа. Ген, кодирующий DBP, относится к мультигенному кластеру, который также включает гены, кодирующие альбумин, α -фетопротеин и α -альбумин/афамин, и расположен на длинном плече хромосомы 4 в локусе 4q11–q13. Все четыре гена экспрессируются преимущественно в печени и имеют гомологичную трехдоменную структуру, предположительно возникшую в результате трипликации 192-аминокислотной последовательности в гене-предшественнике [4]. Для DBP характерно большое количество полиморфизмов, что подтверждается историей его

A.A. Povaliaeva, E.A. Pigarova, A.A. Romanova, L.K. Dzeranova, A.Yu. Zhukov, L.Ya. Rozhinskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Vitamin D-Binding Protein: Multifunctional Component of Blood Serum

Vitamin D-binding protein (DBP) was discovered more than half a century ago as a polymorphic serum protein. Since it was discovered that only 1–2% of the total circulating DBP have occupied steroid binding sites, a vigorous study of other potential biological roles of DBP was initiated. This review focuses on the main known biological functions of DBP, namely, its major function (transport of vitamin D metabolites) and a number of other important properties — involvement in the intravascular actin utilization, binding of fatty acids, activation of macrophages, participation in chemotaxis. The demonstrated variety of DBP functions indicates that this molecule can not only provide valuable information in assessing the vitamin D status, but also become a new biochemical marker in various pathological conditions. The features of DBP polymorphisms, which determine the structural heterogeneity of its circulating forms and the formation of the macrophage activating factor (DBP-MAF), are discussed in detail. We also highlight information on the regulation of DBP synthesis and methods for measuring its concentration in serum, as well as the main results of promising studies of DBP-MAF as a therapeutic agent.

Keywords: vitamin D-binding protein, vitamin D, carrier proteins, inflammation, chemotaxis

For citation: Povaliaeva AA, Pigarova EA, Romanova AA, Dzeranova LK, Zhukov AYu, Rozhinskaya LYa. Vitamin D-Binding Protein: Multifunctional Component of Blood Serum. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):103–110. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1396>

открытия и изучения. До признания роли этого белка в качестве переносчика метаболитов витамина D полиморфизмы DBP использовались популяционными генетиками для отслеживания различных популяций, при этом исследователи ссылались на белок под названием «Gc-глобулин». Более 120 вариантов описано на основе электрофоретических свойств, к настоящему моменту в базе данных NCBI числится уже более 1200 полиморфизмов. Из этих вариантов наиболее распространены DBP1F и DBP1S (локус rs7041) и DBP2 (локус rs4588). DBP1F и DBP1S включают два полиморфизма, один по аминокислоте 432 (416 в зрелом DBP) и один в положении 436 (420 в зрелом DBP). Аллель 1F кодирует последовательность между 432 и 436 как DATPT, аллель 1S — как EATPT (рис. 1). Это небольшое различие обуславливает разницу в заряде молекулы, в силу чего DBP1F движется быстрее, чем DBP1S, во время электрофореза. Аллель DBP2 кодирует последовательность как DATPK, который при электрофорезе движется еще медленнее. Дополнительное различие вариантов DBP1 и DBP2 связано с особенностями гликозилирования молекулы. Треонин (Т) в DBP1 связывает N-ацетилгалактозамин (GalNAc), с которым, в свою очередь, в тандеме связываются галактоза и сиаловая кислота. Лизин (К) в аналогичном положении в DBP2 не гликозилирован. Это влияет на преобразование DBP в фактор активации макрофагов (DBP-MAF), заключающееся в частичном дегликозилировании с удалением галактозы и сиаловой кислоты за счет последовательного действия сиалидазы и β-галактозидазы Т- и В-клеток [5]. Биологическое значение данной трансформации описано ниже. Таким образом, циркулирующий в кровотоке DBP является смесью немодифицированных и О-гликозилированных молекул: две из трех самых распространенных изоформ DBP (DBP1S и DBP1F) могут быть гликозилированы по треонину в 420-й позиции трисахаридом, состоящим из GalNAc с двумя разветвленными остатками сахаров галактозы и сиаловой кислоты.

Географические различия во встречаемости аллелей DBP ассоциированы с пигментацией кожи и воздействи-

ем солнечного излучения: в популяциях со светлой кожей относительно реже встречается аллель DBP1F и чаще (до 60%) — аллель DBP1S, в популяциях с африканским происхождением широко распространена аллель DBP1F, а среди лиц европеоидной расы — DBP2 [6].

Регуляция синтеза

Синтез DBP является эстроген-зависимым процессом и происходит в гепатоцитах. Максимальная концентрация DBP определяется в кровотоке, однако он может быть обнаружен и в других биологических жидкостях (моче, грудном молоке, асцитической, спинномозговой, семенной жидкостях, слюне) [7]. Как и в случае со многими вырабатываемыми печенью белками, транскрипция гена DBP регулируется ядерными факторами гепатоцитов (hepatic nuclear factors) HNF1α и 1β, однако, в отличие от альбумина, HNF1α повышает экспрессию гена DBP, а HNF1β снижает [8].

Эстрогены повышают экспрессию гена DBP, что отмечено при таких состояниях, как беременность и прием оральных контрацептивов, для которых характерно повышение уровня DBP [9, 10]. Сниженные концентрации DBP сыворотки крови выявлены у пациентов с циррозом печени, синдромом мальабсорбции, различными болезнями почек, при состояниях, приводящих к потере DBP с мочой, а также при генетической или приобретенной утрате мегалина или кубулина — белков, функционирующих как карго-рецепторы для реабсорбции белков после их фильтрации в клубочках нефронов [11].

Дексаметазон и некоторые интерлейкины (например, ИЛ-6) повышают продукцию DBP, что предположительно обуславливает наблюдаемое при травмах и нарушении функции печени повышение уровня DBP, тогда как фактор роста опухоли β (TGFβ) снижает его продукцию [12]. Первичный гиперпаратиреоз ассоциирован со сниженными уровнями DBP, что может обуславливать низкие уровни 25(OH)D у этих пациентов [13]; на основании отрицательной корреляции между уровнями паратгормо-

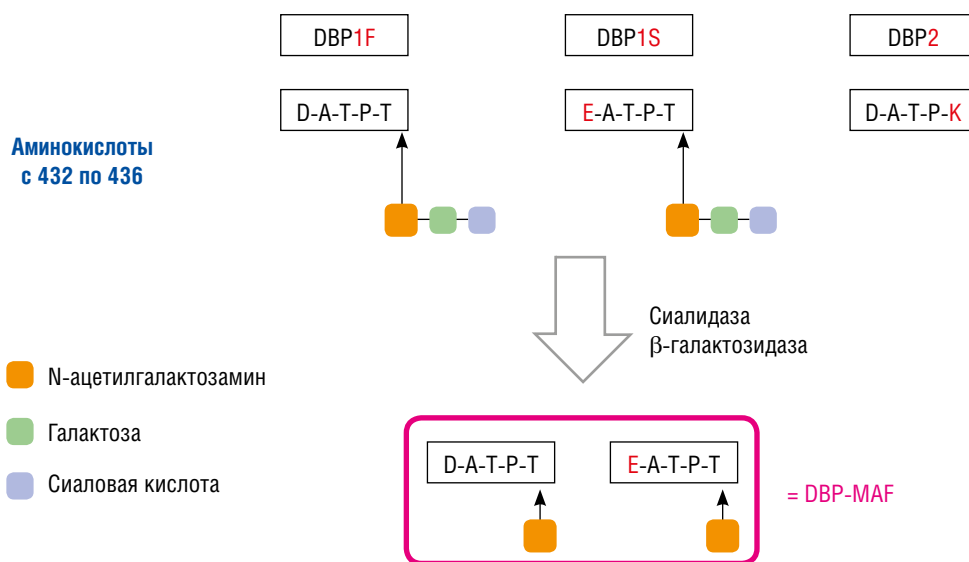


Рис. 1. Различия в структуре самых распространенных изоформ DBP и образование DBP-MAF. Аллель 1F кодирует последовательность между аминокислотами 432 и 436 как DATPT, аллель 1S — как EATPT, аллель 2 — как DATPK. Две из трех указанных изоформ (DBP1F и DBP1S) могут быть гликозилированы по треонину в 420-й позиции трисахаридом. Частичное дегликозилирование с удалением галактозы и сиаловой кислоты за счет последовательного действия сиалидазы и β-галактозидазы Т- и В-клеток приводит к образованию из DBP фактора активации макрофагов (DBP-MAF).

на и как DBP, так и альбумина сделано предположение, что высокий уровень интактного паратгормона может снижать синтез DBP. У пациентов с сахарным диабетом I типа наличие альбуминурии и потеря DBP с мочой могут приводить к снижению концентрации DBP сыворотки крови [14, 15], которое, в свою очередь, может оказывать прямое или не прямое влияние на аутоиммунную деструкцию β -клеток поджелудочной железы. Небольшое повышение DBP при акромегалии отмечено в одном исследовании [16]. Метаболиты витамина D не регулируют продукцию DBP самостоятельно [17].

DBP является острофазным белком сыворотки крови и повышается при инфекционных процессах или больших травмах. При значительной травме (например, переломе бедра) или тяжелом состоянии (например, у пациентов в реанимации) может наблюдаться снижение DBP более чем на 10%; точный патогенез этого явления не вполне ясен [18]. Небольшое влияние на концентрацию DBP в сыворотке крови оказывает генотип DBP: у гомозигот с генотипом DBP2 уровни DBP ниже примерно на 10% по сравнению с носителями DBP1 [19].

Измерение концентрации DBP

В норме концентрация DBP в сыворотке крови человека соответствует микромолярному диапазону. Указываемые лабораториями средние концентрации DBP находятся в диапазоне от 200 до 600 мг/л; эти различия по большей части обусловлены использованием различных методов определения DBP, а также отсутствием их стандартизации. Концентрации DBP достаточно высоки для применения иммунохимических методов. Более ранние используемые методы включают радиоиммунный анализ и однонаправленную простую электроиммунодиффузию. В последние годы применяются также турбидиметрия, нефелометрия, иммуноферментный анализ (ИФА) и высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) [20–23]. Преимуществом последней является возможность одномоментного определения различий в изоформах DBP.

Функции DBP

Транспорт метаболитов витамина D

DBP является основным транспортным белком для всех метаболитов витамина D: в норме около 85% циркулирующих в кровотоке метаболитов связаны с DBP, тогда как альбумин связывает практически 15% оставшихся метаболитов, и менее 1% метаболитов находится в кровотоке в несвязанном виде [6]. Нужно отметить, что для DBP характерен примерно в 300 раз меньший суточный объем продукции в сравнении с альбумином. Период полужизни DBP в сыворотке составляет около 1,7 сут, что значительно меньше периода полужизни 25(OH)D — основного циркулирующего метаболита витамина D; период полужизни альбумина в сыворотке сопоставим с периодом полужизни 25(OH)D. В отличие от альбумина, который имеет несколько низкоаффинных сайтов связывания, у DBP только один сайт связывания для всех метаболитов, расположенный в домене А.

Большинство исследований, посвященных изучению аффинности различных метаболитов витамина D к DBP, указывают на то, что для 25(OH)D-лактонов характер-

на самая высокая аффинность, также достаточно высокая — для 25(OH)D ($\sim 1,5 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ при температуре 37 °C), 24R,25(OH)₂D и 25S,26(OH)₂D; аффинность DBP к 1,25(OH)₂D примерно в 10–100 раз меньше, чем к 25(OH)D; наконец, минимальная аффинность наблюдается к нативному витамину D. Между метаболитами D₃ и D₂ отмечены небольшие различия в аффинности — до 20% различий между 25(OH)D₃ и 25(OH)D₂. Имеющиеся на настоящий момент данные позволяют предположить, что генотип DBP не оказывает значимого влияния на аффинность к 25(OH)D [18].

Концентрация DBP в кровотоке в разы больше, чем сумма всех метаболитов витамина D: референсный диапазон DBP лежит в микромолярном интервале, тогда как концентрация основного метаболита витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови, как правило, ниже 100 нмоль/л. В связи с этим лишь небольшая фракция DBP (менее 5%) представлена комплексом DBP и метаболита витамина D, и практически весь DBP циркулирует как апопротеин; эта ситуация отлична от большинства остальных транспортных белков лигандов ядерных рецепторов. Такой значительный молярный избыток DBP может иметь несколько биологических функций: защита от токсического действия избытка витамина D и резервуар для формы, являющейся «депо» витамина D, — 25(OH)D [24].

DBP необходим для утилизации витамина D, образующегося в коже в результате воздействия УФ-излучения. На животных моделях было показано, что в отсутствие DBP УФ-излучение не способно скорректировать низкие уровни витамина D, несмотря на нормальную продукцию витамина D в коже [25].

Свободные 25(OH)D и 1,25(OH)₂D могут быть рассчитаны на основании концентрации DBP и аффинности метаболитов к DBP; концентрация свободного 25(OH)D также может быть измерена напрямую, для чего первоначально использовался метод ультрафильтрации [26], однако на смену ему пришел более простой метод ИФА [27].

В силу ряда обстоятельств в настоящее время не вполне ясно, являются ли свободные 25(OH)D и 1,25(OH)₂D более точной характеристикой состояния здоровья в соответствии с гипотезой «свободного гормона», утверждающей, что связанные с белком гормоны биологически неактивны, тогда как биологические функции реализует свободная фракция. Вероятно, особое значение определение прямых метаболитов приобретает при состояниях, связанных с отклонениями от нормы концентрации DBP или его аффинности к лигандам. Прогностическая ценность расчетных значений свободных метаболитов витамина D неизвестна в силу отсутствия стандартизации определения концентрации DBP и точного значения константы аффинности к DBP при 37 °C. В норме отмечена сильная положительная корреляция между измеренным напрямую и расчетным свободным 25(OH)D, а также обеих величин с общим 25(OH)D [28, 29]. Кроме того, поскольку отсутствует корреляция между уровнем общего 25(OH)D и DBP [30], предполагается, что уровень свободного 25(OH)D не регулируется по принципу обратной связи.

В ряде исследований *in vitro* показано, что присутствие DBP снижает доступность и функцию метаболитов витамина D [31], что выступает в пользу применимости теории «свободного гормона» к витамину D. В отличие от 25(OH)D, уровень общего 1,25(OH)₂D положительно коррелирует с уровнем DBP [30, 32], что способствует поддержанию неизменной концентрации свободного ак-

тивного метаболита витамина D в сыворотке. Однако расчетная концентрация свободного $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ($\pm 10^{-13}$ M) на несколько порядков ниже, чем концентрация связанного с рецептором витамина D метаболита (константа диссоциации равна 10^{-10} M) [33], что также является аргументом при критике теории «свободного гормона».

Связывание с рецептором мегалина-кубулина

Поддержание стабильной концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови и превращение $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ регулируется мегалин-опосредованным эндоцитозом комплексов $25(\text{OH})\text{D}$ и DBP в клетках проксимальных почечных канальцев нефронов [11]. Мегалин является мембранным рецептором и экспрессируется преимущественно в клетках почечных канальцев, располагаясь на апикальной (просветной) мембране. Используя кубулин в качестве корецептора, он связывает большое количество низкомолекулярных белков в просвете почечного канальца, тем самым предотвращая потерю важных для организма веществ с мочой [34]. Поскольку CYP27B1 (фермент, превращающий $25(\text{OH})\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) имеет доступ к $25(\text{OH})\text{D}$ не только с апикальной стороны клеток почечных канальцев, но и с базальной (где преимущественное значение играет свободный $25(\text{OH})\text{D}$), предполагается, что мегалин-опосредованный путь не является незаменимым для синтеза активной формы витамина D в почках. На мышинных моделях было показано, что при полном отсутствии как мегалина [35], так и DBP [36] не развивается рахит при условии полной компенсации пищевыми источниками потерь метаболитов витамина D с мочой. Интернализация DBP вне почек, вероятно, может происходить и мегалин-независимым путем, как показано в В- и Т-лимфоцитах [37]. В 2019 г. был описан первый случай истинного полного дефицита DBP у 58-летней канадской женщины с очень низкими сывороточными концентрациями $25(\text{OH})\text{D}$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и неопределяемым уровнем DBP (все измерения проводились методом ВЭЖХ-МС/МС) [38]. Несмотря на выявленные лабораторные отклонения, у пациентки не было рахита в анамнезе или признаков остеомаляции, сывороточные концентрации кальция и ПТГ были нормальными. При обследовании была обнаружена гомозиготная делеция всей области гена *GC* и части соседнего гена *NPFFR2*.

Связывание и утилизация внеклеточного актина

При обширном поражении тканей и клеточной гибели в кровотоке попадает значимое количество актина — высококонсервативного белка, в большом количестве представленного в клетках эукариотов. Полимеризованная форма актина (F-актин) в ассоциации с фактором коагуляции Va участвует в запуске синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), приводящего к полиорганной недостаточности. Система утилизации внутриклеточного актина, состоящая из гельзолина и DBP, противостоит указанным процессам коагуляции: гельзолин разрезает и деполимеризует филаменты актина, а DBP, обладая высокой аффинностью к глобулярному актину (G-актину), предотвращает его реполимеризацию. Комплексы G-актина и DBP быстро захватываются и утилизируются клетками печени, легких и селезенки [39]: период полувыведения связанного с актином DBP составляет около 30 мин, тогда как свободного DBP — 12–24 ч [40].

Важная роль системы утилизации актина продемонстрирована при тяжелом сепсисе [41], болезнях печени

[42], дыхательной недостаточности [43], преэклампсии [44, 45], обширных ожогах [46]. При острых состояниях отмечается падение концентрации DBP в сыворотке крови [47, 48] с повышением концентрации комплексов актина и DBP [49–51]. Способность к повышению уровня DBP в ответ на травму коррелирует с выживанием [52].

Связывание жирных кислот

DBP связывает жирные кислоты, при этом, в отличие от альбумина, имеет единственный сайт связывания и более низкую аффинность (константа аффинности равна 10^5 – 10^6 M⁻¹) [53]. Большинство связанных с DBP жирных кислот являются мононенасыщенными и лишь 5% — полиненасыщенными; при этом только полиненасыщенные жирные кислоты, такие как арахидоновая и линолевая, конкурируют с метаболитами витамина D за связывание с DBP [54, 55]. Этот факт позволяет предположить, что жирные кислоты не конкурируют напрямую с метаболитами витамина D за связывание с DBP, а способны различным образом изменять конфигурацию DBP, что, в свою очередь, оказывает влияние на его связывание с метаболитами витамина D. Роль DBP в транспорте жирных кислот представляется ограниченной.

DBP и фактор активации макрофагов

Еще одна важная функция DBP — способность активировать макрофаги, которую DBP приобретает в результате сайт-специфического селективного дегликозилирования ферментами β -галактозидазы и сиалидазы, локализованными на клеточных мембранах активированных В- и Т-лимфоцитов соответственно. В результате образуется активный белок DBP-MAF, содержащий остаточный сахар N-ацетилгалактозамин с освободившимися от галактозы и сиаловой кислоты сайтами связывания [56]. В одной из более поздних работ, однако, поставлена под сомнение способность β -галактозидазы дегликозировать DBP [57]. Как было сказано ранее, образование DBP-MAF возможно только из изоформ DBP1S и DBP1F, которые имеют гликозилированную фракцию. Полное дегликозилирование DBP под действием фермента N-ацетилгалактозаминидазы (нагалазы) приводит к разрыву связи N-ацетилгалактозамина с треонином, и таким образом нагалаза блокирует конверсию DBP в DBP-MAF [58].

DBP-MAF и его 14-аминокислотная синтетическая производная, содержащая сайт гликозилирования, обладают анаболическим эффектом в отношении костной ткани, что может быть использовано при лечении остеопороза и других костных болезней [59]. Также на животных моделях продемонстрирована способность DBP-MAF независимо от связывания $25(\text{OH})\text{D}$ активировать остеокласты, в результате чего терапия DBP-MAF может частично корректировать скелетные нарушения при остеопетрозе [53].

В ряде экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических испытаниях показана неординарная эффективность DBP-MAF при лечении опухолевых заболеваний и ВИЧ-инфекции [60, 61]. Предполагается, что противоопухолевый эффект DBP-MAF обусловлен несколькими механизмами, такими как активация макрофагов, прямое ингибирование пролиферации, миграции и метастазирования опухолевых клеток, а также подавление неоангиогенеза в опухолевой ткани [62]. У пациентов с раком наблюдается повышенная про-

дукция нагалазы печени [63], а обратная корреляция между активностью нагалазы и концентрацией DBP позволяет предположить, что полное дегликозилирование DBP нагалазой и блокирование образования DBP-MAF являются значимыми механизмами иммуносупрессии у этих пациентов [63, 64].

Многие из указанных исследований выполнены в лаборатории Yamamoto, ряд статей которого был отозван после публикации с формулировкой «некорректно проведенные клинические испытания и некорректно оформленная документация, сопровождающая эти испытания». Несмотря на это, противоопухолевые свойства DBP-MAF продолжают активно изучаться во многих странах. В Японии DBP-MAF как лекарственная форма разрешен для практического применения: на базе клиники Saisei Mirai (Токио) пролечено более 3 тыс. больных различными формами рака с использованием интегративной иммунотерапии, одним из компонентов которой является DBP-MAF [62]. В Израиле завершена первая фаза клинических испытаний DBP-MAF [65].

Участие в хемотаксисе

Появляется все больше свидетельств того, что DBP играет важную роль в работе иммунной системы, участвуя в комплемент-опосредованном привлечении нейтрофилов при воспалении. Комплекс, состоящий из DBP, CD44 (гликопротеин, расположенный на клеточной мембране нейтрофилов и обладающий функцией мембранного рецептора) и аннексина A2, способен усиливать эффекты компонентов комплемента — хемоаттрактантов: C5a и его стабильной формы, не имеющей C-концевого аргинина (C5a дез-Arg) [66]. Еще один гликопротеин, происходящий из тромбоцитов, — тромбоспондин-1 способствует усилению DBP C5a-опосредованного хемотаксиса нейтрофилов, связываясь со своими рецепторами CD36 и CD47 [67]. Данная функция DBP в отношении лейкоцитов является специфической, так как он не способен усиливать другие C5a-опосредованные функции лейкоцитов, такие как образование активных форм кислорода и дегрануляцию [68]. При этом DBP может усиливать активность других хемоаттрактантов, например CXCL1 [69]. Метаболиты витамина D (по некоторым данным, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, но не $25(\text{OH})\text{D}$ [70]) конкурентно связываются с DBP и тем самым оказывают ингибирующее влияние на хемотаксис [71].

Заключение

Имеющиеся результаты исследований свидетельствуют о том, что помимо своей основной функции — транспорта метаболитов витамина D — DBP обладает рядом других важных свойств: способствует утилизации актина внутри сосудов, связывает жирные кислоты, активирует макрофаги, участвует в хемотаксисе. Измеренная концентрация DBP может не только дать ценную информацию при оценке статуса витамина D, но и стать новым биохимическим маркером при различных патологических состояниях, в связи с чем требуется стандартизация методов определения DBP. Вызывают интерес исследования, указывающие на связь между полиморфизмами гена DBP и подверженностью различным заболеваниям.

Способность организма реагировать на повреждение путем увеличения выработки DBP коррелирует с выживанием и заставляет задуматься об использовании DBP в терапевтических целях. Исследования DBP-MAF являются многообещающими, однако необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований, чтобы оценить перспективы данной молекулы в клинической практике.

Дополнительная информация

107

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа осуществлена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00243).

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

Участие авторов. Романова А.А. — сбор и анализ источников литературы, формирование дизайна статьи, основных разделов публикации; А.А. Поваляева — написание статьи, визуализация, формулирование заключения, оформление текста в соответствии с требованиями журнала; А.Ю. Жуков — редакция текста в соответствии с нормами русского языка, орфографическая, синтаксическая и пунктуационная корректура; Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова — проверка и редактирование текста, придание смыслового единства; Л.Я. Рожинская — стилистический контроль научной публикации. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Bouillon R, van Haelen V, Rombauts W, de Moor P. The purification and characterisation of the human-serum binding protein for the 25-hydroxycholecalciferol (transcalciferin) identity with group-specific component. *Eur J Biochem.* 1976;66(2):285–291. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1976.tb10518.x>
- Imawari M, Kida K, Goodman DS. The transport of vitamin D and its 25 hydroxy metabolite in human plasma. Isolation and partial characterization of vitamin D and 25 hydroxyvitamin D binding protein. *J Clin Invest.* 1976;58(2):514–523. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI108495>
- Haddad JG, Hillman L, Rojanasathit S. Human serum binding capacity and affinity for 25-hydroxyergocalciferol and 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(1):86–91. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-43-1-86>
- Song YH, Naumova AK, Liebhaber SA, Cooke NE. Physical and meiotic mapping of the region of human chromosome 4q11-q13 encompassing the vitamin D binding protein DBP/Gc-globulin and albumin multigene cluster. *Genome Res.* 1999;9(6):581–587.
- Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:317. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00317>
- Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YEC. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta.* 2006;372(1–2):33–42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.011>
- Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: More than vitamin D binding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(5):773–786. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.06.006>
- Song YH, Ray K, Liebhaber SA, Cooke NE. Vitamin D-binding protein gene transcription is regulated by the relative abundance of hepa-

- cyocyte nuclear factors 1 α and 1 β . *J Biol Chem.* 1998;273(43):28408–28418. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.43.28408>
9. Zhang JY, Lucey AJ, Horgan R, et al. Impact of pregnancy on vitamin D status: A longitudinal study. *Br J Nutr.* 2014;112(7):1081–1087. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114514001883>
 10. Møller UK, Streyrn S, Jensen LT, et al. Increased plasma concentrations of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein in women using hormonal contraceptives: A cross-sectional study. *Nutrients.* 2013;5(9):3470–3480. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5093470>
 11. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell.* 1999;96(4):507–515. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80655-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80655-8)
 12. Guha C, Osawa M, Werner PA, et al. Regulation of human Gc (vitamin D-binding) protein levels: Hormonal and cytokine control of gene expression *in vitro*. *Hepatology.* 1995;21(6):1675–1681.
 13. Wang X, Shapses SA, Al-Hraishawi H. Free and bioavailable 25-hydroxyvitamin D levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2017;23(1):66–71. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161434.OR>
 14. Thrailkill KM, Fowlkes JL. The role of vitamin D in the metabolic homeostasis of diabetic bone. *Clin Rev Bone Min Metab.* 2014;11(1):28–37. doi: <https://doi.org/10.1007/s12018-012-9127-9>
 15. Anderson RL, Ternes SB, Strand KA, Rowling MJ. Vitamin D homeostasis is compromised due to increased urinary excretion of the 25-hydroxycholecalciferol-vitamin D-binding protein complex in the Zucker diabetic fatty rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(6):959–967. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00218.2010>
 16. Altinova AE, Ozkan C, Akturk M, et al. Vitamin D-binding protein and free vitamin D concentrations in acromegaly. *Endocrine.* 2016;52(2):374–379. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0789-1>
 17. Björkhem-Bergman L, Torefall E, Ekström L, Bergman PL. Vitamin D binding protein is not affected by high-dose vitamin D supplementation: A post hoc analysis of a randomised, placebo-controlled study. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):619. doi: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3725-7>
 18. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D binding protein: a historic overview. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:910. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00910>
 19. Bouillon R. Genetic and racial differences in the vitamin D Endocrine System. *Endocrinol. Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1119–1135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.014>
 20. Houghton MA, Mason RS. Immunonephelometric assay of vitamin D-binding protein. *Clin Chem.* 1992;38(9):1796–1801.
 21. Jørgensen CS, Christiansen M, Nørgaard-Pedersen E, et al. Gc globulin (vitamin D-binding protein) levels: An inhibition ELISA assay for determination of the total concentration of Gc globulin in plasma and serum. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004;64(2):157–166. doi: <https://doi.org/10.1080/00365510410001149>
 22. Henderson CM, Lutsey PL, Misialek JR, et al. Measurement by a novel LC-MS/MS methodology reveals similar serum concentrations of vitamin D binding protein in blacks and whites. *Clin Chem.* 2017;62(1):179–187. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.244541>
 23. Kilpatrick LE, Phinney K.W. Quantification of total vitamin-D-binding protein and the glycosylated isoforms by liquid chromatography – isotope dilution mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2017;16(11):4185–4195. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00560>
 24. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (GC-globulin). *Endocr. Rev.* 1989;10(3):294–307. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-10-3-294>
 25. Duchow EG, Cooke NE, Seeman J, et al. Vitamin D binding protein is required to utilize skin-generated vitamin D. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(49):24527–24532. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1915442116>
 26. Bikle DD, Gee E, Halloran B, et al. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(4):954–959. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-63-4-954>
 27. Heureux N, Lindhout E, Swinkels L. A direct assay for measuring free 25-hydroxyvitamin D. *JAOAC Int.* 2017;100(5):1318–1322. doi: <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0084>
 28. Nielson CM, Jones KS, Chun RF, et al. Free 25-hydroxyvitamin D: impact of vitamin D binding protein assays on racial-genotypic associations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2226–2234. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1104>
 29. Nielson CM, Jones KS, Bouillon R, et al. Role of assay type in determining free 25-hydroxyvitamin D levels in diverse populations. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1695–1696. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1513502>
 30. Bouillon R, van Assche FA, van Baelen H, et al. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D₃ concentration. *J Clin Invest.* 1981;67(3):589–596. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI110072>
 31. Chun RF, Lauridzen AL, Suon L, et al. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3368–3376. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0195>
 32. Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, et al. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone *in vivo*. *Endocrinology.* 2008;149(7):3656–3667. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2008-0042>
 33. Chun RF, Peercy BE, Orwol ES, et al. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 (Pt A):132–137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.012>
 34. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D₃. *Proc. Natl. Acad Sci U S A.* 2001;98(24):13895–13900. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.241516998>
 35. Leheste JR, Melsen F, Wellner M, et al. Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. *FASEB J.* 2003;17(2):247–249. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.02-0578fje>
 36. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest.* 1999;103(2):239–251. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI5244>
 37. Kongsbak M, Von Essen MR, Levring TB, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol.* 2014;15:35. doi: <https://doi.org/10.1186/s12865-014-0035-2>
 38. Henderson CM, Fink SL, Bassyouni H, et al. Vitamin D-binding protein deficiency and homozygous deletion of the GC gene. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1150–1157. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807841>
 39. Dueland S, Nenseter MS, Drevon C. Uptake and degradation of filamentous actin and vitamin D-binding protein in the rat. *Biochem J.* 1991;274(1):237–241. doi: <https://doi.org/10.1042/bj2740237>
 40. Dahl B, Schiødt FV, Gehrchen PM, et al. Gc-globulin is an acute phase reactant and an indicator of muscle injury after spinal surgery. *Inflamm Res.* 2001;50(1):39–43.
 41. Horváth-szalai Z, Kustán P, Szirmay B, et al. Predictive value of serum gelsolin and Gc globulin in sepsis — a pilot study. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(8):1373–1382. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0782>
 42. Gressner OA, Gao C, Siluschek M, et al. Inverse association between serum concentrations of actin-free vitamin D-binding protein and the histopathological extent of fibrogenic liver disease or hepatocel-

- lular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(9):990–995. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283293769>
43. Lind SE, Smith DB, Janmey PA, Stossel TP. Depression of gelsolin levels and detection of gelsolin-actin complexes in plasma of patients with acute lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(2):429–434. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.2.429>
 44. Tannetta DS, Redman CW, Sargent IL. Investigation of the actin scavenging system in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;172(100):32–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.022>
 45. Behrouz GF, Farzaneh GS, Leila J, et al. Presence of auto-antibody against two placental proteins, annexin A1 and vitamin D binding protein, in sera of women with pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2013;99(1–2):10–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.04.007>
 46. Dinsdale RJ, Hazeldine J, Al Tarrah K, et al. Dysregulation of the actin scavenging system and inhibition of DNase activity following severe thermal injury. *Br J Surg*. 2020;107(4):391–401. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.11310>
 47. Madden K, Feldman HA, Chun RF, et al. Critically ill children have low vitamin D binding protein, influencing bioavailability of vitamin D. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(11):1654–1661. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201503-160OC>
 48. Waldron JL, Ashby HL, Cornes MP, et al. Vitamin D: A negative acute phase reactant. *J Clin Pathol*. 2013;66(7):620–622. doi: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201301>
 49. Wang HH, Cheng BL, Chen QX, et al. Time course of plasma gelsolin concentrations during severe sepsis in critically ill surgical patients. *Crit Care*. 2008;12(4):R106. doi: <https://doi.org/10.1186/cc6988>
 50. Dahl B, Schiødt FV, Rudolph S, et al. Trauma stimulates the synthesis of Gc-globulin. *Intensive Care Med*. 2001;27(2):394–399. doi: <https://doi.org/10.1007/s001340000837>
 51. Schiødt FV, Ott P, Bondesen S, Tygstrup N. Reduced serum Gc-globulin concentrations in patients with fulminant hepatic failure: association with multiple organ failure. *Crit Care Med*. 1997Aug;25(8):1366–1370. doi: <https://doi.org/10.1097/00003246-199708000-00025>
 52. Leaf DE, Waikar SS, Wolf M, et al. Dysregulated mineral metabolism in patients with acute kidney injury and risk of adverse outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(4):491–498. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12172>
 53. Swamy N, Ray R. Fatty acid-binding site environments of serum vitamin D-binding protein and albumin are different. *Bioorg Chem*. 2008;36(3):165–168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2008.02.002>
 54. Ena JM, Esteban C, Perez MD, et al. Fatty acids bound to vitamin D-binding protein (DBP) from human and bovine sera. *Biochem Int*. 1989;19(1):1–7.
 55. Bouillon R, Xiang DZ, Convents R, van Baelen H. Polyunsaturated fatty acids decrease the apparent affinity of vitamin D metabolites for human vitamin D-binding protein. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992;42(8):855–861. doi: [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(92\)90094-y](https://doi.org/10.1016/0960-0760(92)90094-y)
 56. Ravensborg T, Olsen DT, Thyssen AH, et al. The glycosylation and characterization of the candidate Gc macrophage activating factor. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804(4):909–917. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.12.022>
 57. Borges CR, Rehder DS. Glycan structure of Gc protein-derived macrophage activating factor as revealed by mass spectrometry. *Arch Biochem Biophys*. 2016;606:167–179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.08.006>
 58. Mohamad SB, Nagasawa H, Uto Y, Hori H. Tumor cell alpha-N-acetylgalactosaminidase activity and its involvement in GcMAF-related macrophage activation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2002;132(1):1–8. doi: [https://doi.org/10.1016/s1095-6433\(01\)00522-0](https://doi.org/10.1016/s1095-6433(01)00522-0)
 59. Schneider GB, Grecco KJ, Safadi FF, Popoff SN. The anabolic effects of vitamin D-binding protein-macrophage activating factor (DBP-MAF) and a novel small peptide on bone. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2003;13(2–4):277–284. doi: <https://doi.org/10.1615/critrevukaryotgeneexpr.v13.i24.190>
 60. Saburi E, Saburi A, Ghanei M. Promising role for GcMAF in cancer immunotherapy: From bench to bedside. *Casp J Intern Med*. 2017;8(4):228–238. doi: <https://doi.org/10.22088/cjim.8.4.228>
 61. Yamamoto N, Ushijima N, Koga Y. Immunotherapy of HIV-Infected patients with gc protein-derived macrophage activating factor (GcMAF). *J Med Virol*. 2009;81(1):16–26. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.21376>
 62. Останин А.А., Кирикович С.С., Долгова Е.В., и др. Тернистый путь макрофаг-активирующего фактора (GcMAF): от открытия к клинической практике // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. — 2019. — Т. 23. — № 5. — С. 624–631. [Ostanin AA, Kirikovich SS, Dolgova EV, et al. A thorny pathway of macrophage activating factor (GcMAF): from bench to bedside. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii*. 2019;23(5):624–631. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18699/VJ19.535>
 63. Yamamoto N, Naraparaju VR, Urade M. Prognostic utility of serum alpha-N-acetylgalactosaminidase and immunosuppression resulted from deglycosylation of serum Gc protein in oral cancer patients. *Cancer Res*. 1997;57(2):295–299.
 64. Yamamoto N, Naraparaju VR. Vitamin D3-binding protein as a precursor for macrophage activating factor in the inflammation-primed macrophage activation cascade in rats. *Cell Immunol*. 1996;170(2):161–167. doi: <https://doi.org/10.1006/cimm.1996.0148>
 65. Safety Study of EF-022 (Modified vitamin D binding protein macrophage activator) in subjects with advanced solid tumors [Internet]. ClinicalTrials.gov: National Library of Medicine (US) [updated 2017 Jun 20; cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02052492?term=NCT02052492&draw=2&rank=1>
 66. McVoy LA, Kew RR. CD44 and annexin A2 mediate the C5a chemotactic cofactor function of the vitamin D binding protein. *J Immunol*. 2005;175(7):4754–4760. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.7.4754>
 67. Trujillo G, Zhang J, Habel DM, et al. Cofactor regulation of C5a chemotactic activity in physiological fluids. Requirement for the vitamin D binding protein, thrombospondin-1 and its receptors. *Mol Immunol*. 2011;49(3):495–503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.09.024>
 68. Binder R, Kress A, Kan G, et al. Neutrophil priming by cytokines and vitamin D binding protein (Gc-globulin): Impact on C5a-mediated chemotaxis, degranulation and respiratory burst. *Mol Immunol*. 1999;36(13–14):885–892. doi: [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(99\)00110-8](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(99)00110-8)
 69. Trujillo G, Habel DM, Ge L, et al. Neutrophil recruitment to the lung in both C5a- and CXCL1-induced alveolitis is impaired in vitamin D-binding protein deficient-mice. *J Immunol*. 2013;191(2):848–856. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202941>
 70. Shah AB, DiMartino SJ, Trujillo G, Kew RR. Selective inhibition of the C5a chemotactic cofactor function of the vitamin D binding protein by 1,25(OH)2 Vitamin D3. *Mol Immunol*. 2006;43(8):1109–1115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2005.07.023>
 71. Raymond MA, Désormeaux A, Labelle A, et al. Endothelial stress induces the release of vitamin D-binding protein, a novel growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(3):1374–1382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.10.105>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Поваляева Александра Александровна [*Alexandra A. Povaliaeva*, MD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia]; e-mail: a.petrushkina@yandex.ru, SPIN-код: 1970-2811, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-5457>

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [*Ekaterina A. Pigarova*, MD, PhD]; e-mail: kpigarova@gmail.com, SPIN-код: 6912-6331, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

Романова Анастасия Александровна [*Anastasia A. Romanova*, MD]; e-mail: svetassetikova1535@gmail.com, SPIN-код: 3959-5866, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7112-5896>

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [*Larisa K. Dzeranova*, MD, PhD]; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru, SPIN-код: 2958-5555, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>

Жуков Артем Юрьевич [*Artem Yu. Zhukov*, MD]; e-mail: zhukovartem@yahoo.com, SPIN-код: 8513-7785, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2729-9386>

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [*Liudmila Ya. Rozhinskaya*, MD, PhD, Professor]; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com, SPIN-код: 5691-7775, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>

Ю.А. Крупинова¹, И.А. Воронкова^{1,2}, А.Р. Айнетдинова¹,
А.Ю. Абросимов¹, И.В. Крюкова², С.В. Лукьянов³,
Ю.С. Веретенникова¹, Л.Х. Тевосян², Г.А. Мельниченко¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского,
Москва, Российская Федерация

³ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Многоцентровое ретроспективное исследование клиничко-лабораторных предикторов и морфологических характеристик рака околощитовидной железы

Обоснование. Учитывая отсутствие специфических маркеров рака околощитовидной железы (ОЩЖ), разработка алгоритмов выделения групп повышенного риска представляется актуальной задачей. **Цель исследования** — определить клиничко-лабораторные предикторы злокачественных новообразований ОЩЖ и выделить факторы неблагоприятного прогноза. **Материалы и методы.** Проведено многоцентровое ретроспективное исследование с включением 242 пациентов с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), разделенных на группы карцином ($n = 50$), атипических аденом ($n = 30$) и аденом ($n = 162$) ОЩЖ. Сбор и анализ данных проводился с 2017 по 2020 г. Первичная конечная точка — оценка вероятности рака ОЩЖ в послеоперационном гистологическом материале с помощью предоперационных лабораторных и инструментальных данных. **Результаты.** В группу повышенного риска наличия рака ОЩЖ следует относить лиц с уровнем интактного ПТГ > 443 пг/мл, ионизированного кальция (Ca^{++}) $> 1,5$ ммоль/л, альбумин-скорректированного кальция $> 3,2$ ммоль/л, щелочной фосфатазы > 176 ед/л, размером новообразования $> 22,5$ мм и объемом $> 2,6$ см³ ($p < 0,001$). У пациентов с карциномами и атипическими аденомами чаще развиваются переломы по сравнению с группой доброкачественных аденом ($p < 0,001$). По данным УЗИ для карцином и атипических аденом характерны неоднородная структура ($p = 0,004$ и $p = 0,011$ соответственно) и нечеткий контур ($p = 0,001$ и $p = 0,011$ соответственно) по сравнению с группой аденом. Частота ядерной атипии чаще встречается в карциномах и атипических аденомах по сравнению с доброкачественными аденомами ($p < 0,001$). Установлена тенденция к различиям по частоте патологических митозов ($p = 0,007$) у пациентов с рецидивом рака ОЩЖ, что требует дальнейшего исследования этого фактора неблагоприятного прогноза в отношении рецидива. **Заключение.** Определены клиничко-лабораторные предикторы злокачественных новообразований ОЩЖ, и выделены факторы неблагоприятного прогноза. Результаты нашего исследования позволяют на дооперационном этапе определить группу пациентов, подозрительных в отношении рака ОЩЖ, что будет способствовать своевременному обращению в специализированные центры с большим опытом ведения данной патологии и тем самым улучшит прогноз этой когорты больных.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, рак околощитовидной железы, новообразования околощитовидных желез

Для цитирования: Крупинова Ю.А., Воронкова И.А., Айнетдинова А.Р., Абросимов А.Ю., Крюкова И.В., Лукьянов С.В., Веретенникова Ю.С., Тевосян Л.Х., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Многоцентровое ретроспективное исследование клиничко-лабораторных предикторов и морфологических характеристик рака околощитовидной железы. *Вестник РАМН.* 2021;76(1):111–124. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1458>

Обоснование

Рак околощитовидной железы (ОЩЖ) — редкое злокачественное новообразование с клинически агрессивным течением, распространенность которого около 0,005% среди всех карцином, а заболеваемость составляет 0,015 на 100 тыс. населения [1, 2]. В среднем рак ОЩЖ является причиной первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) менее чем в 1% случаев [3–5], при этом есть данные о более высокой распространенности (до 8%) [6]. По данным проекта RARECARE («Надзор за редким раком в Европе») в 2008 г. в Европейском союзе установлена заболеваемость раком ОЩЖ на уровне 2 новых случаев на 10 млн человеко-лет [7]. Проанализировав показатели редких форм эндокринных карцином с 2000 по 2012 г. по данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)

в США, В.С. James и соавт. сообщили о заболеваемости раком ОЩЖ 3,6 на 10 млн человеко-лет и ее снижении на 19,5% за период исследования [8]. При этом, согласно 16-летнему наблюдению SEER с включением 234 пациентов с карциномой ОЩЖ, зафиксировано увеличение заболеваемости на 60% (с 3,58 на 10 млн населения в 1988–1991 гг. до 5,73 в 2000–2003 гг., или 0,05 в период с 1988 по 2003 г.) [2]. Тенденция к росту распространенности в мире в целом и в России в частности может быть связана как с повышением интереса к данной проблеме и совершенствованием методов диагностики, так и с истинным изменением ситуации.

Диагностика рака ОЩЖ часто представляет собой сложную задачу. Несмотря на то что для пациентов с карциномой характерно более агрессивное течение ПГПТ с выраженным повышением уровня интактного парат-

гормона (иПТГ) и кальция в крови по сравнению с доброкачественными новообразованиями, в настоящее время маркеров предоперационной диагностики нет.

Методом выбора лечения остается резекция опухоли со смежными тканями. Основная цель расширенного объема хирургического вмешательства — избежать разрыва капсулы карциномы во время операции, что является неблагоприятным прогностическим фактором последующего рецидива заболевания [3–5, 9]. Минимальный объем операции при подозрении на рак ОЩЖ должен включать, помимо резекции самой железы, удаление прилегающей доли щитовидной железы (ЩЖ) и окружающей клетчатки, а также любой спаянной с опухолью ткани [3, 5, 10]. По результатам последних ретроспективных исследований профилактическая лимфодиссекция не влияет на выживаемость, при этом сопряжена с риском развития операционных осложнений [11]. Прогноз пациентов с раком ОЩЖ считается относительно благоприятным ввиду медленного опухолевого роста. Рецидивы развиваются в среднем в 50% случаях, треть метастазов поражают регионарные лимфатические узлы, в 25% случаях развиваются отдаленные метастазы в легкие (40%), печень (10%), кости, реже плевру, перикард, поджелудочную железу и головной мозг [12]. Пятилетняя выживаемость составляет 76–85%, 10-летняя — от 49 до 77% [13, 14]. В случае уже развившихся метастазов карциномы ОЩЖ 5-летняя выживаемость снижается до 50% [9, 15, 16]. Основная причина смерти связана не с опухолевой нагрузкой, а с осложнениями гиперкальциемии вследствие гормональной гиперпродукции и ПТГ вторичными очагами.

Ввиду сложности дооперационной диагностики злокачественного новообразования ОЩЖ большое значение имеет опыт хирурга, который может заподозрить карциному во время операции и провести необходимый объем первичного хирургического вмешательства. Для рака

ОЩЖ характерны плотная консистенция, спаянность с окружающими тканями, также возможно наличие измененных лимфатических узлов [3, 5, 10]. В случае ретроспективной постановки диагноза и достижения ремиссии заболевания после селективной паратиреоидэктомии вопрос о повторной операции должен решаться в индивидуальном порядке.

Классификация опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (4-е издание, 2017 г.) выделяет две категории новообразований ОЩЖ: аденому и рак [17]. Аденома ОЩЖ — доброкачественное новообразование, которое может состоять из главных клеток, онкоцитов или «переходных» онкоцитов, или иметь смешанный клеточный состав. Согласно критериям экспертов ВОЗ, к карциномам ОЩЖ следует относить новообразования с достоверными признаками инвазивного роста в прилежащие структуры (ЩЖ, мягкие ткани, сосуды капсулы и/или окружающих тканей, периневральные пространства) и/или с наличием документированных метастазов [17]. Атипичические аденомы ОЩЖ — опухоли, в которых отсутствуют достоверные признаки инвазивного роста, но есть морфологические изменения, подозрительные в отношении злокачественности. К таким критериям относятся: широкие фиброзные тяжи, митотическую активность, сращение с соседними структурами без прорастания в них, наличие опухолевых комплексов в окружающей аденому капсуле, солидный или трабекулярный тип строения, ядерная атипия, четкие ядрышки. Какое именно количество из перечисленных критериев необходимо для постановки диагноза «атипичическая аденома ОЩЖ», экспертами четко не определено, в связи с этим на сегодняшний день эти новообразования остаются самой спорной группой. Классификация опухолей эндокринных органов ВОЗ не выделяет атипичическую аденому

J.A. Krupinova¹, I.A. Voronkova^{1,2}, A.R. Ajnetdinova¹, A.Yu. Abrosimov¹, I.V. Krjukova², S.V. Lukjanov³, J.S. Veretennikova¹, L.H. Tevosjan², G.A. Melnichenko¹, N.G. Mokrysheva¹

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

A Retrospective Study of the Clinical and Laboratory Predictors and Morphological Characteristics of the Parathyroid Carcinoma

Background. There are no specific markers of the parathyroid carcinoma (PC) therefore, the development of algorithms for identifying high-risk patients is an urgent task. **Aims** — to determine the clinical and laboratory predictors of PC and to identify the factors of a poor prognosis. **Materials and methods.** A multicenter retrospective study included 242 patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) who were divided into groups: 50 patients with PC, 30 with atypical adenoma and 162 with adenoma of the parathyroid glands (PG). Data collection and analysis was carried out from 2017 to 2020 years. The primary goal — assessment of the probability of the PC using preoperative laboratory and instrumental data. **Results.** The group of patients with increased risk of the PC include persons with level of intact PTH > 443 pg/ml, Ca⁺⁺ > 1.5 mmol/l, corrected calcium > 3.2 mmol/l, alkaline phosphatase > 176 IU/L, size of the tumor > 22.5 mm and volume of the tumor > 2.6 cm³ (p < 0.001). Heterogeneous structure is more typical to PC compared to the atypical adenomas (p = 0.004 and p = 0.011), the same applies to indefinite contour (p = 0.001 and p = 0.011). The incidence of nuclear atypia is more common in carcinomas and atypical adenomas compared with benign adenomas (p < 0.001). There was a tend to difference in the frequency of pathological mitoses (p = 0.007) in patients with recurrent PC cancer, which requires further study of this factor of poor prognosis to recurrence. **Conclusions.** We have identified clinical and laboratory predictors of malignant neoplasms of the PG and identified factors of poor prognosis. The results of our study allow us to determine the group of patients with suspicious of the PC, which will facilitate timely refer to specialized centers with extensive experience in managing this pathology and thereby improve the prognosis of these patients.

Keywords: primary hyperparathyroidism, parathyroid cancer, parathyroid neoplasms

For citation: Krupinova JA, Voronkova IA, Ajnetdinova AR, Abrosimov AYu, Krjukova IV, Lukjanov SV, Veretennikova JS, Tevosjan LH, Melnichenko GA, Mokrysheva NG. A Retrospective Study of the Clinical and Laboratory Predictors and Morphological Characteristics of the Parathyroid Carcinoma. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(1):111–124. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1458>

в отдельную группу новообразований ОЩЖ и относит их к вариантам аденом. Указано, что большинство пациентов с данным диагнозом имеют хороший клинический прогноз, хоть и требуют более прицельного и длительного динамического наблюдения. В настоящее время опубликовано небольшое количество исследований с неоднозначными результатами, посвященных прогнозу данной когорты больных [8, 19].

Мы представляем многоцентровое, одномоментное, ретроспективное сравнительное исследование клинико-морфологических характеристик пациентов с раком, атипичской аденомой и аденомой ОЩЖ.

Цель исследования — определить клинико-лабораторные предикторы злокачественных новообразований ОЩЖ, охарактеризовать группы пациентов с и без рецидива карцином и выделить факторы неблагоприятного прогноза заболевания.

Методы

Дизайн исследования

В ходе многоцентрового, одномоментного ретроспективного исследования проведен анализ демографических, клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических показателей пациентов с диагнозами «карцинома», «атипичская аденома» и «аденома» ОЩЖ. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

На первом этапе проведен анализ данных всего регистра больных с ПГПТ ($n = 3062$). Регистр — это информационная база, созданная в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2007 г., которая в 2017 г. была перенесена на онлайн-платформу «Астон Консалтинг» с технической поддержкой Aston Health (<https://aston-health.com/>). Пациенты со вторичным и третичным гиперпаратиреозом в регистр не вносились.

На втором этапе проведено многоцентровое ретроспективное исследование с включением трех центров, равнозначных по уровню квалификации специалистов, лабораторно-инструментального, хирургического и патологоанатомического оснащения. В сравнительный анализ клинико-морфологических характеристик были включены пациенты с диагнозами «рак» и «атипичская аденома», послеоперационный материал которых был пересмотрен и подтвержден двумя независимыми опытными патологами. Контрольная группа пациентов с диагнозом «аденома» была выбрана методом случайных чисел из базы пациентов НМИЦ эндокринологии, оперированных с 2016 по 2020 г. Все пациенты соответствовали критериям включения и исключения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- проведенное хирургическое лечение ПГПТ;
- установленные гистологические диагнозы «аденома», «атипичская аденома», «карцинома» ОЩЖ согласно критериям ВОЗ 2017 г. (диагнозы «атипичская аденома», «карцинома» были подтверждены двумя опытными независимыми морфологами);
- наличие добровольного письменного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пациенты с гистологическим диагнозом «гиперплазия» ОЩЖ;
- пациенты с неудовлетворительно заполненной медицинской документацией;
- отсутствие возможности пересмотра послеоперационного материала;
- пациенты, в отношении которых не удалось прийти к единому мнению о патологическом диагнозе ОЩЖ после пересмотра морфологического материала двумя независимыми патологами;

Раздел I

Сравнительная оценка клинических, демографических и лабораторно-инструментальных характеристик пациентов с карциномами, атипичскими аденомами и доброкачественными аденомами ОЩЖ по данным Регистра

Раздел II

Одномерные модели с использованием отрезных точек лабораторных и инструментальных показателей для предоперационной дифференциальной диагностики карцином и аденом ОЩЖ.

Раздел III–IV

Оценка морфологических характеристик опухолей и прогноз рецидива карцином ОЩЖ

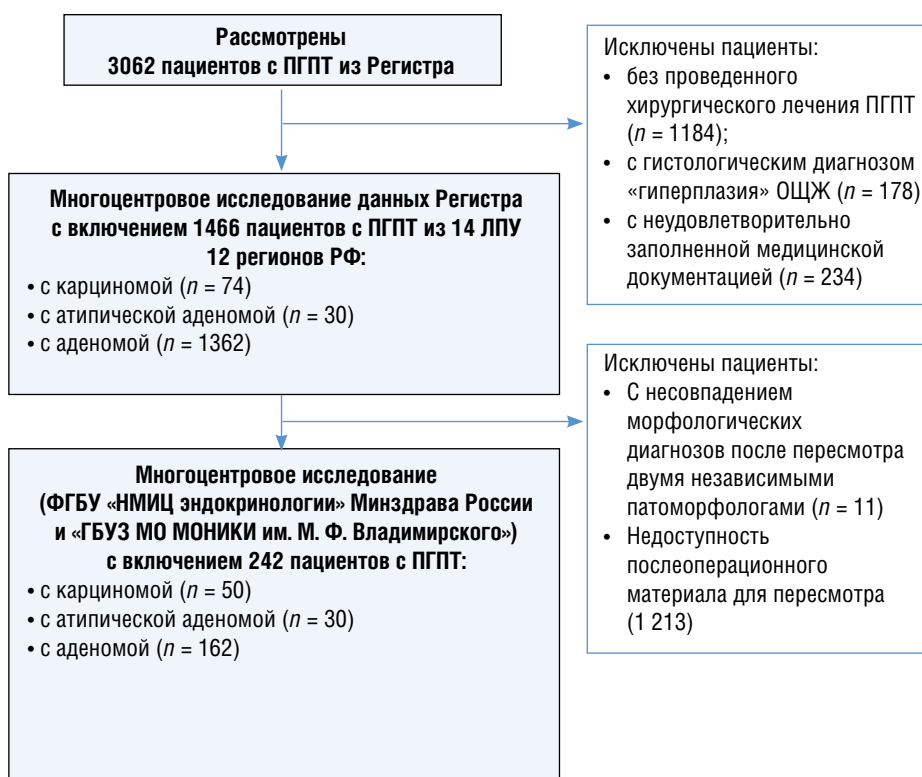


Рис. 1. Дизайн исследования

- отказ пациента от участия в исследовании (отказ от обработки персональных данных).

Условия проведения

Пациенты, включенные в исследование, находились на стационарном или амбулаторном лечении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Продолжительность исследования

Сбор и анализ данных проводился с 2017 по 2020 г. В анализ были взяты электронные и бумажные истории болезни в период с 2014 по 2020 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Оценка предикторов рака ОЩЖ на дооперационном этапе и прогноза пациентов на основании морфологических характеристик.

Анализируемые показатели основного исхода исследования:

- частота карцином, атипических аденом и аденом среди больных с ПГПТ;
- пол и возраст на момент постановки диагноза;
- лабораторные показатели до хирургического лечения ПГПТ: ионизированный кальций (Ca^{++}), альбумин-скорректированный кальций (скорректированный кальций), иПТГ, фосфор, щелочная фосфатаза, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по EPI;
- частота развития осложнений ПГПТ на момент постановки диагноза: мочекаменная болезнь (МКБ), хроническая болезнь почек (ХБП), остеопороз, низкоэнергетические переломы, гиперкальциемический криз в анамнезе, сочетание новообразования ОЩЖ с папиллярным раком ЩЖ;
- инструментальные параметры образования ОЩЖ до хирургического лечения ПГПТ: размер (наибольший размер, мм), объем ($V (\text{см}^3) = (A \times B \times C) \times 0,49$), локализация по данным УЗИ и УЗИ-характеристики (эхогенность, структура, контур, кальцинаты);
- объем первичного хирургического лечения ПГПТ;
- частота достижения ремиссии ПГПТ после первичного хирургического лечения и частота развития рецидива заболевания;
- время до первого рецидива (месяцы), локализация метастазов рака ОЩЖ;
- морфологические характеристики новообразований: размер опухоли (мм), преимущественный клеточный тип, митотическая активность, патологические митозы, ядерная атипия, широкие фиброзные тяжи, кисты, некрозы, края резекции, наличие сосудистой и капсулярной инвазии, инвазии в окружающие мягкие ткани, в ЩЖ и другие органы, в крупные кровеносные сосуды, лимфатический статус;

Дополнительные исходы исследования. Дополнительно анализировалась группа больных с рецидивом рака ОЩЖ. Проведена сравнительная оценка демографических, лабораторных, клинических и морфологических характеристик пациентов с рецидивом и без.

Анализ в подгруппах

В соответствии с критериями включения и исключения для сравнительного анализа демографических, кли-

нических, лабораторно-инструментальных и морфологических параметров были сформированы следующие группы:

- группа 1 — пациенты с диагнозом «карцинома ОЩЖ» ($n = 50$);
- группа 2 — пациенты с диагнозом «атипическая аденома» ($n = 30$);
- группа 3 — пациенты с диагнозом «аденома» ($n = 162$).

Для оценки факторов неблагоприятного прогноза группа пациентов с карциномой ОЩЖ была разделена на две подгруппы: больные с рецидивом ($n = 17$) и без рецидива ($n = 33$).

Методы регистрации исходов

Биохимические параметры крови натощак (общий кальций в сыворотке крови (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л), щелочная фосфатаза (РИ 40–150 ед/л), Ca^{++} (РИ 1,03–1,29 ммоль/л), креатинин (РИ 63–110 мкмоль/л)) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott, США, 2007 г.). Гормональный анализ крови с определением иПТГ (РИ 15–65 пг/мл) выполнен на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия, 2014 г.). Расчет показателя СКФ проводился с учетом возраста и показателя креатинина сыворотки по формуле СКД-EPI. Объем ОЩЖ рассчитывался по формуле эллипса: $V (\text{см}^3) = (A \times B \times C) \times 0,49$. Количественная оценка состояния костной ткани проводилась в поясничных позвонках (L1–L4), проксимальном отделе бедра (шейке бедра (Neck), всем бедре (Total)) и лучевой кости (ультра-дистальном отделе (RUD), средней трети (R33%), всей лучевой кости (RT)) с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Минеральная плотность костной ткани (МПК) оценивалась по T-score (у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет) или Z-score (у женщин в пременопаузе и молодых мужчин). Дополнительные инструментальные методы обследования проводились в зависимости от конкретной клинической ситуации. Гистопатологические типы «аденома», «атипическая аденома», «карцинома» ОЩЖ были установлены согласно критериям ВОЗ 2017 г. [13]. Злокачественные опухоли классифицированы в соответствии с системой TNM и Grade (Low grade (LG)/High grade (HG)) от 2017 г. (классификации Американского объединенного комитета по изучению рака (American Joint Committee on Cancer), 8-е издание) [19].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НМИЦ эндокринологии, выписка из протокола № 1 от 25.01.2017.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проводили с использованием пакетов программ STATISTICA 13 (StatSoft, США, 2017 г.) и SPSS 26 (IBM, США, 2019 г.). Количественные данные представлены в виде медианы (Me), а также 1-го и 3-го квартилей [Q1; Q3], качественные — в виде абсолютных и относительных частот. Различия между двумя независимыми группами по количественным признакам оценивали с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест). Сравнение трех независимых групп для коли-

качественных данных выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для выявления критических значений отдельных параметров, показавших статистически значимые различия при сравнении групп пациентов с карциномами и аденомами, использовали ROC-анализ. Анализовали следующие параметры: AUC (площадь под ROC-кривой), диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Отрезная точка выбиралась с помощью критерия Юдена (сумма ДЧ и ДС должна была быть максимальной для данной точки). Частоты признаков сравнивались между собой с помощью критерия «хи-квадрат» (χ^2). При необходимости применялась поправка Йетса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для множественных сравнений применялась поправка Бонферрони.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Для ретроспективного анализа проводился сбор данных как электронных историй болезни базы НМИЦ эндокринологии в системах MEDIALOG для 2014–2015 гг. и qMS для 2016–2020 гг., так и бумажных версий. Были

проанализированы электронные и бумажные медицинские карты 242 пациентов с ПГПТ, из них 213 женщины и 29 мужчин в возрасте от 13 до 80 лет. Пациенты были разделены на группы по результатам морфологического заключения: 50 пациентов с карциномой (группа 1), 30 — с атипичической аденомой (группа 2), 162 — с аденомой ОЩЖ (группа 3). Возраст в группе карцином — от 13 до 78 лет, в группе атипичических аденом — от 18 до 75 лет, в группе аденом — от 15 до 80 лет.

Основные результаты исследования

1. Сравнительная характеристика групп пациентов с карциномами, атипичическими аденомами и аденомами ОЩЖ. Результаты сравнительной характеристики пациентов в группах представлена в табл. 1.

С учетом поправки Бонферрони $p_0 = 0,0063$ для количественных параметров и $p_0 = 0,0045$ для качественных выявлены статистически значимые различия по уровню Ca^{++} , иПТГ, скорректированного кальция, щелочной фосфатазы, наибольшему размеру и объему образования по УЗИ, частоте снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и низкоэнергетических переломов в анамнезе. Эти показатели были проанализированы при попарном сравнении групп. Выявлены статистически значимые различия по всем изучаемым параметрам между группами карцином и аденом ОЩЖ ($p < 0,001$; U -тест; χ^2 ; $p_0 = 0,017$). Также выявлены различия по всем анализируемым параметрам, за исключением частоты низкоэнергетических

Таблица 1. Сравнение демографических, клинических, лабораторных и инструментальных параметров пациентов с карциномой, атипичической аденомой и аденомой ОЩЖ

Показатель	Значение, Ме (Q1; Q3)			P
	Карцинома (n = 50)	Атипичическая аденома (n = 30)	Аденома (n = 162)	
Возраст на момент постановки диагноза, лет	50,5 (38; 60)	55,5 (46; 63)	57 (50; 64)	0,049*
Пол	М — 11/50 (22%). Ж — 39/50 (78%)	М — 5/30 (17%). Ж — 25/30 (83%)	М — 13/162 (8%). Ж — 149/162 (92%)	0,020**
Соотношение М/Ж	1:3,5	1:5	1:11,5	
Ca^{++} , ммоль/л	1,59 (1,5; 1,76)	1,7 (1,46; 1,87)	1,31 (1,26; 1,42)	<0,001*
иПТГ, пг/мл	1083 (462; 1764)	755 (341,7; 1450)	169,7 (117,2; 290,9)	<0,001*
Скорректированный кальций, ммоль/л	3,36 (2,98; 3,74)	3,26 (3; 3,5)	2,75 (2,63; 2,94)	<0,001*
Фосфор, ммоль/л	0,75 (0,68; 0,94)	0,77 (0,7; 0,87)	0,83 (0,74; 0,92)	0,081*
Щелочная фосфатаза, ед/л	245,4 (118,5; 649)	364 (220; 428)	97 (80; 129)	<0,001*
СКФ менее 90, мл/мин/1,73 м ²	32/47 (68%)	19/28 (68%)	86/149 (58%)	0,329**
СКФ менее 60, мл/мин/1,73 м ²	17/47 (36%)	11/28 (39%)	17/149 (11%)	<0,001**
Наибольший размер образования ОЩЖ, мм	32,5 (25; 37)	28,5 (21,5; 39,5)	17 (13; 25)	<0,001*
Объем образования ОЩЖ, см ³	6,57 (2,95; 11,68)	3,93 (1,83; 11,1)	0,7 (0,32; 1,74)	<0,001*
МКБ	30/50 (60%)	19/29 (66%)	87/162 (54%)	0,423**
Низкоэнергетические переломы	16/50 (32%)	6/28 (21%)	89/145 (8%)	<0,001**
Снижение МПК до уровня остеопороза	33/50 (66%)	20/30 (67%)	89/162 (55%)	0,243**
Переломы, снижение МПК до уровня остеопороза	33/50 (66%)	21/30 (70%)	90/162 (56%)	0,193**
Костно-висцеральные поражения	44/50 (88%)	28/30 (93%)	139/162 (86%)	0,516**
Сочетание с папиллярным раком ЩЖ	3/50 (6%)	4/30 (13%)	3/162 (2%)	0,012**
Гиперкальциемический криз в анамнезе	3/47 (6%)	1/26 (4%)	—	0,936***

Примечание. * — критерий Краскела–Уоллиса; ** — χ^2 ; *** — χ^2 с поправкой Йетса. Полужирным выделены значения p признаков, имеющих статистически значимые различия с учетом поправки Бонферрони.

Таблица 2. УЗИ-характеристика карцином, атипических аденом и аденом ОЩЖ

УЗИ-признак		Карцинома	Атипические аденомы	Аденома	<i>p</i> , χ^2
Эхогенность	Гипоэхогенное	29/30 (96%)	21/22 (95%)	145/145 (100%)	0,056
	Изоэхогенное	1/30 (4%)	1/22 (5%)	—	
Структура	Однородная	38/50 (76%)	22/30 (73%)	148/162 (91%)	0,004
	Неоднородная	12/50 (24%)	8/30 (27%)	14/162 (9%)	
Контур	Ровный	15/23 (65%)	15/15 (100%)	50/52 (96%)	<0,001
	Неровный	8/23 (35%)	—	2/52 (4%)	
Кальцинаты	Есть	4/19 (21%)	1/11 (9%)	—	0,100
	Нет	15/19 (79%)	10/11 (91%)	19/19 (100%)	

Примечание. Полужирным выделены *p* признаков, имеющих статистические значимые различия с учетом поправки Бонферрони.

переломов между группами атипических аденом и аденом ОЩЖ ($p < 0,001$; *U*-тест; χ^2). Различий между группами карцином и атипическими аденомами не установлено (online приложение, табл. 1).

При анализе локализаций объемных образований ОЩЖ статистически значимые различия частот поражения при карциноме, атипической аденоме и аденоме ($p > 0,05$; χ^2) не получены (online приложение, табл. 2).

Результаты анализа УЗИ характеристик образований ОЩЖ в группах представлены в табл. 2. С учетом поправки Бонферрони $p_0 = 0,013$ статистически значимые различия выявлены в частотах изменения контура и структуры образований. При попарном сравнении с учетом поправки Бонферрони $p_0 = 0,017$ статистически значимые различия выявлены в частотах изменения структуры и контура образований ОЩЖ между группами карцином и аденом ($p = 0,004$; χ^2 ; $p = 0,001$; χ^2 с поправкой Йетса), а также в частотах изменения структуры образований ОЩЖ между группами атипических аденом и аденом ($p = 0,011$; χ^2 с поправкой Йетса) (online приложение, табл. 3).

Селективная паратиреоидэктомия проведена в 26/50 (52%) случаях карцином, расширенный объем хирургического лечения *en bloc* — 24/50 (48%). В группе атипических аденом селективная паратиреоидэктомия проведена 24/30 (80%) пациентам, резекция в объеме *en bloc* — 6/30 (20%). Селективная паратиреоидэктомия среди аденом — 160/162 (99%), *en bloc* — 2/162 (1%), лимфодиссекция в группе карцином — 8/50 (16%).

2. Одномерные модели с использованием отрезных точек лабораторных и инструментальных показателей для предоперационной дифференциальной диагностики карцином и аденом ОЩЖ. В качестве предоперационных предикторов дифференциальной диагностики образований ОЩЖ были выбраны параметры, при одномерном анализе которых выявлены статистически значимые различия между группами карцином и аденом ОЩЖ: иПТГ, Ca^{++} , скорректированный кальций, щелочная фосфатаза, наибольший размер и объем образования по данным УЗИ.

По данным ROC-анализа с помощью критерия Юдена получены отрезные точки:

- иПТГ — 443,55 пг/мл (ДЧ = 77% (95%-й ДИ 65–86%); ДС = 87% (95%-й ДИ 84–90%); ПЦПР = 64% (95%-й ДИ 54–72%); ПЦОР = 93% (95%-й ДИ 89–96%));
- Ca^{++} — 1,495 ммоль/л (ДЧ = 76% (95%-й ДИ 62–86%); ДС = 88% (95%-й ДИ 85–91%); ПЦПР = 62% (95%-й ДИ 51–71%); ПЦОР = 93% (95%-й ДИ 90–96%));
- скорректированный кальций — 3,235 ммоль/л (ДЧ = 61% (95%-й ДИ 49–71%); ДС = 93% (95%-й

ДИ 89–95%); ПЦПР = 70% (95%-й ДИ 56–81%); ПЦОР = 89% (95%-й ДИ 86–92%));

- щелочная фосфатаза — 176 ед/л (ДЧ = 68% (95%-й ДИ 50–82%); ДС = 87% (95%-й ДИ 83–90%); ПЦПР = 51% (95%-й ДИ 38–62%); ПЦОР = 93% (95%-й ДИ 89–96%));
- наибольший размер образования по УЗИ — 22,5 мм (ДЧ = 85% (95%-й ДИ 71–93%); ДС = 70% (95%-й ДИ 67–73%); ПЦПР = 42% (95%-й ДИ 35–46%); ПЦОР = 95% (95%-й ДИ 90–98%));
- объем образования по УЗИ — 2,594 см³ (ДЧ = 83% (95%-й ДИ 71–91%); ДС = 83% (95%-й ДИ 80–86%); ПЦПР = 59% (95%-й ДИ 50–65%); ПЦОР = 98% (95%-й ДИ 94–99%)).

ROC-кривые иПТГ, Ca^{++} , скорректированного кальция, щелочной фосфатазы, размера и объема образования по УЗИ представлены на рис. 2.

3. Оценка морфологических характеристик опухолей.

Морфологические характеристики различных новообразований ОЩЖ представлены в табл. 3 (рис. 3–5).

С учетом поправки Бонферрони $p_0 = 0,0056$ были выявлены различия по частоте ядерной атипии. При попарном сравнении частота ядерной атипии выше в группе карцином ($p < 0,001$; χ^2) и атипических аденом ($p < 0,001$; χ^2), чем в группе аденом ОЩЖ.

4. Сравнительная характеристика групп пациентов с карциномами с рецидивом и без рецидива.

Результаты сравнительного анализа групп пациентов с карциномой с рецидивом и без представлены в табл. 4. Установлена тенденция к статистически значимым различиям по предоперационному уровню иПТГ ($p = 0,023$) и по частоте патологических митозов ($p = 0,007$) между подгруппами карцином ОЩЖ с рецидивом и без. С учетом поправки Бонферрони $p_0 = 0,0083$ для количественных параметров и $p_0 = 0,0028$ для качественных статистически значимые различия между группами не выявлены.

Дополнительные результаты исследования

Ремиссия ПГПТ после первичного хирургического лечения среди карцином ОЩЖ достигнута в 44/50 (88%), в группе атипических аденом — 29/30 (97%), в группе аденом ОЩЖ — 162/162 (100%). Рецидивы среди карцином развились в 17/50 (34%), в группе атипических аденом — 1/30 (3%). Медиана времени до рецидива в группе карцином составила 27 (10; 40,5) мес. Время до рецидива в группе атипических аденом — 99 мес.

Первый метастаз рака ОЩЖ чаще поражал регионарные лимфатические узлы — 12/16 (75%), ребе кости — 2/16 (12,5%) и легкие — 1/16 (6,3%).

Таблица 3. Морфологические характеристики новообразований ОЩЖ

Характеристика		Карциномы (n = 50)	Атипичические аденомы (n = 30)	Аденомы (n = 162)	p
Преимущественный клеточный тип	Главные	40/45 (89%)	27/30 (90%)	130/151 (86%)	0,736**
	Онкоцитарные (оксифильные)	3/45 (7%)	3/30 (10%)	10/151 (7%)	
	Транзиторные	0 (0%)	0 (0%)	3/151 (2%)	
	Водянисто-светлые	2/45 (4%)	0 (0%)	8/151 (5%)	
	Вакуолизированные	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Митотическая активность	Количество митозов на 50 РПЗ	2 (0; 6)	2 (0; 3,5)	—	0,708*
	Качественная	Повышена (более 5 митозов на 50 РПЗ), 14/41 (34%)	Повышена (более 5 митозов на 50 РПЗ), 3/23 (13%)	—	0,067**
Патологические митозы		7/50 (14%)	4/30 (13%)	—	0,801***
Ядерная атипия		19/44 (43%)	8/25 (32%)	1/161 (0,6%)	<0,001**
Широкие фиброзные тяжи		36/44 (82%)	22/29 (78%)	—	0,538**
Кисты		4/44 (9%)	1/27 (4%)	13/162 (8%)	0,688**
Некрозы		10/43 (23%)	4/28 (14%)	0	0,353**
Края резекции	R1	0	0	—	0,175**
	R0	31/50 (62%)	23/30 (77%)	—	
	Rx	19/50 (38%)	7/30 (23%)	—	

Примечание. * — U-тест; ** — χ^2 ; *** — χ^2 с поправкой Йетса; «тире» — нет данных. Полужирным выделены p признаков, имеющих статистические значимые различия с учетом поправки Бонферрони.

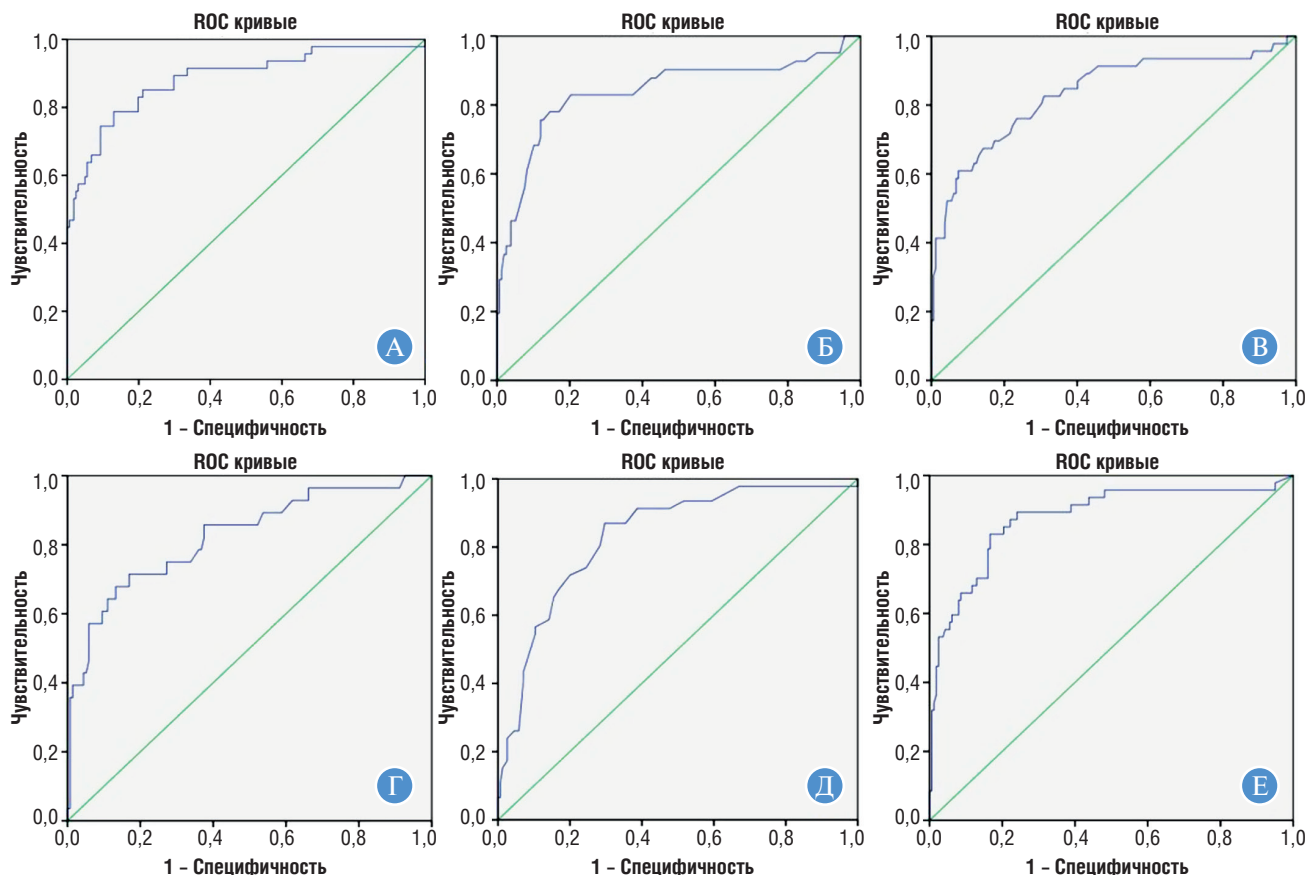


Рис. 2. ROC-анализ лабораторных и инструментальных предикторов дифференциальной диагностики образований ОЩЖ: А — ROC-анализ иПТГ, AUC = 0,884 (95%-й ДИ 0,821–0,948); Б — ROC-анализ Ca⁺⁺, AUC = 0,840 (95%-й ДИ 0,756–0,924); В — ROC-анализ скорректированного кальция, AUC = 0,835 (95%-й ДИ 0,759–0,910); Г — ROC-анализ щелочной фосфатазы, AUC = 0,835 (95%-й ДИ 0,759–0,910); Д — ROC-анализ наибольшего размера образования по УЗИ, AUC = 0,832 (95%-й ДИ 0,766–0,899); Е — ROC-анализ объема образования по УЗИ, AUC = 0,877 (95%-й ДИ 0,812–0,941)

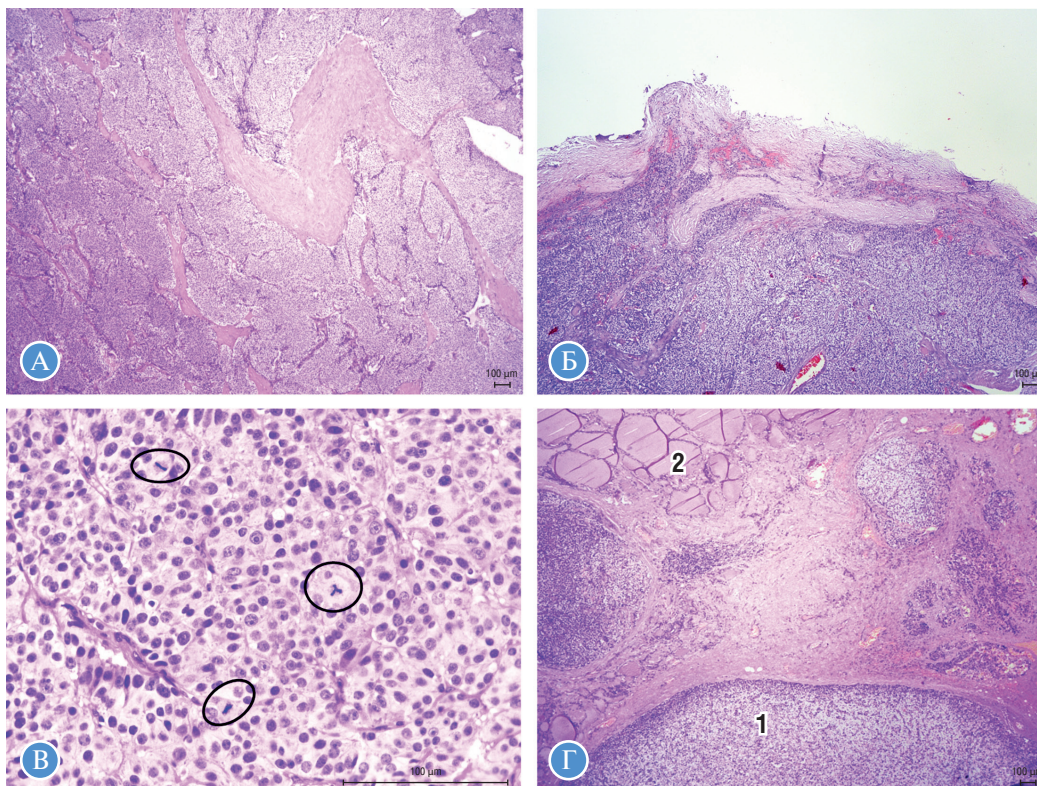


Рис. 3. Рак ОЩЖ: А — широкие фиброзные тяжи; Б — инвазия капсулы опухоли; В — повышенная митотическая активность карциномы ОЩЖ (3 митоза в 1 РПЗ); Г — прорастание рака ОЩЖ (1) в ткань щитовидной железы (2)

Локализация метастазов рака ОЩЖ за все время наблюдения была следующая: регионарные лимфатические узлы — 13/28 (46%); кости — 4/28 (14%); легкие — 6 (21%); печень — 2 (7%); головной мозг — 1 (4%); средостение — 1 (4%); другие органы и ткани — 1 (4%).

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты нашего исследования позволяют на предоперационном этапе определить группу лиц с повышенным риском наличия рака ОЩЖ. К этой группе следует относить пациентов с иПТГ > 443,55 нг/мл, Ca^{++} > 1,5 ммоль/л; скорректированным кальцием > 3,2 ммоль/л, щелочной фосфатазой > 176 ед/л, размером образования > 22,5 мм и объемом образования > 2,6 см³ по данным УЗИ.

Предоперационная дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ

Данная работа представляет собой первое крупное исследование в России, посвященное анализу пациентов с карциномами и атипическими аденомами ОЩЖ. Все случаи были повторно пересмотрены опытными морфологами, специализирующимися на патологии эндокринных органов. Все полученные результаты дополнительно прошли статистическую поправку на множественные сравнения. Таким образом, мы повысили уровень и качество исследования по сравнению с нашей предыдущей работой [20]. Основная цель исследования — определить предоперационные параметры повышенного риска наличия у пациента карциномы ОЩЖ, и выделить критерии риска развития рецидива.

По нашим данным, медиана возраста на момент постановки диагноза в группе карцином меньше, чем в группе аденом (50,5 (38; 60) vs 57 (50; 64) лет), что со-

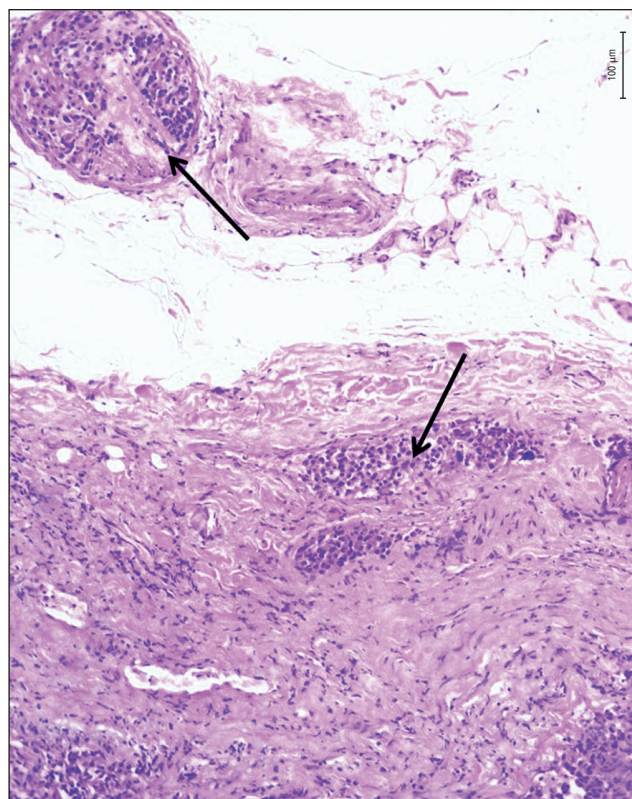


Рис. 4. Инвазия сосудов капсулы и окружающих мягких тканей

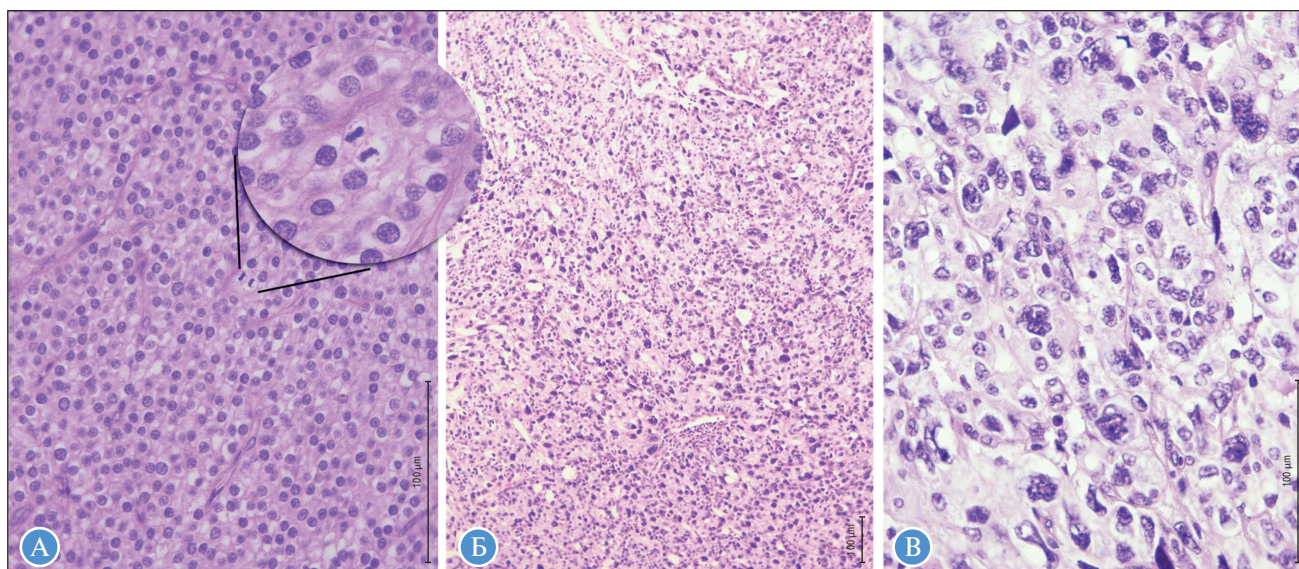


Рис. 5. Карциномы ОЩЖ из главных клеток с разной выраженностью ядерной атипии: А — карцинома LG, с митозом в центре, округлые, относительно мономорфные ядра со слабым и умеренным ядерным плеоморфизмом, нечеткие ядрышки, особенности хроматина такие же, как у аденом ОЩЖ; Б — карцинома HG, выраженный клеточный и ядерный плеоморфизм и атипия; В — клетки с крупными ядрами, неровной ядерной мембраной, четкими ядрышками (тот же препарат, что и на рис. Б, большее увеличение).

Таблица 4. Характеристики групп пациентов с карциномой с рецидивом и без

Показатель		С рецидивом (n = 17)	Без рецидива (n = 33)	p
Возраст на момент постановки диагноза, лет		47 (31; 60)	53 (40; 60)	0,612*
Пол		М — 2 (12%). Ж — 15 (88%)	М — 9 (27%). Ж — 24 (73%)	0,265***
Ca ⁺⁺ , ммоль/л		1,76 (1,51; 1,81)	1,58 (1,48; 1,68)	0,226*
иПТГ, пг/мл		1640 (600; 2440)	1019 (298; 1571)	0,023*
Щелочная фосфатаза, ед/л		422 (241; 1053)	198 (110; 635)	0,189*
Гиперкальциемический криз		Есть — 2/16 (13%). Нет — 14/16 (87%)	Есть — 1/31 (3%). Нет — 30/31 (97%)	0,547***
Осложнения со стороны почек (ХБП, МКБ)		Есть — 14/17 (82%). Нет — 3/17 (18%)	Есть — 27/33 (82%). Нет — 6/33 (18%)	0,732***
Осложнения со стороны костей (остеопороз, переломы)		Есть — 14/17 (82%). Нет — 3/17 (18%)	Есть — 19/33 (58%). Нет — 14/33 (42%)	0,080**
Наибольший размер новообразований, мм		35 (31; 40)	30 (24; 38)	0,143*
Объем первой операции		<i>En bloc</i> — 9 (53%). Селективная паратиреоидэктомия — 8 (47%)	<i>En bloc</i> — 16 (48%). Селективная паратиреоидэктомия — 17 (52%)	0,765**
Инвазия	Капсулярная	12/14 (70%)	24/31 (77%)	0,809***
	Сосудистая	11/13 (84%)	22/31 (71%)	0,567***
	Периневральная	2/12 (17%)	2/31 (6%)	0,653***
	В окружающую жировую ткань (T1)	11/13 (84%)	22/31 (71%)	0,567***
	В ЩЖ (T2)	5/12 (42%)	6/31 (19%)	0,265***
	В пищевод (T3)	3/13 (23%)	0	-
Лимфатический статус	В крупные кровеносные сосуды (T4)	1/12 (8%)	0	-
	N0	4/17 (23%)	7/33 (21%)	0,122**
	N1	2/17 (12%)	0	
Nx	11/17 (65%)	26/33 (79%)		
Метастазы	M0	10/17 (59%)	33/33 (100%)	-
	M1	7/17(41%),	0	

Таблица 4. Окончание

Преимущественный тип клеток	Главные	13/14 (93%)	27/31 (87%)	0,422**
	Оксифильные	0	3/31 (10%)	
	Водянисто-светлые	1/14 (7%)	1/31 (3%)	
Митотическая активность	Количество митозов на 50 РПЗ	6 (0,5; 6)	0 (0; 3)	0,068*
	Качественная	Повышена (более 5 митозов на 50 РПЗ) 7/12 (58%)	Повышена (более 5 митозов на 50 РПЗ) 7/29 (24%)	0,082***
Патологический митоз		6/17 (35%)	1/33 (3%)	0,007***
Ядерная атипия		5/13 (38%)	14/31 (45%)	0,682**
Широкие фиброзные тяжи		12/13 (92%)	24/31 (77%)	0,459***
Кисты		0	4/31 (13%)	-
Некрозы		5/12 (42%)	5/31 (16%)	0,169***
Grade по AJCC	LG	9/14 (64%)	26/30 (87%)	0,189***
	HG	5/14 (36%)	4/30 (13%)	

Примечание. * — U-тест; ** — χ^2 ; *** χ^2 с поправкой Йетса.

гласуется с другими исследованиями [21]. По результатам отдельных работ рак ОЩЖ чаще встречается у мужчин, в то время как у женщин ПГПТ значительно чаще обусловлен доброкачественными новообразованиями ОЩЖ [3, 4, 5, 22]. В нашем исследовании соотношение мужчин и женщин в группе карцином значительно меньше по сравнению с группой аденом (1:3,5 vs 1:11,5). Таким образом, у женщин аденома развивалась в 3 раза чаще, чем рак ОЩЖ ($p = 0,006$; χ^2). Причина такой разницы в распределении по полу не ясна.

По результатам дооперационного лабораторно-инструментального обследования уровни скорректированного кальция, Ca^{++} , иПТГ, щелочной фосфатазы, наибольший размер и объем новообразования ОЩЖ статистически значимо различались между карциномами и аденомами, а также между атипическими аденомами и аденомами ($p < 0,001$). Полученные результаты сопоставимы с другими исследованиями [21]. Различия между группами карцином и атипических аденом по этим показателям не установлены.

Согласно зарубежным исследованиям, пациентов с верифицированным диагнозом ПГПТ рекомендуют отнести в группу повышенного риска злокачественного поражения ОЩЖ при наличии следующих признаков: при комбинации гиперкальциемии более 3 ммоль/л и размера образования ОЩЖ более 3 см (правило трех — «The $> 3 + > 3$ rule») [23]; повышении уровня Ca^{++} в крови более 1,7 ммоль/л [22]; наличии симптомов «масс-эффекта» в отсутствие других объемных образований и операций в области шеи в анамнезе [24, 25]. «Масс-эффект» может проявляться ощущением инородного тела в области шеи, осиплостью голоса и дисфагией, что обычно не беспокоит пациентов с доброкачественным новообразованием ОЩЖ. Чувство кома в горле встречается примерно у 40% пациентов с карциномой ОЩЖ, что может быть ошибочно расценено как объемное образование щитовидной железы или тимуса.

В нашей предыдущей работе с включением 19 пациентов с карциномой ОЩЖ определены следующие критерии повышенного риска злокачественного поражения: $Ca^{++} > 1,60$ ммоль/л; иПТГ > 600 пг/мл; объем образования > 6 см³ по данным УЗИ [20]. В настоящем исследовании с расширенной когортой больных по данным ROC-анализа определены другие отрезные точки со средней диагностической точностью: иПТГ —

443,55 пг/мл; Ca^{++} — 1,495 ммоль/л; скорректированный кальций — 3,235 ммоль/л; щелочная фосфатаза — 176 ед/л; наибольший размер образования — 22,5 мм и объем по УЗИ — 2,594 см³, при превышении значений которых увеличивался риск наличия рака ОЩЖ. Схожие данные для дифференциальной диагностики получены в исследовании R. Liu и соавт.: иПТГ — 509 пг/мл (AUC = 0,836; 95%-й ДИ 0,740–0,931); щелочная фосфатаза — 152 ед/л (AUC = 0,907; 95%-й ДИ 0,846–0,967) и наибольший размер новообразования — 2,05 см (AUC = 0,690, 95%-й ДИ 0,579–0,800) [26]. Между ними статистически значимых различий нет (ДИ пересекаются).

Считается, что для рака ОЩЖ характерно более тяжелое течение с яркой клинической картиной и наличием осложнений со стороны почек (нефролитиаз, нарушение функции почек) и костей (снижение МПК, фиброзно-кистозный остеит) [21]. Согласно нашим данным, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² наблюдалось чаще у пациентов с раком ОЩЖ и атипическими аденомами, чем у больных с аденомами ($p < 0,001$). Частота низкоэнергетических переломов была выше в группе карцином по сравнению с группой аденом ($p < 0,001$). Различия в частоте развития гиперкальциемического криза, снижения МПК до уровня остеопороза, МКБ в группах не установлены ($p > 0,05$). При этом не стоит забывать о бессимптомных случаях карцином (около 5% от всех случаев рака ОЩЖ), при которых клиническая картина может быть ограничена лишь механическим воздействием на окружающие ткани, вызывая тем самым «масс-эффект» [27].

УЗИ играет важную роль в предоперационной топической диагностике измененных ОЩЖ, однако специфические УЗ-критерии злокачественного поражения ОЩЖ пока не определены [28]. M. Nam и соавт. к подозрительным параметрам в отношении рака ОЩЖ отнесли неоднородную структуру ($p = 0,0002$), неправильную форму ($p < 0,0001$), размер более 3 см ($p = 0,0133$), наличие кальцинатов ($p = 0,014$), неровные края ($p < 0,001$), инвазивный рост ($p = 0,0004$) [29]. В одном из исследований соотношение между глубиной и шириной образования (depth and width, D/W) более единицы коррелировало с вероятностью злокачественного новообразования [30]. Согласно результатам нашего исследования, неровный контур и неоднородная структура более харак-

терны для карциномы ОЩЖ, чем для аденомы ($p = 0,004$ и $p < 0,001$ соответственно).

Ведутся разработки по созданию предиктивных моделей, включающих комплекс параметров, в результате анализа которых будет получен предполагаемый диагноз с высокой точностью. Так, R. Liu и соавт. были разработаны две логистические регрессионные модели прогноза рака ОЩЖ [26]. Первая модель включает уровень иПТГ, отношение диаметров новообразования и признаки прорастания опухоли в окружающие ткани по УЗИ (AUC = 0,96), вторая — неровный контур, отношение диаметров образования и признаки инвазивного роста по УЗИ (AUC = 0,94). Однако в работе не представлены операционные характеристики, что не позволяет оценить точность полученных результатов.

Несмотря на представленные данные, на сегодняшний день отсутствуют высокоспецифичные критерии предоперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ, и в большинстве случаев все бремя ответственности по-прежнему ложится на хирурга, который интраоперационно определяет риск рака ОЩЖ и соответственно объем хирургического вмешательства. При этом зачастую опыт хирурга в отношении рака ОЩЖ может ограничиваться несколькими случаями за всю практику, в связи с чем пациентов с подозрением на рак ОЩЖ необходимо направлять в узкопрофильные учреждения к специалистам экспертного уровня.

Результаты морфологического исследования

Распределение по клеточному составу новообразований в нашем исследовании соответствует международным данным, указывающим на преобладание карцином из главных клеток, редкие смешанные и оксифильно-клеточные варианты с единичными случаями светлоклеточных карцином [22, 25]. Подобное ранжирование характерно и для аденом ОЩЖ [31]. Различий в клеточном составе между группами не установлено ($p = 0,736$), что также объясняет невозможность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей с помощью цитологического исследования тонкоигольной аспирационной биопсии.

Широкие фиброзные тяжи — один из подозрительных в отношении карциномы признаков, однако важно помнить, что они также могут встречаться у пациентов с МЭН1 и МЭН4, при вторичном гиперпаратиреозе, в крупных и «старых» аденомах с дегенеративными изменениями [3, 18, 19]. В нашей работе этот морфологический критерий был выявлен в 82% карцином, что согласуется с данными литературы [22, 25] (см. рис. 3). Они также присутствовали и в атипических аденомах (78%) без значимой разницы с группой карцином ($p = 0,538$).

Доля карцином, демонстрирующих ядерную атипию в нашем исследовании, составила 43%, что соответствует литературным источникам [20, 25]. Следует отметить, что очаговая ядерная атипия, может встречаться в аденомах в рамках так называемой эндокринной атипии. По нашим данным частота ядерной атипии статистически значимо больше в карциномах и атипических аденомах по сравнению с группой доброкачественных аденом ($p < 0,001$ с учетом поправки Бонферони).

Митотическая активность в раках ОЩЖ варьирует в широком диапазоне [25]. В нашем исследовании статистически значимой разницы как по количественным, так и по качественным характеристикам митотической активности между группами не получено ($p = 0,068$

и $p = 0,082$ соответственно) (см. рис. 3). Важно учитывать, что методика подсчета митозов имеет свои ограничения, включая, но не ограничиваясь опытом патолога и качеством гистологических препаратов. Также следует иметь в виду, что редкие фигуры митозов могут встречаться и при третичном гиперпаратиреозе, синдромах МЭН и в некоторых аденомах ОЩЖ [16, 33–35]. Несмотря на то что атипические (патологические) митозы и участки некроза часто могут указывать на злокачественное новообразование [32, 34], в атипических аденомах эти признаки также могут встречаться [36, 37, 38]. По нашим данным статистически значимые различия между группами по этим признакам не выявлены ($p = 0,801$ и $p = 0,353$).

Таким образом, из всех анализируемых морфологических характеристик только частота ядерной атипии значимо различалась в группах (см. табл. 3).

Обсуждение прогноза постоперационного течения болезни

Рецидив рака ОЩЖ возник в 34% случаев, что соответствует зарубежным исследованиям, согласно которым он развивается в от 23 до 51% случаев [21]. Медиана времени до рецидива в группе карцином составила 27 (10; 40,5) мес. В соответствии с зарубежными данными медиана колеблется в диапазоне от 2 до 8,4 года. Однако описаны и более поздние рецидивы (спустя 23 года после первичного хирургического лечения) [1, 22, 39, 40]. По нашим результатам наиболее часто метастазы поражают регионарные лимфатические узлы (46%) и легкие (21%), реже — кости (14%) и печень (7%), единичный случай — поражение головного мозга (4%). Наши данные совпадают с результатами зарубежных коллег [21].

На сегодняшний день нет единого мнения о прогностических факторах, влияющих на исход болезни пациентов с раком ОЩЖ. В нашем исследовании пол, возраст, уровень кальция и размер образования не коррелировали с развитием рецидива рака ОЩЖ ($p > 0,05$), в отличие от других исследований [3, 12, 41]. Обнаружена тенденция к различиям по предоперационному уровню иПТГ ($p = 0,023$), однако с учетом поправки на множественные сравнения различия перестали быть значимыми.

48% пациентам с карциномой ОЩЖ проведено радикальное хирургическое лечение, несмотря на то что большая часть больных наблюдалась в учреждении с наибольшим опытом хирургических вмешательств на ОЩЖ в России. Считается, что радикальное хирургическое лечение снижает риск рецидивов и влияет на выживаемость. Ряд работ показал, что ограниченное иссечение ОЩЖ имеет худший прогноз по сравнению с расширенной резекцией [3, 5, 6]. При этом другие аналогичные исследования связь между объемом резекции и улучшением выживаемости не установили [12, 39]. Одним из объяснений противоречий может служить определенная гипердиагностика в отношении агрессивных случаев ПГПТ, обусловленных доброкачественной аденомой, которые могли оперироваться более радикально [42]. Также необходимо учитывать лимитированные возможности регистров в отношении адекватной оценки резекции опухоли ОЩЖ, которые вносят определенные ограничения в исследования [4, 11, 41]. Рекомендаций по объему операции атипических аденом в настоящее время нет, по нашим данным, 20% больных подверглись резекции *en bloc*.

В нашем исследовании мы разделили карциномы по степени выраженности ядерной атипии на LG и HG,

по примеру градации, предложенной Американским объединенным комитетом по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) в 2017 г. [19], однако не рекомендованной к широкому клиническому применению. Большинство карцином было отнесено к LG (79,5%), что согласуется с данными S.A. Hundahl и соавт., в работе которых 80,4% карцином были высокодифференцированы [1] (см. рис. 5).

Сообщается, что сосудистая инвазия [3, 43], ядерная атипия и высокая митотическая активность [5] ассоциированы с агрессивным течением ППТ и повышенным риском развития рецидива рака ОЩЖ. В нашей работе статистически значимой разницы между группами карцином с рецидивом и без по наличию сосудистой инвазии ($p = 0,567$), ядерной атипии ($p = 0,682$) и степени ее выраженности (LG или HG, $p = 0,189$) выявлено не было (см. рис. 3, 4).

Обнаружена тенденция к различиям по частоте патологических митозов у пациентов с рецидивом рака (35%) по сравнению с больными в ремиссии (3%) ($p = 0,007$). Однако с учетом поправки на множественные сравнения различия потеряли статистическую значимость.

Таким образом, учитывая отсутствие высокоспецифичных предоперационных критериев дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований ОЩЖ, единой системы стадирования рака и противоречивые данные о прогностических факторах заболевания, очевидна потребность в крупных международных исследованиях с накоплением и анализом информации на большей когорте пациентов с целью совершенствования качества медицинской помощи. Ввиду редкости заболевания прогностические факторы рака ОЩЖ не определены, и в настоящее время в большинстве случаев мы ориентируемся на результаты работы отдельных учреждений. Поскольку для подтверждения диагноза «рак ОЩЖ» морфологическое исследование необходимо и является основополагающим для определения прогноза заболевания, несомненно, важным становится формирование единой номенклатуры для систематизации данных по этому редкому заболеванию. Недавно созданная платформа Международного сотрудничества по регистрации онкологических заболеваний (International Collaboration on Cancer Reporting, ICCR) призвана унифицировать классификацию злокачественных новообразований, включая рак и атипические аденомы ОЩЖ, во всем мире [44]. Эта инициатива по универсальному коллаборативному сбору данных позволит объединить и валидизировать информацию по редким заболеваниям для лучшего понимания и прогнозирования отдаленных клинических исходов.

Ограничения исследования

Гистологические препараты контрольной группы аденом не пересматривались вторым независимым морфологом, точное значение митотической активности не определялось.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать заключение, что для пациентов с карциномами и атипическими аденомами характерны более агрессивное течение ППТ с более высокими уровнями Ca^{++} , скорректированного кальция, и ПТГ, щелочной фосфатазы, большим диа-

метром и объемом образования ОЩЖ, а также более частые переломы по сравнению с группой доброкачественных аденом. К группе повышенного риска наличия рака ОЩЖ на предоперационном этапе следует относить лиц с иПТГ > 443,55 пг/мл, Ca^{++} > 1,5 ммоль/л, скорректированным кальцием > 3,2 ммоль/л, щелочной фосфатазой > 176 ед/л, наибольшим размером новообразования > 22,5 мм и объемом > 2,6 см³ по данным УЗИ. Между карциномами и атипическими аденомами по этим параметрам различий не установлено, что свидетельствует о необходимости повышенной настороженности к пациентам группы атипических аденом. По нашим данным установлена тенденция к различиям по частоте патологических митозов у пациентов с рецидивом рака ОЩЖ, что требует дальнейшего исследования этого фактора неблагоприятного прогноза в отношении рецидива.

Результаты нашего исследования позволяют определить группу пациентов, подозрительных в отношении злокачественного новообразования ОЩЖ, что будет способствовать своевременному направлению больного в специализированные центры с большим опытом ведения данной патологии и тем самым улучшит прогноз. В целом в отношении прогностических факторов рака ОЩЖ много противоречивых данных с отсутствием единой системы стратификации рисков, которая могла бы помочь врачам прогнозировать течение заболевания, предсказывать прогрессирование и рецидивирование рака ОЩЖ, определять и планировать послеоперационное ведение больных.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовой поддержке (финансовом обеспечении) Министерства Здравоохранения РФ в рамках выполнения государственных заданий АААА-А18-118051590060-2 и АААА-А18-118051590057-2.

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

Участие авторов. Ю.А. Крупинова — создание концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста статьи; И.А. Воронкова — просмотр гистологических препаратов и подготовка микрофотографий, редактирование текста статьи; А.Р. Айнетинова — статистическая обработка данных; А.Ю. Абросимов — просмотр гистологических препаратов, редактирование текста статьи; И.В. Крюкова, С.В. Лукьянов — сбор и обработка материала, редактирование текста; Ю.С. Веретенникова — сбор и обработка материала; Л.Х. Тевосян — сбор и обработка материала; Г.А. Мельниченко — редактирование текста статьи; Н.Г. Мокрышева — создание концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи. Все авторы утвердили окончательный вариант статьи и ответственны за целостность всех частей публикации.

Выражение признательности. Авторы выражают особую благодарность Сергею Анатольевичу Лукьянову, к.м.н., ассистенту кафедры общей и детской хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета, и Сергею Владимировичу Сергийко, д.м.н., заведующему кафедрой общей и детской хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета за участие в наборе пациентов.

ПРИЛОЖЕНИЕ [SUPPLEMENT]

Приложение доступно на сайте журнала по URL: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1458>

**Приложение**

Таблица 1. Попарное сравнение, клинических, лабораторных и инструментальных параметров между пациентами с карциномой, АА и аденомой ОЩЖ

Таблица 2. Локализация образований ОЩЖ при карциноме, АА и аденоме

Таблица 3. Попарное сравнение частот изменения структуры образований ОЩЖ

URL: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/downloadSuppFile/1458/1967>

ЛИТЕРАТУРА

- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985–1995: A national cancer data base report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1999;86(3):538–544. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990801\)86:3<538::aid-cncr25>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990801)86:3<538::aid-cncr25>3.0.co;2-k)
- Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007;109(9):1736–1741. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22599>
- Talat N, Schulte K-M. Clinical Presentation, Staging and Long-Term Evolution of Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2156–2174. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1003-6>
- Sadler C, Gow KW, Beierle EA, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery*. 2014;156(6):1622–1629. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.069>
- Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgery*. 2014;156(5):1132–1144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.05.014>
- Xue S, Chen H, Lv C, et al. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 Parathyroid Carcinoma Patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(1):29–36. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13055>
- van der Zwan JM, Mallone S, van Dijk B, et al. Carcinoma of endocrine organs: results of the RAREC-ARE project. *Eur J Cancer*. 2012;48(13):1923–1931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.029>
- James BC, Aschebrook-Kilfoy B, Cipriani N, et al. The incidence and survival of rare cancers of the thyroid, parathyroid, adrenal, and pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):424–433. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4901-9>
- Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, et al. Parathyroid carcinoma: An update on treatment outcomes and prognostic factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3990–3995. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4672-3>
- Schulte KM, Talat N, Galata G, et al. Oncologic resection achieving r0 margins improves disease-free survival in parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):1891–1897. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3530-z>
- Hsu K-T, Sippel RS, Chen H, Schneider DF, et al. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014;156(6):1336–1341; discussion 1341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.005>
- Silva-Figueroa AM, Hess KR, Williams MD, et al. Prognostic scoring system to risk stratify parathyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2017;5;S1072-7515(17)30179-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.01.060>
- Brown S, O'Neill C, Suliburk J, et al. Parathyroid carcinoma: Increasing incidence and changing presentation. *ANZ J Surg*. 2011;81(7–8):528–532. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2010.05594.x>
- Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2(4):347–354. doi: <https://doi.org/10.1007/s11864-001-0028-2>
- Lo WM, Good ML, Nilubol N, et al. Tumor size and presence of metastatic disease at diagnosis are associated with disease-specific survival in parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2535–2540. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6559-6>
- Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):485–493. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7207>
- DeLellis RA, Arnold A, Bilezikian JP WHO classification of tumours of endocrine organs. Parathyroid carcinoma. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. (eds). 2017. P. 147–158.
- Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R441–R464. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0135>
- Landry C, Wang T, Asare E. Parathyroid. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer; 2017. P. 903–910.
- Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Мирная С.С. Клинические и лабораторно-инструментальные возможности предоперационной диагностики рака околощитовидных желез // *Эндокринная хирургия*. — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 136–145. [Mokrysheva NG, Krupinova JA, Mirnaya SS. Clinical, laboratory and instrumental methods of pre-surgical diagnosis of the parathyroid glands cancer. *Endocrine Surgery*. 2017;11(3):136–145. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg20171336-145>
- Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev*. 2020;86:102012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102012>
- Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol*. 2017;56(7):991–1003. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1306103>
- Schulte K-M, Talat N. Diagnosis and management of parathyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(10):612–622. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.102>
- Erovic BM, Goldstein DP, Kim D, et al. Parathyroid cancer: outcome analysis of 16 patients treated at the Princess Margaret Hospital. *Head Neck*. 2013;35(1):35–39. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.22908>
- Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck*. 2004;26(8):716–726. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.20049>
- Liu R, Xia Y, Chen C, et al. Ultrasound combined with biochemical parameters can predict parathyroid carcinoma in patients with

- primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2019;66(3):673–681 doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02069-7>
27. Wang L, Han D, Chen W, et al. Non-functional parathyroid carcinoma: A case report and review of the literature. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(11):1569–1576.
 28. Smith RB, Evasovich M, Girod DA, et al. Ultrasound for localization in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(3):366–371. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599813491063>
 29. Nam M, Jeong H-S, Shin JH. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography. *Acta Radiol*. 2017;58(6):670–675. doi: <https://doi.org/10.1177/0284185116666418>
 30. Hara H, Igarashi A, Yano Y, et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J*. 2001;48(2):213–217. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.48.213>
 31. Bondenson L, et al. Parathyroid carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds). *Pathology and Genetics. Tumors of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2004. P. 124–127.
 32. DeLellis RA, et al. Parathyroid adenoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (eds). *WHO classification of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC; 2017. P. 153–158.
 33. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K, et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? *Cancer*. 2007;110(2):255–264. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.22790>
 34. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Mod Pathol*. 2011;24 Suppl 2:S78-93. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.132>
 35. Duan K, Mete Ö. Parathyroid Carcinoma: Diagnosis and Clinical Implications. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31(Suppl1):80–97. doi: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01316>
 36. Katz L, Khalek MA, Crawford B, Kandil E. Robotic-assisted transaxillary parathyroidectomy of an atypical adenoma. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2012;21(3):201–205. doi: <https://doi.org/10.3109/13645706.2011.581291>
 37. Silva-Figueroa A, Villalobos P, Williams MD, et al. Characterizing parathyroid carcinomas and atypical neoplasms based on the expression of programmed death-ligand 1 expression and the presence of tumor-infiltrating lymphocytes and macrophages. *Surgery*. 2018;164(5):960–964. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.06.013>
 38. Kar A, Kar T, Dha I, Panda S. Squash cytodiagnosis of synchronous papillary serous carcinoma of ovary and endometrium with demonstration of serous tubal intraepithelial carcinoma as a precursor lesion. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017; 60(1):125-127 doi: <https://doi.org/10.4103/0377-4929.200039>
 39. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3679–3686 doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1571>
 40. Kebebew E, Arici C, Duk QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg*. 2001;136(8):878–885. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.8.878>
 41. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, et al. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3990–3995. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4672-3>
 42. Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, et al. Parathyroid carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):877–889. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.11.002>
 43. Schulte K-M, Gill AJ, Barczynski M, et al. Classification of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2620–2628. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2306-6>
 44. Williams MD, DeLellis RA, Erickson LA, et al. Pathology Data Set for Reporting Parathyroid Carcinoma & Atypical Parathyroid Neoplasm: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol*. 2020;S0046-8177(20)30131-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.008>

124

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Крупнинова Юлия Александровна, научный сотрудник [*Julia A. Krupinova*, MD, research associate]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 | **address:** 11 Dm. Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia; **e-mail:** j.krupinova@gmail.com, **SPIN-код:** 6279-8247, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7963-5022>

Воронкова Ия Александровна, к.м.н. [*Iya A. Voronkova*, MD, PhD]; **e-mail:** iya-v@yandex.ru, **SPIN-код:** 9685-1371, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6687-3240>

Айнетдинова Алина Ринатовна, врач-статистик [*Alina R. Ajnetdinova*, Doctor-Statistician]; **e-mail:** 9803005@mail.com, **SPIN-код:** 9617-7460, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>

Абросимов Александр Юрьевич, д.м.н., профессор [*Aleksandr Yu. Abrosimov*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nikitarusskikh@mail.ru, **SPIN-код:** 4089-9502, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8284-9996>

Крюкова Ирина Викторовна, к.м.н., доцент [*Irina V. Kryukova*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** kiv200877@yandex.ru, **SPIN-код:** 7669-3010, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7876-5105>

Лукьянов Станислав Викторович, к.м.н., доцент [*Stanislav V. Lukyanov*, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** svluk@rambler.ru, **SPIN-код:** 4181-8431, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3317-0108>

Веретенникова Юлия Сергеевна, клинический ординатор [*Julia S. Veretennikova*, Clinical Resident]; **e-mail:** veretennikova-j@mail.ru, **SPIN-код:** 7410-9041, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8849-9595>

Тевосян Лариса Хачатуровна, врач-эндокринолог [*Larisa Kh. Tevosyan*, MD]; **e-mail:** tlh_moscou@mail.ru, **SPIN-код:** 7376-4180, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8954-1633>

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [*Galina A. Melnichenko*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** teofrast2000@mail.ru, **SPIN-код:** 8615-0038, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Natalia G. Mokrysheva*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** parathyroid.enc.@gmail.com, **SPIN-код:** 5624-3875, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>

В.И. Стародубов

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

Юбилей академика РАН Дедова Ивана Ивановича



Герою труда Российской Федерации, академику РАН Ивану Ивановичу Дедову 12 февраля 2021 г. исполнилось 80 лет! Отделение медицинских наук РАН сердечно поздравляет с юбилеем выдающегося ученого с мировым именем!

И.И. Дедов — президент федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»), эксперт Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по сахарному диабету, президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов» и профессор кафедры эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, которую он возглавляет более 30 лет, внося большой вклад в развитие медицинской науки, модернизацию эндокринологической и диабетологической службы в России, подготовку высококвалифицированных кадров.

По инициативе и под руководством И.И. Дедова были разработаны и реализованы приоритетные фундаментальные научные направления и инновационные проекты в области эндокринологии. И.И. Дедов — ведущий клиницист, педагог, опытный организатор здравоохранения России: с марта 2011 по сентябрь 2013 г. — президент РАМН, с октября 2013 г. — вице-президент РАН, с 2015 г. — член Президиума РАН.

К фундаментальным работам мирового уровня относятся многолетние исследования И.И. Дедова по генетике, иммуногенетике и гормонально-метаболическим маркерам сахарного диабета. Открыты гаплотипы, определяющие как индивидуальные риски, так и риски заболеть сахарным диабетом в этнически разных группах населения Российской Федерации. Эти уникальные данные вошли в Международный реестр иммуногенетических исследований сахарного диабета и позволили организовать в России сеть медико-генетических консультаций для прогноза и мониторинга здоровья в группах риска, что дало возможность рассчитать финансово-экономические, организационные и социальные составляющие для практического здравоохранения регионов РФ.

Под руководством И.И. Дедова разработаны и внедрены полные инновационные цепочки от геномных проектов до новейших технологий в области диагностики, лечения и профилактики таких социально значимых болезней эндокринной системы, определяющих медицинскую составляющую демографической ситуации в России, как сахарный диабет, болезни репродуктивной

системы и щитовидной железы, опухоли эндокринной системы. Создан целый ряд панелей генов, каждая из которых рассчитана на прицельное в зависимости от клинической ситуации секвенирование генов, обеспечивая создание генетического паспорта отдельного человека, семьи, этноса. Врач получил возможность предсказывать и нивелировать риски заболеваний, выявлять их на ранней стадии и назначать максимально эффективную индивидуальную терапию.

И.И. Дедов разработал принципиально новую доктрину профилактической эндокринологии, основанную на геномных, постгеномных, иммунных, гормонально-метаболических и клеточных технологиях. Персонализированная модель эндокринологии позволяет прогнозировать риски болезней и их осложнений, а клинические, молекулярно-генетические и гормонально-метаболические технологии — подобрать лечение индивидуально каждому больному, а не лечить по шаблону болезнь. Результаты этих исследований, охватывающие ключевые направления современной эндокринологии, диабетологии, онкоэндокринологии, репродуктивной эндокринологии, легли в основу рекомендаций, согласных которым организована работа эндокринологической службы Российской Федерации.

И.И. Дедов создал единственный в России и уникальный в мировой медицине Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, объединивший семь научно-исследовательских институтов: Институт диабета, Институт клинической эндокринологии, Институт детской эндокринологии, Институт репродуктивной эндокринологии, Институт персонализированной эндокринологии, Институт онкоэндокринологии, Институт образовательной деятельности.

Ежегодно в клиниках центра более 70 тыс. россиян получают высококвалифицированную специализированную лечебную помощь. В компетенцию эндокринологов сегодня входит 8 млн больных сахарным диабетом, 19 млн — метаболическим синдромом.

В рамках Приоритетного национального проекта «Здоровье» И.И. Дедовым была реализована научно обоснованная и экономически просчитанная на основе национальных стандартов программа развития специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) по эндокринологии в Российской Федерации. Эта программа позволяет тиражировать высокие медицинские технологии, объединяет первичное звено, муниципальные и региональные уровни и федеральный центр в единую систему, создает реальные условия доступности ВМП для народов России и консолидации усилий по модернизации здравоохранения.

По инициативе и при непосредственном участии И.И. Дедова с 1996 г. разрабатывалась и была реализована федеральная целевая программа (ФЦП) «Сахарный диабет», с 2002 г. она входит в ФЦП «Предупреждение

и борьба с социально значимыми заболеваниями». В соответствии с резолюциями Организации Объединенных Наций (ООН) и ВОЗ, которые определили сахарный диабет как опаснейший вызов мировому сообществу, в рамках программы была модернизирована современная диабетологическая служба России, кардинально изменившая ситуацию в стране и позволившая РФ войти в первую десятку стран мира по качеству и доступности специализированной помощи многим миллионам больных диабетом.

Сегодня Россия располагает всеми новейшими технологиями в области диагностики, профилактики и лечения сахарного диабета и его сосудистых осложнений, что в целом по стране обусловило снижение инвалидизации на 52% и увеличение продолжительности жизни больных сахарным диабетом.

Впервые в Российской Федерации создан и эффективно функционирует Государственный регистр больных сахарным диабетом, который стал уникальной информационно-аналитической системой диабетологической службы России. Сегодня в регионах РФ функционируют более 130 диабетологических центров и диспансеров, 1900 школ по обучению больных взрослых, детей и их родителей, свыше 180 референс-отделений по лечению диабетической ретино- и нефропатии, диабетической стопы. По инициативе И.И. Дедова впервые в России разработаны мобильные лечебно-диагностические комплексы, которые обеспечивают доступную и высококласную специализированную медицинскую помощь сельскому населению и жителям отдаленных регионов страны.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» под руководством И.И. Дедова реализуется эндокринологическая составляющая национальной программы «Здоровый ребенок», в рамках которой впервые в России проводится неонатальный скрининг ряда орфанных заболеваний.

Неонатальный скрининг всех без исключения новорожденных детей на врожденный гипотиреоз (отсутствие щитовидной железы) позволяет предотвращать anomalies физического и умственного развития, оптимизировать сроки заместительной гормональной терапии, создать национальный регистр, вести мониторинг здоровья детей и их социальную адаптацию в обществе.

Неонатальный скрининг на аденогенитальный синдром — это самая современная геномная технология диагностики внутриутробного нарушения полового развития детей и успешного их лечения — дети вырастают здоровыми и полноценными гражданами России. Также сегодня в стране практически решена проблема гипотезарной карликовости: у мальчиков и девочек достигнуты показатели целевого роста.

В 2015 г. введен в эксплуатацию новый корпус Института детской эндокринологии, в котором созданы и успешно функционируют новые клиничко-лабораторные подразделения центра: отделение вспомогательных репродуктивных технологий, клинические отделения по всему профилю детской эндокринологии, отделение радионуклидной диагностики и терапии, биобанки редких биоматериалов, лаборатория КЛЭМП-технологий и персонализированной терапии сахарного диабета, отделения наследственных и орфанных заболеваний, постнатального мониторинга наследственных эндокринопатий, отдел геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных технологий, отдел патоморфологии с лабораторией электронной микроскопии.

Под руководством академика РАН И.И. Дедова в 2019 г. завершена реконструкция главного корпуса, в котором открыты ангиохирургические операционные, операционный блок для бариатрической хирургии, внедрены уникальные технологические и технические разработки мирового уровня.

Впервые в истории благодаря работе уникального подразделения вспомогательных репродуктивных технологий, созданного И.И. Дедовым в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», с помощью преемплантационных технологий у людей с наследственными заболеваниями, желающими иметь ребенка, появилась возможность исключить из этапа оплодотворения «больную клетку», несущую ген болезни, и тем самым «прервать» многовековые цепочки наследственных заболеваний и подарить таким семьям счастье рождения здорового ребенка — сегодня на свете живет уже более тысячи таких малышей.

Концепция персонализированного превентивного лечения позволяет уберечь нацию от неоправданной инвалидизации и смертности, связанной с сахарным диабетом, опухолями эндокринной системы, сохранить интеллектуальный и репродуктивный потенциал россиян, обеспечивая им высокую продолжительность и качество жизни.

В сущности, в современной Российской Федерации ключевые инновационные направления фундаментальной и клинической эндокринологии, создание не только ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», но и всей эндокринологической службы инициированы академиком И.И. Дедовым.

Интегральными показателями эффективности эндокринологической/диабетологической службы в Российской Федерации, руководителем которой является главный специалист эндокринолог Минздрава России академик РАН И.И. Дедов, сегодня являются следующие достижения:

- внедренные современные технологии в офтальмологии позволили в 95% случаев сохранить зрение у больных диабетом;
- количество высоких ампутаций нижних конечностей снизилось в 7 раз;
- применение уникальных эндоваскулярных и гибридных технологий у больных сахарным диабетом позволило предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инфарктов, инсультов, ампутаций нижних конечностей, и снизить риск их развития на 40%;
- в Институте онкоэндокринологии разработаны уникальные технологии лечения рака щитовидной железы с выздоровлением пациентов в 95–97% случаев.

Успехи Российской Федерации в борьбе с неинфекционными заболеваниями, в том числе с сахарным диабетом, высоко оценены в 2015 г. на Генеральной Ассамблее ООН в Нью-Йорке, где было отмечено, что, по оценкам экспертов ВОЗ, Россия вошла в первую десятку стран мира, добившихся наибольшего прогресса в борьбе с этими заболеваниями, в частности с сахарным диабетом!

Под руководством И.И. Дедова впервые в России внедрена специализированная структурированная программа подготовки эндокринологов для регионов Российской Федерации по принципу «от первичного звена до Национального медицинского исследовательского центра».

И.И. Дедовым опубликовано более 700 научных трудов, из них 375 — за рубежом, в том числе 75 мо-

нографий, учебников, руководств и атласов. Также он является главным редактором ряда профильных журналов.

И.И. Дедов — почетный президент общероссийской общественной организации инвалидов «Российская диабетическая ассоциация», объединяющей более 3 млн больных.

Родина высоко оценила заслуги И.И. Дедова перед страной: Заслуженный деятель науки Российской Федерации (25 июня 1997 г.), орден Дружбы народов (12 сентября 1994 г.), медаль «В память 850-летия Москвы» (26 февраля 1997 г.), полный кавалер ордена «За заслуги перед Отечеством» (19 февраля 2001 г., 18 октября 2004 г., 2 февраля 2008 г., 26 июня 2013 г.), орден Почета (11 февраля 2015 г.), лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий 2017 г. за серию работ по экспериментальной и клинической эндокринологии с научным обоснованием и внедрением в здравоохранение инновационной модели персонализированной медицины, лауреат высшей награды

Российской академии медицинских наук — Премии и золотой медали им. Н.И. Пирогова.

27 февраля 2013 г. академику И.И. Дедову и коллективу его учеников присуждена премия Правительства Российской Федерации 2013 г. и присвоено звание «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники» за создание и внедрение в практику здравоохранения Российской Федерации системы современных технологий диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета. 25 мая 2014 г. академик Российской академии образования, председатель Российского детского фонда писатель Альберт Анатольевич Лиханов удостоил академика И.И. Дедова почетного титула «Рыцарь детства» с вручением диплома чести, мантии и шпаги.

Отделение медицинских наук РАН от всей души желает Ивану Ивановичу отличного настроения, крепкого здоровья, новых профессиональных успехов на благо наших сограждан!

Поздравляем с юбилеем Шабунина Алексея Васильевича!



Коллектив журнала «Вестник Российской академии медицинских наук» поздравляет с 60-летием члена-корреспондента РАН, главного врача ГКБ им. С.П. Боткина, главного хирурга Департамента здравоохранения Москвы, Заслуженного врача РФ, профессора Алексея Васильевича Шабунина.

Алексей Васильевич родился 13 марта 1961 г. в г. Кемерово в семье врачей. В 1984 г. по окончании Кемеровского государственного медицинского института принят на работу врачом-хирургом в городскую клиническую больницу им. М.А. Подгорбунского г. Кемерово. С 1991 по 2001 г. — заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы с исполнением обязанностей директора Кузбасского областного гепатологического центра.

В 1997 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологические аспекты хирургического лечения больных механической желтухой», в 2001 г. — докторскую диссертацию «Кистозное образование поджелудочной железы». В 2001 г. за заслуги в развитии хирургии Кузбасса удостоен почетного звания «Заслуженный врач РФ».

С 2001 по 2011 г. — заместитель главного врача по хирургии ГКБ им. С.П. Боткина, профессор кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). За развитие хирургической службы Боткинской больницы в 2010 г. награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

С 2011 по 2013 г. — главный врач ГКБ им. Н.И. Пирогова г. Москвы, с 2012 г. — заведующий кафедрой госпитальной хирургии РМАНПО, с 2015 г. по настоящее время — заведующий кафедрой хирургии РМАНПО.

С 2013 г. по настоящее время — главный врач ГКБ им. С.П. Боткина, самой крупной хирургической клиники в Москве и России.

С 2014 г. по настоящее время — главный хирург Департамента здравоохранения Москвы, где под его руководством внедрены инновационные способы диагностики и лечения пациентов с хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Это позволило увеличить за последние годы количество лапароскопических операций с 34 до 73%.

В 2015 г. в Боткинской больнице организован крупнейший в Европе Медицинский симуляционный центр, где за пять лет прошли стажировку более 55 тыс. медицинских работников.

В 2016 г. А.В. Шабунин удостоен ордена Дружбы и почетного звания «Заслуженный врач г. Москвы». В том же году он избирается членом-корреспондентом РАН.

В 2017 г. ГКБ им. С.П. Боткина признана лучшей многопрофильной больницей Москвы, а в 2018 г. в ней впервые в истории столичных городских больниц стартовала программа трансплантации органов и тканей сразу по четырем направлениям. За два года успешно проведено более 249 трансплантаций печени и почек, свыше 200 — роговиц и более 70 — костного мозга.

А.В. Шабунин разработаны уникальные технологии диагностического моделирования и персонализированного лечения больных панкреонекрозом и хроническим панкреатитом. Проведены фундаментальные исследования функционального состояния печени и определены технологии, позволяющие профилактировать печеночную недостаточность после обширных резекций печени.

Профессор А.В. Шабунин опубликовал 360 печатных работ, в том числе 9 монографий, из них: международное руководство «Минимальноинвазивная абдоминальная хирургия», «Первое национальное руководство по симуляционному обучению», «Тактика врача-хирурга» и др.

А.В. Шабунин — автор 21 патента на изобретения по актуальным вопросам хирургии. Под его руководством защищено 12 кандидатских и 5 докторских диссертаций, посвященных улучшению результатов диагностики и хирургического лечения больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями печени, поджелудочной железы и других органов брюшной полости. Профессор А.В. Шабунин — заместитель руководителя диссертационного совета РМАНПО, член диссертационного совета НИЦ радиологии, эксперт РАН, член коллегии ведущих отечественных журналов, таких как «Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова», «Анналы хирургической гепатологии», «Анналы хирургии», «Московский хирургический журнал».

А.В. Шабунин — дважды лауреат Премии Правительства Москвы (2004 и 2018 гг.), в 2020 г. за работу в условиях пандемии COVID-19 награжден орденом Пирогова.

Коллектив журнала «Вестник Российской академии медицинских наук» поздравляет профессора А.В. Шабунина — талантливого ученого и блестящего хирурга — с юбилеем и желает реализации всех амбициозных планов во славу отечественного здравоохранения и развития медицинской науки!