

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



4

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

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

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

Учредители:

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

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,382
- 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 / № 4

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Scientific 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 (4)

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

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

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

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue Russian Post P4838. 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
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ***С.М. Воеводин, Т.В. Шеманаева, А.В. Серова*Раннее маловодие при беременности:
диагностика и акушерские исходы**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ***Е.О. Бахрушина, М.Н. Анурова, А.В. Аleshkin, Н.Б. Демина,
И.И. Краснюк, Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых*Современные тенденции применения и создания
лекарственных препаратов бактериофагов*Д.В. Тришкин, Е.В. Крюков, В.В. Салухов, Б.Н. Котив,
П.С. Садовников, Ю.В. Андрейчук, А.А. Чугунов*Особенности формирования и продолжительность
сохранения нейтрализующих антител к
S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую
коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого
или бессимптомного течения**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ***Т.П. Сабгайда, А.Е. Иванова, Г.Н. Евдокухина, А.В. Зубко,
В.Г. Запорожченко, В.И. Стародубов*Сопряженные заболевания при смерти
от болезней системы кровообращения
по данным анализа множественных причин**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ***И.А. Переслегина, В.М. Леванов, А.С. Болшев,
Л.Е. Варенова*Развитие малоинвазивных кардиохирургических
технологий как направление, влияющее
на снижение смертности населения
от сердечно-сосудистых заболеваний
(на примере Нижегородской области)**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОФТАЛЬМОЛОГИИ***В.В. Нероев, М.В. Зуева, Н.В. Нероева, Л.А. Катаргина,
О.А. Лосанова, М.В. Рябина, И.В. Цапенко*Клинико-функциональные характеристики
вторичной географической атрофии
на фоне экссудативной возрастной макулярной
дегенерации**OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY:
CURRENT ISSUES***S.M. Voevodin, T.V. Shemanaeva, A.V. Serova*Oligohydramnion in the first half of pregnancy in the
fetuses with congenital abnormalities:
ultrasound diagnostics and obstetric outcomes**INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES***E.O. Bakhrushina, M.N. Anurova, A.V. Aleshkin, N.B. Demina,
I.I. Krasnyuk, N.V. Pyatigorskaya, V.V. Beregovykh*Modern tendencies of the use and development of drugs
of bacteriophages*D.V. Trishkin, E.V. Kryukov, V.V. Salukhov,
B.N. Kotiv, P.S. Sadovnikov, Yu.V. Andreychuk,
A.A. Chugunov*A Prospective Multicenter Randomized
Study State of Humoral Immunity After a new
Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild
or Asymptomatic Course**CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR
SURGERY: CURRENT ISSUES***T.P. Sabgayda, A.E. Ivanova, G.N. Evdokushkina, A.V. Zubko,
V.G. Zaporozhchenko, V.I. Starodubov*Associated pathology in case of death from circulatory
circulatory diseases according to the analysis of multiple
causes**HEALTH CARE MANAGEMENT:
CURRENT ISSUES***I.A. Pereslegina, V.M. Levanov, A.S. Bolshev,
L.E. Varenova*Development of Minimally Invasive
Cardiac Surgery Technologies as a Direction
That Affects the Reduction of Mortality from
Cardiovascular Diseases
(on the Example of the Nizhny Novgorod Region)**OPHTHALMOLOGY:
CURRENT ISSUES***V.V. Neroev, M.V. Zueva, N.V. Neroeva, L.A. Katargina,
O.A. Losanova, M.V. Ryabina, I.V. Tsapenko*Clinical and Functional Characteristics
of Secondary Geographic Atrophy Against
the Background of Exudative Age-related Macular
Degeneration

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

Ю.Д. Курочкина, М.А. Королев

Роль дендритных клеток в патогенезе
ревматических заболеваний: обзор литературы

394

К.И. Колпаков, Ю.Б. Убшаева, М.А. Королев

Значение трабекулярного костного индекса
у больных ревматическими заболеваниями

402

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ

*В.Г. Акимкин, С.Н. Кузин, Т.А. Семенов, А.А. Плоскирева,
Д.В. Дубоделов, Е.В. Тиванова, Н.Ю. Пшеничная,
А.В. Каленская, С.Б. Яцышина, О.Ю. Шипулина,
Е.Н. Родионова, Н.С. Петрова, И.В. Соловьева,
О.А. Квасова, М.А. Вершинина, М.В. Мамошина,
В.В. Клущкина, Е.Н. Кудрявцева, Н.С. Чурилова,
Я.В. Панасюк, Н.В. Власенко, А.А. Остроушко,
Е.С. Балмасов, А.В. Мосунов*

Характеристика эпидемиологической ситуации
по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 году

412

RHEUMATOLOGY: CURRENT ISSUES

Yu.D. Kurochkina, M.A. Korolev

Role of dendritic cells in the rheumatic diseases
pathogenesis: review

K.I. Kolpakov, Yu.B. Ubshaeva, M.A. Korolev

The Value of Trabecular Bone Score in Patients with
Rheumatic Diseases

EPIDEMIOLOGY: CURRENT ISSUES

*V.G. Akimkin, S.N. Kuzin, T.A. Semenenko,
A.A. Ploskireva, D.V. Dubodelov, E.V. Tivanova,
N.Yu. Pshenichnaya, A.V. Kalenskaya,
S.B. Yacyshina, O.Yu. Shipulina, E.N. Rodionova,
N.S. Petrova, I.V. Solov'eva, O.A. Kvasova, M.A. Verшинina,
M.V. Mamoshina, V.V. Klushkina, E.N. Kudryavceva,
N.S. Churilova, Ya.V. Panasyuk, N.V. Vlasenko,
A.A. Ostroushko, E.S. Balmasov, A.V. Mosunov*

Characteristics of the COVID-19 Epidemiological
Situation in the Russian Federation in 2020

С.М. Воеводин¹, Т.В. Шеманаева², А.В. Серова^{3,4}¹ Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация³ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация⁴ Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной, Тверь, Российская Федерация

Раннее маловодие при беременности: диагностика и акушерские исходы

Обоснование. Маловодие в первой половине беременности в сочетании с аномалиями развития у плода имеет объективные сложности в диагностике. Особенности морфологии и типа пороков, сочетающихся с маловодием, манифестирующим в первой половине беременности, на современном этапе изучены недостаточно. **Цель исследования** — оценить клиническое значение диагностики маловодия в первой половине беременности у женщин с врожденными пороками развития плода. **Материалы и методы.** Проведен анализ течения беременности и перинатальных исходов у 77 пациенток с маловодием в сочетании с врожденными пороками развития плода и 72 женщин с нормальным количеством околоплодных вод и отсутствием врожденных пороков развития плода. Пациентки основной группы разделены на две подгруппы в зависимости от выраженности маловодия: 1-я подгруппа (n = 54) — пациентки с выраженным маловодием и 2-я подгруппа (n = 23) — пациентки с умеренным маловодием. Определяли количество околоплодных вод при помощи 3D/4D-эхографии (13–21-я нед гестации) и анализировали структуру аномалий развития плода, сочетающихся с маловодием. Оценивали перинатальные исходы у женщин с врожденными пороками развития плода в сочетании с маловодием и влияние его выраженности на исход беременности. **Результаты.** В основной группе (n = 77) у пациенток выявлены аномалии развития плода: мочевыделительной системы — у 39 (50,6%), дыхательной системы — у 4 (5,2%), сердца — у 1 (1,3%), хромосомные и генетические аномалии — у 14 (18,2%), центральной нервной системы — у 3 (3,9%), костной системы — у 3 (3,9%), множественные — у 13 (16,9%). В основной группе (n = 77) по медицинским показаниям беременность прервана в 47 (61%) случаях, в 6 (7,8%) произошел самопроизвольный выкидыш, в 5 (6,5%) — антенатальная гибель плода. Живыми родились 19 (24,7%) детей, хирургическое лечение в неонатальном периоде потребовалось в 8 (10,4%) случаях. В 1-й подгруппе (n = 54) в 53 (98,1%) случаях отмечена потеря плода, в 1 (1,9%) новорожденный умер на 9-е сут. Во 2-й подгруппе (n = 23) гибель плода произошла в 5 (21,7%) случаях, живыми родились 18 (78,3%) детей, в неонатальном периоде прооперировано 8 (44,4%) новорожденных. В контрольной группе все беременности закончились рождением здоровых детей. Снижение ультразвуковой визуализации внутренних органов у плода наблюдали при наличии у беременной женщины ожирения (ИМТ более 35). **Заключение.** Маловодие в первой половине беременности в сочетании с пороком развития у плода следует считать крайне неблагоприятным клиническим признаком для прогноза развития беременности и здоровья плода и новорожденного. 3D/4D ультразвуковое сканирование позволяет надежно определять маловодие в первой половине беременности, а по степени его выраженности — оценивать характер осложнений.

Ключевые слова: околоплодные воды, трехмерная эхография, маловодие, врожденные пороки развития плода, перинатальные исходы

Для цитирования: Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Серова А.В. Раннее маловодие при беременности: диагностика и акушерские исходы. Вестник РАМН. 2021;76(4):341–350. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1443>

Обоснование

Пороки развития у плода являются одной из фундаментальных проблем современного акушерства и педиатрии. Около 40% пороков развития у плода могут быть скорректированы после рождения ребенка [1–3]. Ранняя диагностика и индивидуальные морфологические и клинические особенности конкретного отдельного варианта аномалии определяют прогноз и медицинскую тактику в отношении беременной, плода и новорожденного. Известно, что многие пороки развития у плода сопровождаются маловодием или многоводием, что является подчас единственным и неспецифическим клиническим симптомом болезни плода [4, 5]. Ранняя диагностика маловодия (13–21-я нед), а также особенности морфологии и типа пороков развития у плода, которые сопровождают олигогидрамнион, на современном этапе не изучены. Отсутствуют литературные данные о прогнозе и вариантах течения беременности при маловодии в первой половине беременности, которое сопровождает аномалии у плода. Одной из причин, затрудняющих изучение этой проблемы, являются объективные сложности диагностики маловодия в первой половине беременности.

Цель исследования — оценить клиническое значение диагностики маловодия в первой половине беременности у женщин с врожденными пороками развития плода.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное контролируемое выборочное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Исследуемые группы сформированы методом сплошной выборки.

Критериями включения в исследование для основной группы явились:

- одноплодная беременность с 13-й до 21-й нед с установленным сроком до 12 нед;
- уменьшенное количество околоплодных вод, заподозренное при проведении ультразвукового исследования субъективно или при показателях объема максимального кармана амниотической жидкости

в 3D-режиме, соответствующих трем стандартным отклонениям;

- любые врожденные пороки развития плода.
- Критерии не включения* для основной группы:
- нормальное количество околоплодных вод;
 - многоводие;
 - многоплодная беременность;
 - отсутствие врожденных пороков развития плода.
- Критерии включения* для контрольной группы:
- одноплодная беременность с 13-й до 21-й нед с установленным сроком до 12 нед;
 - нормальное количество околоплодных вод;
 - отсутствие врожденных пороков развития плода.
- Критерии не включения* для контрольной группы:
- маловодие;
 - многоводие;
 - многоплодная беременность;
 - врожденные пороки развития плода.

Условия проведения

Настоящее исследование выполнялось в отделении ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» г. Твери — клинической базе кафедры лучевой диагностики факультета дополнительного постдипломного образования ТГМУ.

Продолжительность исследования

Количество околоплодных вод и анатомию плода оценивали при проведении ультразвукового исследования с 13-й по 21-ю нед гестации с последующим динамическим контролем: в основной группе в рамках первого и второго скринингов, а при подозрении на маловодие и пороки развития — и в другие сроки, в контрольной группе — только в скрининговые сроки. Исследование проводилось в период с апреля 2013 по март 2016 г. Минимальная длительность наблюдения пациенток — 8 мес.

Описание медицинского вмешательства

Ультразвуковое исследование плода выполняли по общепринятой в акушерстве методике. Проводили фетометрию, оценку анатомии плода, плаценты, тонуса миометрия, а также измеряли длину шейки матки. Количество околоплодных вод определяли с помощью измерения объема максимального кармана амниотической жидкости методом объемной эхографии [5]. В 2D-режиме сканировали полость матки в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (продольной и поперечной). Выбирали плоскость с продольным изображением туловища плода и поворачивали датчик на 90°, перпендикулярно оси плода. Выбирали плоскость, в которой наиболее четко визуализируется максимальный карман околоплодной жидкости, ограниченный стенками полости матки и частями

S.M. Voevodin¹, T.V. Shemanaeva², A.V. Serova^{3, 4}

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

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

³Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

⁴Regional Clinical Perinatal Center Named after E.M. Bakunina, Tver, Russian Federation

Oligohydramnion in the First Half of Pregnancy in the Fetuses with Congenital Abnormalities: Ultrasound Diagnostics and Obstetric Outcomes

Background. Oligohydramnion in the first half of pregnancy, combined with congenital abnormalities in the fetus has objective difficulties in diagnosis. The morphology features and type of defects associated with oligohydramnion, which manifests in the first half of pregnancy, are not sufficiently studied at the present stage. **Aims** — to evaluate the clinical significance of diagnosing oligohydramnion in the first half of pregnancy in women with congenital fetal malformations. **Materials and methods.** The analysis of the course of pregnancy and perinatal outcomes in 77 women with low water content in combination with congenital malformations of the fetus and 72 patients with a normal amount of amniotic fluid and no congenital malformations of the fetus was performed. The patients of the main group were divided into two subgroups depending on the severity of oligohydramnion: the 1st subgroup (n = 54) — patients with severe oligohydramnion and the 2nd subgroup (n = 23) — patients with moderate oligohydramnion. The amount of amniotic fluid was determined by 3D/4D ultrasound (13–21 weeks of gestation) and the structure of fetal abnormalities associated with oligohydramnion was analyzed. We evaluated perinatal outcomes in women with congenital malformations of the fetus in combination with oligohydramnion and the effect of its severity on the outcome of pregnancy. **Results.** In the main group (n = 77), fetal abnormalities were detected in patients: urinary system — 39 (50.6%), respiratory system — 4 (5.2%), heart — 1 (1.3%), chromosomal and genetic abnormalities — 14 (18.2%), central nervous system — 3 (3.9%), osseous system — 3 (3.9%), multiple — 13 (16.9%). In the main group (n = 77), pregnancy was terminated for medical indications in 47 (61%) cases, in 6 (7.8%) spontaneous miscarriage occurred, in 5 (6.5%) — antenatal fetal death. 19 (24.7%) children were born alive, and surgical treatment in the neonatal period was required in 8 (10.4%) cases. In the 1st subgroup (n = 54) in 53 (98.1%) cases, there was a loss of the fetus, in 1 (1.9%) — the newborn died on the 9th day. In the 2nd subgroup (n = 23), fetal death occurred in 5 (21.7%) cases, 18 (78.3%) children were born alive, and 8 (44.4%) newborns were operated on in the neonatal period. In the control group, all pregnancies ended with the birth of healthy children. A decrease in ultrasound imaging of internal organs in the fetus was observed when a pregnant woman was obese (BMI more than 35). **Conclusions.** Oligohydramnion in the first half of pregnancy in combination with fetal malformation should be considered an extremely unfavorable clinical sign for the prognosis of pregnancy and the health of the fetus and newborn. 3D/4D ultrasound scanning allows you to reliably determine oligohydramnion in the first half of pregnancy, and the degree of its severity to assume the nature of complications.

Keywords: amniotic fluid, three-dimensional echocardiography, oligohydramnion, ahydramnion, congenital malformation, perinatal outcomes

For citation: Voevodin SM, Shemanaeva TV, Serova AV. Oligohydramnion in the First Half of Pregnancy in the Fetuses with Congenital Abnormalities: Ultrasound Diagnostics and Obstetric Outcomes. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):341–350. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1443>

плода (головкой, туловищем и конечностями). Фокус располагали на уровне границ максимального кармана околоплодной жидкости с глубиной сканирования не менее 2 см и не более 8 см. Размер рамки подбирали с таким расчетом, чтобы максимальный карман околоплодной жидкости полностью попадал в плоскость сканирования во всех трех проекциях. Осуществляли объемное сканирование с автоматическим получением результата. Все полученные данные сохраняли на жестком диске ультразвукового прибора в формате 4D View для проведения последующих вычислений. Данные исследования сохраняли в архив ультразвукового сканера или переносили на внешний носитель. С помощью программы 4D View PC-Software проводили оценку качества изображения, полученного в трех взаимно перпендикулярных контрольных плоскостях. После этого выбирали оптимальную плоскость (А, В, С), по которой будет осуществляться реконструкция. Устанавливали зону интереса так, чтобы ось вращения проходила через центр кармана. Учитывая неправильную форму кармана, выбирали шаг обводки 15°, использовали ручное программное обведение границ кармана. После чего проводили автоматическое вычисление объема кармана в программе VOCAL.

Исходы исследования

Основной исход исследования

1. Достоверное определение уменьшенного количества околоплодных вод с 13-й по 21-ю нед гестации.
2. Анализ структуры врожденных пороков развития плода, сочетающихся с маловодием, манифестирующим в первой половине беременности.
3. Оценка перинатальных исходов у женщин с врожденными пороками развития плода в сочетании с маловодием, манифестирующим в первой половине беременности.

Дополнительные исходы исследования

Оценка влияния выраженности маловодия, манифестирующего в первой половине беременности, на исход беременности у женщин с врожденными пороками развития плода.

Анализ в подгруппах

Для получения достоверной информации о вариантах и прогнозе для плода при наличии раннего маловодия и порока развития у плода нами проведен анализ течения беременности и перинатальных исходов у 149 женщин. Женщины, включенные в исследование, распределены в группы (основную и контрольную) в зависимости от количества околоплодных вод в сроке 13–21-й нед гестации (маловодие или нормальное количество амниотической жидкости), а также наличия или отсутствия врожденных пороков развития плода. Группы сформированы на основании соответствия клиническому диагнозу.

При обработке полученных данных пациентки основной группы разделены на две подгруппы в зависимости от выраженности маловодия. 1-ю подгруппу основной группы ($n = 54$) составили пациентки с выраженным маловодием (показатели объема максимального кармана амниотической жидкости в 3D-режиме соответствовали четырем и более стандартным отклонениям или околоплодные воды полностью отсутствовали). 2-ю подгруппу основной группы ($n = 23$) составили пациентки с умеренным маловодием (показатели объема максимального кармана околоплодных вод в 3D-режиме находились в пределах от трех до четырех стандартных отклонений) [5].

Методы регистрации исходов

Ультразвуковое исследование выполняли на сертифицированном приборе по стандартной методике, рекомендуемой для беременных женщин, на аппарате Voluson E8 Expert (General Electric), программное обеспечение: ЕС 250 с использованием 2D и 3D/4D конвексных абдоминального и внутриволостного датчиков с диапазоном частот от 3,5 до 5,0 МГц в акушерской программе. Продолжительность ультразвукового исследования составила 15–20 мин.

Данные фетометрии сравнивали с номограммами для определенного гестационного срока [6]. Анатомию плода оценивали в соответствии с рекомендациями ISUOG [7]. При ультразвуковой плацентографии определяли локализацию плаценты, ее толщину и структуру. Толщину плаценты измеряли в месте отхождения от нее вены пуповины, датчик располагали перпендикулярно к стенке матки, сравнивали с нормативными показателями [7]. Тонус миометрия и состояние шейки матки определяли по стандартной методике [7]. Нормативные значения объема максимального кармана амниотической жидкости в 3D-режиме в зависимости от гестационного срока представлены в табл. 1 [5]. При оценке количества околоплодных вод руководствовались тем, что показателем объема максимального кармана амниотической жидкости в 3D-режиме, соответствующие трем стандартным отклонениям, являлись критерием для постановки диагноза раннего маловодия [5]. Во всех случаях по данным 3D/4D-эхографии первично обнаружено раннее маловодие и один из пороков развития у плода. Во всех наших наблюдениях определяли либо полное исчезновение околоплодной жидкости, либо уменьшение ее количества в динамике.

Рассчитывали перинатальные потери, учитывали их причины и гестационный срок. Всем новорожденным проводили клиническое, лабораторное, инструментальное обследование по общепринятой в педиатрической практике методике [8]. При оценке перинатальных исходов учитывались оценка по шкале APGAR, степень доношенности, показатели физического развития: масса, длина тела, окружность головки и грудной клетки новорожденного.

Этическая экспертиза

Протокол № 04-16 заседания Локального комитета по этике ТГМУ от 21.05.2017. Каждый из включенных в исследование пациентов дал письменное информированное согласие.

Таблица 1. Значения объема максимального кармана амниотической жидкости в 3D-режиме в зависимости от гестационного срока

Срок гестации, нед	5-й перцентиль	50-й перцентиль	95-й перцентиль
13	18,00	18,00	19,14
14	19,11	19,50	19,96
15	19,37	20,00	20,36
16	24,21	25,00	25,12
17	30,99	32,00	32,48
18	35,02	36,50	37,05
19	42,73	43,00	44,81
20	48,53	49,50	50,00
21	52,03	53,00	53,77

Статистический анализ

Первый этап статистического анализа данных включал проверку рядов числовых и количественных показателей на значимость различий с нормальным законом распределения с помощью теста Колмогорова–Смирнова, а также методы описательной статистики, выбор которых для каждого показателя определялся результатами вышеуказанной проверки. В случаях статистически незначимого отклонения выборочного распределения от нормального уровня для статистического представления данных использовали их средние значения, стандартные отклонения и 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ). В случае статистически значимого отклонения выборочного распределения от нормального уровня распределения вероятности для представления данных использовали медианы и минимальные/максимальные размахи. Для сравнения групп формулировали статистические гипотезы о различии выборок в целом, которые тестировали с помощью ϕ -преобразования Фишера с поправкой Йетса на непрерывность в случае двух сравниваемых групп. Уровень значимости принятия гипотезы о достоверности различия средних или других статистических параметров приняли равным 0,05 при мощности критерия на уровне 0,80. Для оценки диагностической эффективности методики определения объема максимального кармана околоплодных вод в 3D-режиме использовали метод логистической регрессии с последующим анализом чувствительности и специфичности с помощью построения и анализа ROC-кривой. Все данные, полученные в исследовании, обрабатывали с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 для Windows (SPSS, Чикаго, Иллинойс) и Microsoft Office Excel 2016 с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований. Статистические характеристики числовых и количественных показателей представлены в виде среднего значения (*M*) (95% ДИ стандартных отклонений) или медианы (*Me*) (*min*, *max*), статистические характеристики показателей номинального или дихотомического типа представлены в виде абсолютных и относительных частот *n* (%) с 95% ДИ относительной частоты, полученной по данным имеющейся выборки.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Основную группу составили 77 беременных женщин с маловодием, манифестирующим в первой половине беременности, в сочетании с врожденными пороками развития плода. Возраст пациенток варьировал от 17 до 45 лет (в среднем составил $29,9 \pm 0,4$ года). Контрольную группу составили 72 пациентки с нормальным количеством околоплодных вод и отсутствием врожденных пороков развития плода. Возраст пациенток варьировал от 17 до 45 лет (в среднем составил $30,2 \pm 0,4$ года). Гестационный срок на момент исследования в обеих группах составил 13–21 нед.

Основные результаты исследования

У пациенток основной группы проведен анализ структуры врожденных пороков развития плода, выявленных в настоящем исследовании. У 39 пациенток (50,6%) основной группы выявлены врожденные пороки развития мочевыделительной системы плода, среди которых обструктивные уropатии ($n = 16$; 44,4%), мультикистозная дисплазия почек ($n = 2$; 5,6%), агенезия почек ($n = 8$; 22,2%) и кистозная дисплазия почек ($n = 13$; 27,8%).

Обструктивные уropатии у плода обусловлены стенозом и атрезией уретры ($n = 5$), аномалией мочевого пузыря ($n = 3$), стенозом мочеточников и аномалиями чашечно-лоханочного комплекса ($n = 8$). При непроходимости уретры (атрезии) во время ультразвукового исследования выявлены увеличенный мочевой пузырь, двустороннее расширение лоханок, двусторонний мегауретер в 2 случаях, гиперэхогенные почки в 2 случаях и резко выраженное маловодие с 13-й нед беременности. Аномалии мочевого пузыря в нашем исследовании во всех случаях обусловлены синдромом задних уретральных клапанов. Эхографическими критериями для постановки диагноза являлись мегацистис, расширенная часть уретры в виде выступа в основании мочевого пузыря, двусторонний гидронефроз и маловодие (во всех случаях плод был мужского пола). В 5 случаях выявлена двусторонняя обструкция мочеточников на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента. Эхографически обнаружены двусторонний гидронефроз (увеличение переднезаднего размера почечной лоханки более 15 мм и расширение почечных чашечек) в отсутствие гидроуретера, умеренное маловодие, почечная паренхима сохранена, толщиной более 4 мм. В 3 случаях выявлена двусторонняя обструкция пузырно-мочеточникового сегмента (первичный мегауретер). Пренатальным ультразвуковым признаком первичного мегауретера являлся двусторонний гидронефроз (увеличение переднезаднего размера почечной лоханки более 15 мм и расширение почечных чашечек). При динамическом эхографическом исследовании выявлены истончение почечной паренхимы и нарастающее маловодие. Окончательно диагноз первичного мегауретера верифицирован при обследовании новорожденного после родов.

В 2 случаях выявлена односторонняя мультикистозная дисплазия почек. При эхографическом исследовании почки визуализировались всегда одна из почек в виде комплекса кистозных образований различного размера (от 2 до 16 мм, с отсутствием изображения паренхимы и чашечно-лоханочного комплекса). При динамическом ультразвуковом наблюдении отмечено умеренное маловодие.

В 2 случаях выявлена двусторонняя агенезия почек. При эхографическом исследовании отмечено отсутствие обеих почек и мочевого пузыря у плода в сочетании с выраженным маловодием (или полным отсутствием околоплодных вод). При использовании цветного доплеровского картирования не визуализировались почечные артерии с обеих сторон. Кроме того, во всех этих случаях выявлены долихоцефалия и гипоплазия грудной клетки, характерные особенности синдрома Поттера. Односторонняя агенезия почек встретилась у 6 пациенток. Ультразвуковое заключение формировали при невозможности визуализации одной из почек плода в типичном месте, наличии единственной почки, увеличенной в размерах вследствие компенсаторной гипертрофии. При цветном доплеровском картировании визуализировали одну почечную артерию, отходящую от аорты. При динамическом ультразвуковом исследовании отмечено небольшое уменьшение количества околоплодной жидкости.

Кистозная дисплазия по типу аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек плода инфантильного типа верифицирована у 13 пациенток, во всех случаях поражены обе почки. При этом в ходе ультразвукового исследования выявлены гиперэхогенные почки, резко увеличенные в размерах, паренхима представлялась однородной, с повышенной эхогенностью. Визуализировали также суженные лоханки и отсутствие в паренхиме ти-

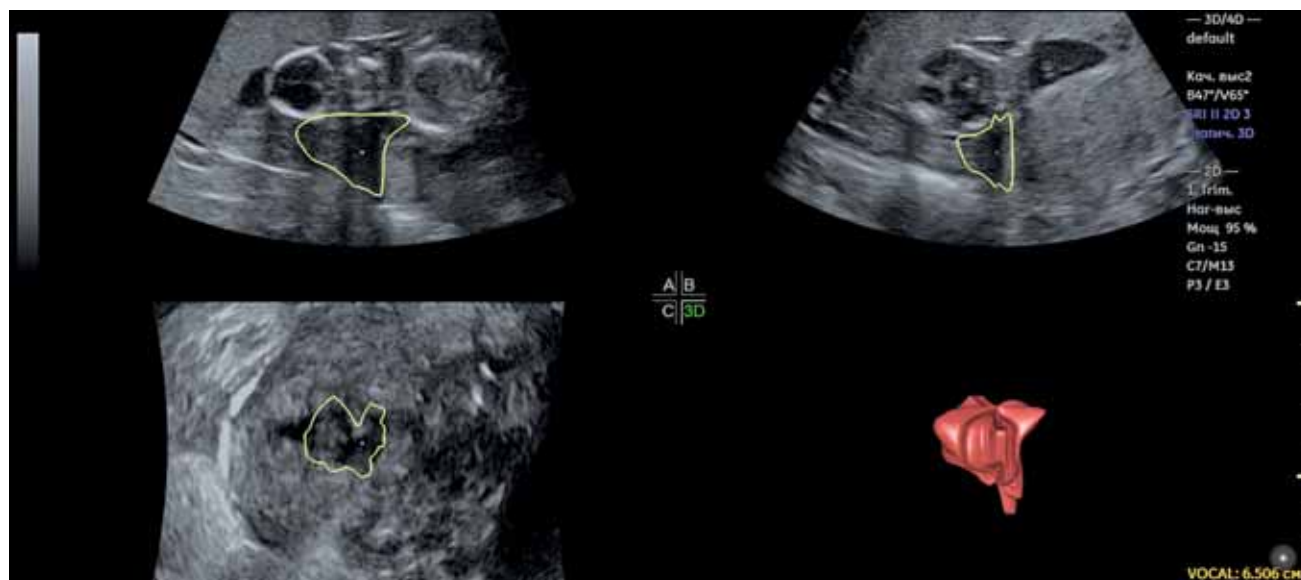


Рис. 1. Эхограмма 3D/4D. Режим VOCAL. Беременность 14–15 нед. Подтвержденный врожденный порок развития плода: аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек. Контур зоны интереса (желтая линия) и автоматическое получение объема максимального кармана околоплодных вод. Объем максимального кармана околоплодных вод — 6,5 см³ (маловодие). А, В, С — три взаимно перпендикулярные плоскости определения объема максимального кармана околоплодных вод. D — объемная модель максимального кармана околоплодных вод

пичных нормальных пирамид. Во всех случаях наблюдали маловодие или полное отсутствие околоплодных вод (в 1 случае) (рис. 1, 2).

У 4 пациенток (5,2%) верифицированы врожденные пороки развития дыхательной системы у плода. В 1 случае выявлена атрезия гортани. При ультразвуковом исследовании визуализировались гиперэхогенные легкие, резко увеличенные, с четкими контурами, поражены с обеих сторон, расширенные трахея и бронхи, асцит и уплощенная или инвертированная диафрагма. Атрезия гортани у плода сочеталась с маловодием. У 3 пациенток выявлена атрезия трахеи плода. По данным эхографии оба легких представлялись увеличенными в размерах и имели повышенную эхогенность. Отмечено относительное уменьшение размеров сердца, обе половины диафрагмы инвертированы. Бронхи визуализировались в виде анэхогенных образований трубчатой структуры, расположенных внутри легких. Отмечали прогрессирующее маловодие с 23-й нед.

В 1 случае (1,3%) выявлен врожденный порок развития сердца плода — тетрада Фалло. На продольном скане



Рис. 2. Эхограмма 2D. Беременность 17 нед. Подтвержденный врожденный порок развития плода. Кистозная дисплазия почек у плода. Маловодие

выходного отдела левого желудочка визуализировался дефект межжелудочковой перегородки и «верхом сидящая» аорта. На уровне аортального клапана восходящий отдел аорты проходил над дефектом межжелудочковой перегородки, частично располагаясь над правым желудочком. На продольном скане выходного отдела правого желудочка визуализировалось сужение легочной артерии (легочная артерия по диаметру была меньше, чем аорта). Также у плода отмечены двусторонняя косолапость и дисплазия лучезапястных суставов. Выраженная двусторонняя вентрикуломегалия (гидроцефалия), которая сочеталась с амниотическими тяжами, а также церебральной гипотрофией. Маловодие развилось с 19-й нед и прогрессировало в динамике.

У 14 пациенток (18,2%) выявлены хромосомные и генетические аномалии. Все хромосомные аномалии в нашем исследовании подтверждены результатами хорионбиопсии или диагностического амниоцентеза. Трисомия по 13-й паре хромосом (синдром Патау) выявлена в 3 случаях. Во всех случаях у плодов обнаружены схожие аномалии: центральной нервной системы (голопроэнцефалия, вентрикуломегалия, микроцефалия), лица (микрофтальмия, гипотелоризм), конечностей (аплазия лучевой кости, полидактилия, деформация пальцев), диафрагмальные грыжи, омфалоцеле, аномалии сердца, увеличенные гиперэхогенные почки и маловодие с 14-й нед (при динамическом исследовании — олигогидрамнион). В 4 случаях выявлена трисомия по 18-й паре хромосом (синдром Эдвардса) в сочетании с маловодием, манифестирующим с 15-й нед беременности. У плодов этих пациенток эхографически обнаружены комбинации аномалий центральной нервной системы (агенезия мозолистого тела, кисты хориодального сплетения, гипоплазия мозжечка с расширением большой цистерны), лица (микрогнатия, гипотелоризм, микрофтальмия), конечностей (сомкнутая кисть с наложением указательного пальца на соседний палец, косолапость, «стопа-качалка»), сердца, почек. Все плоды с синдромом Эдвардса в нашем исследовании имели омфалоцеле, диафрагмальную грыжу и задержку внутриутробного развития. В 5 случаях выявлена три-

плоидия. В 3 случаях диагноз триплоидии подтвержден при исследовании абортивного материала (остановившаяся в развитии беременность в сроке 7–8 нед). У 2 пациенток беременность сохранилась до 15-й нед, при ультразвуковом исследовании выявлены аномалии центральной нервной системы (голопроэнцефалия, мальформация Денди–Уокера), микрогнатия, микрофтальмия, аномалии конечностей, сердца, почек, омфалоцеле, тяжелая ранняя задержка внутриутробного развития и непропорционально маленькие размеры живота плода в сочетании с выраженным маловодием. В 1 случае выявлен синдром Тернера. У пациентки эхографически обнаружены утолщение воротникового пространства у плода с кистозно-измененными участками (кистозная гигрома), плевральный выпот, асцит, подкожный отек и маловодие с 15-й нед гестации. В 1 случае выявлен синдром Меккеля–Грубера. У данной пациентки ультразвуковое исследование в 11–12 нед беременности — без особенностей. В сроке 19 нед гестации при ультразвуковом исследовании обнаружены затылочная черепно-мозговая грыжа (дефект затылочной кости с расположенным за пределами черепа грыжевым мешком, внутри которого визуализировали ущемленную ткань головного мозга, ликвор и мягкие мозговые оболочки), увеличенные кистозно-измененные почки, полидактилия кистей рук, косолапость и выраженное маловодие.

У 3 пациенток (3,9%) выявлены пороки развития центральной нервной системы. В 2 случаях при ультразвуковом исследовании обнаружены мальформация Денди–Уокера (киста задней черепной ямки, локализованная

между полушариями мозжечка, аплазия червя мозжечка, гидроцефалия), центральный дефект передней брюшной стенки в области пупочного кольца с эвентрацией внутренних органов брюшной полости, покрытый брюшиной (омфалоцеле). Маловодие в нашем наблюдении манифестировало с 14-й нед гестации. В 1 случае эхографически обнаружены затылочное менингоэнцефалоцеле, а также омфалоцеле, которое манифестировало в нашем наблюдении с 17-й нед (рис. 3, 4).

У 3 пациенток (3,9%) обнаружены пороки развития костной системы плода, которые диагностированы в 15–18 нед гестации при проведении первого ультразвукового исследования во время настоящей беременности. В 1 случае выявлен акрофасциальный дизостоз (синдром Нагера). Эхографически отсутствовала часть костей правого предплечья, правая кисть непрерывно переходила в плечевую кость, правая бедренная кость выражено укорочена при нормальной длине противоположной кости, определялись микрогнатия и маловодие с 15-й нед гестации. В 1 случае выявлен синдром каудальной регрессии. При ультразвуковом исследовании отсутствовала часть нижнего отдела позвоночника в сочетании с деформацией нижних конечностей. Маловодие манифестировало с 18-й нед беременности. В 1 случае выявлена танатоформная дисплазия. Эхографически визуализировались деформация черепа по типу «листка клевера» (за счет выпуклостей лобных и височных костей), укорочение и искривление костей голени с обеих сторон. Нами отмечено снижение количества вод с 19-й нед беременности.

346

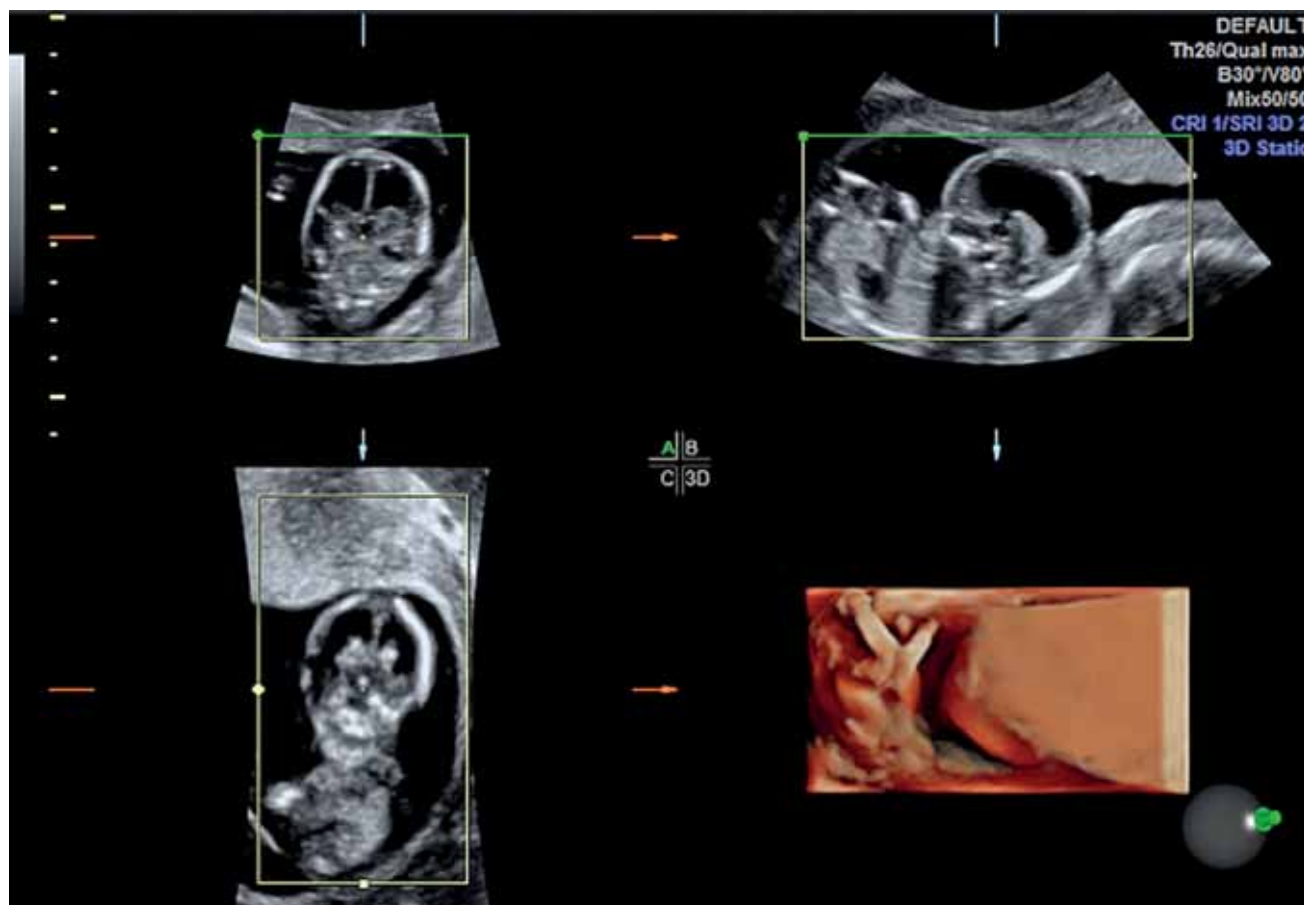


Рис. 3. Эхограмма 3D/4D. Режим мультиплановый. Беременность 16 нед. Подтвержденный врожденный порок развития плода. Двусторонняя внутренняя гидроцефалия. Маловодие. А, В, С — три взаимно перпендикулярные плоскости изображений головного мозга плода. D — поверхностный режим

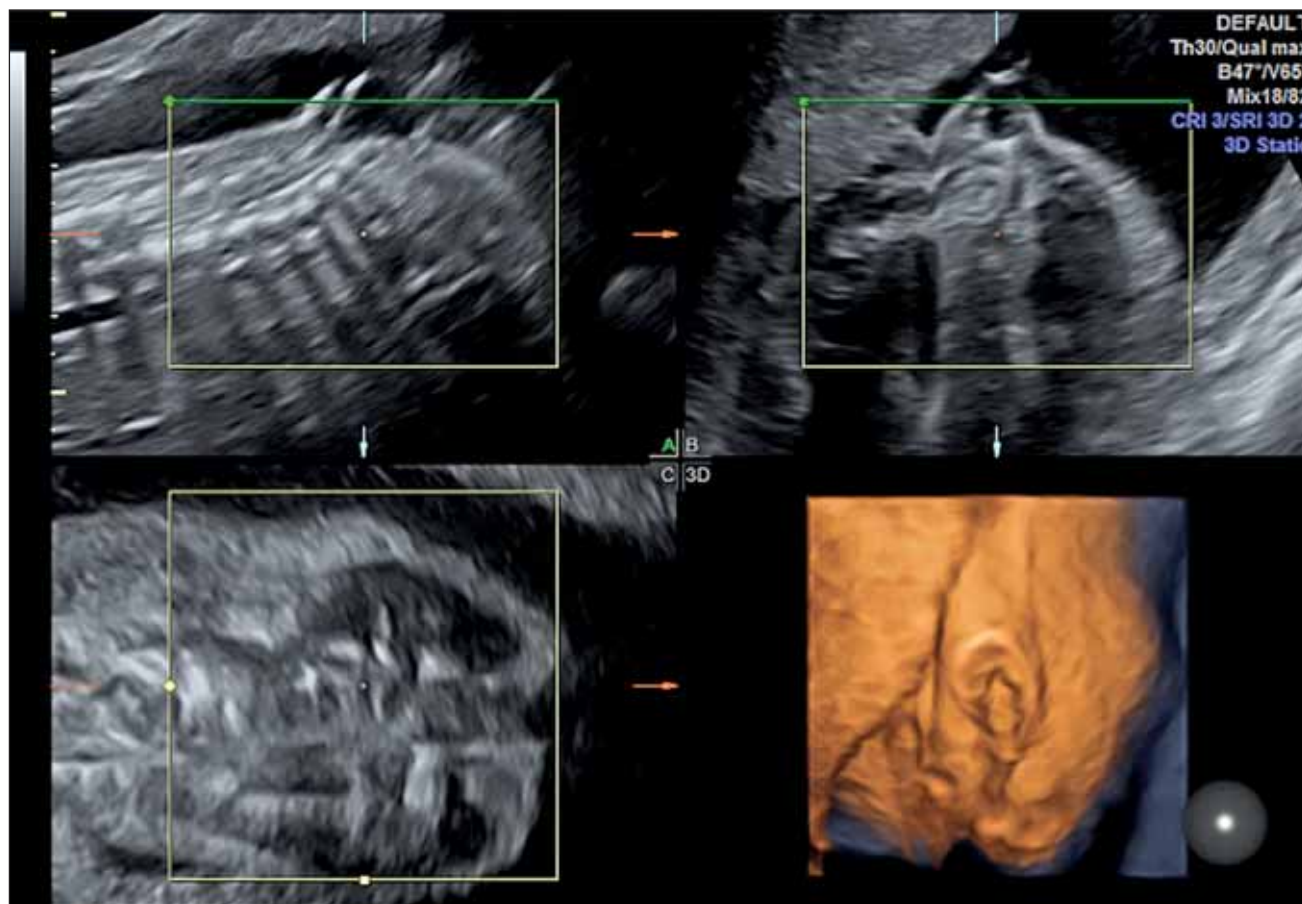


Рис. 4. Эхограмма 3D/4D. Режим мультиплановый. Беременность 23 нед. Подтвержденный врожденный порок развития плода. Spina bifida (сакральный отдел). Менингомиелоцеле. Маловодие. А, В, С — три взаимно перпендикулярные плоскости изображений позвоночника плода и менингомиелоцеле. D — поверхностный режим

Множественные пороки развития плода обнаружены у 13 пациенток (16,9%). Во всех случаях одним из критериев для постановки диагноза являлась тяжелая аномалия мочевыделительной системы плода (в 5 — двусторонняя дисплазия почек по типу аутосомно-рецессивного поликистоза, в 3 — двусторонняя агенезия почек, в 5 — мегацистис), наблюдалось резко выраженное маловодие или практически полное отсутствие околоплодных вод с 14-й нед беременности.

У пациенток контрольной группы врожденных пороков развития плода и маловодия не выявлено.

В основной группе у 6 женщин произошел самопроизвольный выкидыш в сроке до 21-й нед беременности, у 47 проведено досрочное прерывание беременности в сроке до 21-й нед беременности (по рекомендациям медицинских консилиумов). Всего в основной группе рождены 19 живых детей, 1 новорожденный умер на 9-е сут жизни. Перинатальные потери в основной группе отмечены в 5 случаях ($n = 5$ — антенатальная гибель плода в сроке до 32 нед беременности). Оперативное лечение в неонатальном периоде проведено 8 (42,1%) новорожденным. Исходы беременностей у пациенток основной группы представлены в табл. 2.

В группе пациенток с обструктивными уropатиями у плода беременность прервана по медицинским показаниям до 21-й нед гестации у 5 женщин, в 2 случаях наступила антенатальная гибель плода в сроках 24–25 нед беременности, в 9 случаях беременность завершена родами (3 — преждевременные, 6 — срочные). Из проанализированных нами 9 случаев новорожденных с обструктивными

уропатиями хирургическая коррекция в раннем неонатальном периоде (1–15 сут) выполнена у 7 пациенток. У пациенток с мультикистозной дисплазией почек у плода в обоих случаях беременность завершена срочными родами в сроке 38–39 нед гестации. Новорожденные определены в отделение патологии новорожденных ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной г. Твери для наблюдения и дообследования, в неонатальном периоде оперативное лечение не проводилось. У 2 пациенток с двусторонней агенезией почек у плода беременность прервана по медицинским показаниям до 21-й нед гестации. В 6 случаях односторонней агенезии у почек произошли срочные роды в сроке 38–39 нед беременности, новорожденные определены в отделение патологии новорожденных ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной г. Твери для наблюдения и дообследования. У всех пациенток ($n = 13$) с кистозной дисплазией по типу аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек плода инфантильного типа беременность прервана по медицинским показаниям до 21-й нед гестации.

У 3 пациенток с атрезией трахеи у плода проведено прерывание беременности по медицинским показаниям до 21-й нед гестации. У пациентки с атрезией гортани у плода произошли преждевременные роды в 30–31 нед беременности, у новорожденного проведена немедленная трахеотомия в связи с невозможностью спонтанного дыхания.

В случае пациентки с врожденным пороком сердца у плода, учитывая сопутствующие врожденные пороки развития, беременность прервана по медицинским показаниям до 21-й нед гестации.

Таблица 2. Исходы беременностей в группе с ранним маловодием и пороками развития у плода (*n* — число наблюдений)

Группы пороков развития у плода	Самопроизвольный выкидыш	Прерывание по медицинским показаниям	Аntenатальная гибель	Новорожденные
Пороки мочевыделительной системы: • обструктивные уропатии (<i>n</i> = 16) • мультикистозная дисплазия почек (<i>n</i> = 2) • агенезия почек (<i>n</i> = 8) • кистозная дисплазия почек (<i>n</i> = 13)	— — — —	5 — 2 13	2 — — —	9 2 6 —
Пороки органов дыхания (<i>n</i> = 4)	—	3	—	1
Пороки сердца (<i>n</i> = 1)	—	1	—	—
Генетические болезни плода (<i>n</i> = 14)	4	7	3	—
Пороки центральной нервной системы (<i>n</i> = 3)	—	3	—	—
Пороки костной системы (<i>n</i> = 3)	—	2	—	1
Множественные врожденные пороки развития (<i>n</i> = 13)	2	11	—	—
Итого (<i>n</i> = 77)	6	47	5	19

У пациенток с хромосомными аномалиями плода (*n* = 14) в 3 случаях произошел самопроизвольный выкидыш до 16-й нед беременности, в 7 случаях выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям до 21-й нед гестации, в 3 случаях наступила антенатальная гибель плода в сроке 24 и 26 нед.

У 3 пациенток с пороками центральной нервной системы плода беременность прервана по медицинским показаниям до 21-й нед гестации.

У 2 женщин с пороками развития костной системы плода беременность прервана по медицинским показаниям до 21-й нед гестации. У пациентки с синдромом Нагера у плода беременность пролонгирована по желанию пациентки, роды наступили в 37–38 нед, новорожденный умер на 9-е сут в отделении реанимации новорожденных ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной г. Твери.

У пациенток с множественными врожденными пороками развития у плода (*n* = 13) в 2 случаях произошел самопроизвольный выкидыш до 15-й нед беременности, в 11 случаях выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям до 21-й нед гестации.

Маловодие позволило акцентировать внимание на развитии органов у плода и при помощи более тщательного обследования поставить правильный диагноз (до 20 нед гестации, с использованием 3D/4D). Однако в отдельных наблюдениях требовалась МРТ-диагностика (особенно при динамическом наблюдении, из-за сложности визуализации органов плода (*n* = 5; 6,5% от общих наблюдений). В большинстве наблюдений при помощи трансабдоминального и трансвагинального доступов удалось четко визуализировать морфологию порока. При сохранении беременности после 22-й нед и наличии маловодия для исключения или подтверждения пороков развития у плода рекомендуется МРТ [9, 10].

Все роды в контрольной группе закончились рождением живых доношенных детей. Ранний неонатальный период у всех новорожденных протекал без осложнений.

По результатам проведенного исследования в основной группе (*n* = 77) по медицинским показаниям беременность прервана в 47 (61%) случаях, в 6 (7,8%) случаях произошел самопроизвольный выкидыш, в 5 (6,5%) — антенатальная гибель плода. Живыми родились 19 (24,7%) детей, хирургическое лечение в неонатальном периоде потребовалось в 8 (10,4%) случаях.

Дополнительные результаты исследования

В 1-й подгруппе основной группы (пациентки с выраженным маловодием, *n* = 54) потеря плода отмечена в 53 (98,1%) случаях. В 1 (1,9%) случае новорожденный умер на 9-е сут в отделении реанимации новорожденных ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной г. Твери. Во 2-й подгруппе основной группы (пациентки с умеренным маловодием, *n* = 23) гибель плода или новорожденного произошла у 5 (21,7%) пациенток (*p* < 0,05). У 18 (78,3%) пациенток беременность завершена рождением живых детей, в неонатальном периоде прооперировано 8 (44,4%) новорожденных.

В контрольной группе все беременности закончились рождением здоровых детей.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений при проведении исследования не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Маловодие в первой половине беременности при наличии пороков развития у плода является предиктором крайне неблагоприятного прогноза для беременности (потеря беременности составила *n* = 58; 75,3%). Инструментальное определение уменьшенного количества околоплодных вод в первой половине беременности (метод 3D/4D-эхографии) имеет очевидное практическое значение, так как отсутствует альтернатива для выявления маловодия. Степень выраженности маловодия увеличивает вероятность тяжелых акушерских осложнений.

Обсуждение основного результата исследования

Известно, что маловодие является неспецифическим акушерским осложнением. В отдельных сообщениях [2, 3, 11, 12] указывается на значительные риски для плода при наличии маловодия. Анализ подобных случаев, как, правило, приходится на конец 2-го и 3-й триместр беременности. Вместе с тем клинические особенности течения беременности при наличии раннего маловодия (конец 1-го, начало 2-го триместра) изучены недостаточно, в том числе при пороках развития у плода. Известные

методы определения маловодия в первой половине беременности (рутинное ультразвуковое исследование) не позволяют достоверно определить это состояние до конца 2-го триместра, за исключением полного отсутствия вод [13]. В нашем исследовании мы применили разработанный нами метод 3D/4D ультразвукового определения объема максимального кармана амниона, который показал возможность диагностики маловодия с высокой точностью [5]. Предметом анализа в нашей работе послужили пациентки с наличием пороков развития плода и ранней манифестацией маловодия. При анализе спектра врожденных пороков развития плода в нашем исследовании преобладали пороки мочеполовой системы — 50,6% ($n = 39$), хромосомные аномалии — 18,2% ($n = 14$), множественные врожденные пороки развития — 16,9% ($n = 13$), также встречались пороки дыхательной системы — 5,2% ($n = 4$), центральной нервной системы — 3,9% ($n = 3$), опорно-двигательного аппарата — 3,9% ($n = 3$). Полученные данные по возможным порокам у плода в сочетании с маловодием согласуются с результатами отдельных сообщений [4, 12]. По полученным нами данным, выявление маловодия до 21-й нед беременности является неблагоприятным прогностическим признаком и может сопровождаться пороками развития у плода.

Наиболее тяжелые случаи маловодия (полное отсутствие околоплодных вод) в нашем исследовании получены уже на сроках 15–16 нед в сочетании с неблагоприятным прогнозом у плода, что согласуется с данными других авторов [2–4]. Вместе с тем в литературе не представлен прогноз беременности и родов с маловодием, манифестирующим в первой половине беременности, особенно в случаях возможной хирургической коррекции пороков после рождения. Проведенное исследование показало, что среди новорожденных от матерей с умеренным маловодием, манифестирующим в первой половине беременности ($n = 18$), в 8 (44,4%) случаях проведено оперативное лечение. В эту группу среди всех пороков вошли преимущественно пороки с обструкцией мочевыводящих путей, которые к тому же являлись изолированными. Однако в подавляющем большинстве случаев сочетания раннего маловодия и порока развития у плода мы наблюдали антенатальную гибель или прерывание беременности по медицинским показаниям по рекомендации консилиума. Частое прерывание беременности в таких случаях было обусловлено тяжестью пороков и невозможностью эффективного лечения после рождения ($n = 47$; 61%). Многими исследователями отмечена корреляция маловодия с высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности [2, 3, 12, 14–17].

В нашем исследовании подтверждена очевидная взаимосвязь между тяжестью маловодия и прогнозом для жизни плода и новорожденного, что согласуется с данными отдельных авторов. В ходе проведенного исследования

выявлено, что раннее маловодие является надежным признаком тяжелых пороков развития у плода. Данное обстоятельство позволяет уменьшить число акушерских осложнений, учесть эти данные в новых протоколах по ведению беременности, использовать 3D/4D-эхографию для оценки количества околоплодной жидкости с целью выявления раннего маловодия при проведении второго скрининга в акушерских исследованиях [18].

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования явились затрудненная визуализация, связанная с уменьшенным количеством околоплодных вод в основной группе, и наличие у беременной женщины ожирения (ИМТ более 35).

Заключение

Маловодие в первой половине беременности в сочетании с пороком развития у плода следует считать крайне неблагоприятным клиническим признаком для прогноза развития беременности и здоровья плода и новорожденного. При этом потеря плода составила 75,3% ($n = 58$). 3D/4D ультразвуковое сканирование позволяет надежно определять маловодие в первой половине беременности, а по степени его выраженности — предполагать характер осложнений.

349

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. С.М. Воеводин — разработка дизайна исследования, проведение ультразвуковых исследований, анализ данных ультразвукового исследования с клиническим течением беременности, определение диагностической эффективности ультразвуковых технологий; Т.В. Шеманаева — проведение ультразвуковых исследований, анализ данных ультразвукового исследования с клиническим течением беременности; А.В. Серова — проведение ультразвуковых исследований, анализ данных ультразвукового исследования с клиническим течением беременности, определение диагностической эффективности ультразвуковых технологий, проведение статистической обработки полученных данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воеводин С.М. *Дифференциальная диагностика заболеваний и пороков развития центральной нервной системы и лица у плода*: дис. ... д-ра мед. наук. — М.: 2012. — 233 с. [Voevodin SM. *Differentsial'naya diagnostika zabolevaniy i porokov razvitiya tsentral'noi nervnoi sistemy i litsa u ploda*. [dissertation]. Moscow; 2012. 233 p. (In Russ.)]
2. Кутова И.А., Смирнова Е.Л., Громова А.Л. Течение беременности и родов и состояние новорожденных при маловодии // *Актуальные проблемы современной медицины*: матери-

- лы VII итоговой научной конференции ИМО НовГУ 17–21 апреля 2000 г. Великий Новгород; 2000. — Т. 2. — С. 82–85. [Kutovaya IA, Smirnova EL, Gromova AL. *Techenie beremennosti i rodov i sostoyanie novorozhdennykh pri malovodii*. *Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny*: materialy VII itogovoi nauchnoi konferentsii IMO NovGU 17–21 April 2000. Veliky Novgorod; 2000. Vol. 2. P. 82–85. (In Russ.)]
3. Айламазян Э.К., Кулаков В.Е., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. *Акушерство*: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа;

2014. — С. 420–425. [Ailamazyan EK, Kulakov VE, Radzinskii VE, Savel'eva GM. *Akusherstvo*: Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. P. 420–425. (In Russ.)]
4. Cortés-Osorio B, Concheiro-Guisán A, Fernández-Eire P, Vázquez-Castelo JL. Neonatal ascites and oligohydramnios: the role of kidney. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(9):1825–1826. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.664197>
 5. Воеводин С.М., Серова А.В., Шеманаева Т.В. Оценка количества околоплодных вод при помощи 3D/4D-эхографии в первой половине беременности // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. — 2020. — Т. 10. — № 3. — С. 120–129. [Voevodin SM, Serova AV, Shemanaeva TV. Assessment of the amount of amniotic fluid using 3D/4D echography in the first half of pregnancy. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020;10(3):120–129. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-3-120-129>
 6. Блинов А.Ю., Медведев М.В. *Основы ультразвуковой фетометрии*: учебное пособие. — 3-е изд., доп. — М.: Реальное время; 2016. — 168 с. [Blinov AY, Medvedev MV. *Osnovy ul'trazvukovoi fetometrii*: Textbook. 3rd ed., add. Moscow: Real'noe vremya; 2016. 168 p. (In Russ.)]
 7. Практические рекомендации ISUOG по проведению ультразвукового исследования плода во втором триместре беременности // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2015. — № 3. — С. 96–114. [Practice guidelines ISUOG for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015;(3):96–114. (In Russ.)]
 8. *Неонатология*. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н.Н. Володина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — 896 с. [*Neonatologiya*. National guide. A brief edition. Volodin NN, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 896 p. (In Russ.)]
 9. Солопова А.Е., Синицын В.Е., Хуисман Т. Возможности МРТ в антенатальной диагностике аномалий развития центральной нервной системы плода // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. — 2011. — № 3. — Т. 1. — С. 32–43. [Solopova AE, Sinityn VE, Huisman T. Fetal magnetic resonance imaging in evaluation of central nervous system anomalies. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2011;1(3):32–43. (In Russ.)]
 10. Robinson I. Fetal magnetic resonance imaging: a valuable diagnostic tool. *Infant*. 2009;5(4):124–126.
 11. Шеманаева Т.В. *Эхографическая и клинико-морфологическая оценка плацентарной недостаточности инфекционного генеза*: дис. ... д-ра мед. наук. — М.; 2014. — 175 с. [Shemanaeva TV. *Ekhograficheskaya i kliniko-morfologicheskaya otsenka platsentarnoi nedostatocnosti infektsionnogo geneza*. [dissertation]. Moscow; 2014. 175 p. (In Russ.)]
 12. Нагайцева Е.А. Возможности пренатальной ультразвуковой диагностики угрожающих состояний плода // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. — 2012. — Т. 2. — № 4. — С. 79–81. [Nagaitseva EA. Availability of prenatal ultrasound diagnostic of perilous fetal conditions. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2012;2(4):79–81. (In Russ.)]
 13. Мудров В.А., Мочалова М.Н., Мудров А.А. Особенности определения объема околоплодных вод на современном этапе // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2018. — Т. 67. — № 5. — С. 74–84. [Mudrov VA, Mochalova MN, Mudrov AA. Amniotic fluid volume assessment at the present stage of development. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(5):74–84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD67574-84>
 14. Чечнева М.А., Титченко Ю.П., Лысенко С.Н. Клиническое значение ультразвукового исследования околоплодных вод // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2013. — № 1. — С. 12–16. [Chechneva MA, Titchenko YuP, Lysenko SN. Clinical significance of ultrasound examination of amniotic fluid. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;(1):12–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD68295-108>
 15. Kozinszky Z, Sikovanyecz J, Pásztor N. Severe midtrimester oligohydramnios: treatment strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(2):67–76. doi: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000051>
 16. Visvalingam G, Purandare N, Cooley S, et al. Perinatal outcome after ultrasound diagnosis of anhydramnios at term. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(1):50–53. doi: <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.618891>
 17. Magann EF, Chauhan SP, Hitt WC, et al. Borderline or marginal amniotic fluid index and peripartum outcomes: a review of the literature. *J Ultrasound Med*. 2011;30(4):532–538. doi: <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.4.523>
 18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 № 27960). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 1, 2012 No. 572n (ed. dated January 12, 2016) “Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilyu “akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)” (Registered in the Ministry of Justice of Russia dated April 2, 2013 No. 27960). (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Серова Алена Владимировна, ассистент [*Alyona V. Serova*, Assistant]; адрес: 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; [address: 4 Sovetskaja str., 170100 Tver, Russia]; e-mail: serovaaleona@yandex.ru, SPIN-код: 9171-7167, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1412-1965>

Воеводин Сергей Михайлович, д.м.н., профессор [*Sergey M. Voevodin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: voevod37@yandex.ru, SPIN-код: 3615-0906, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8048-3185>

Шеманаева Татьяна Викторовна, д.м.н., профессор [*Tatiana V. Shemanaeva*, MD, PhD, Professor]; e-mail: t.shemanaeva@rambler.ru, SPIN-код: 6537-9667, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0731-4788>

Е.О. Бахрушина¹, М.Н. Анурова^{1, 2}, А.В. Алешкин²,
Н.Б. Демина¹, И.И. Краснюк¹,
Н.В. Пятигорская¹, В.В. Береговых^{1, 3}

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

² Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского,
Москва, Российская Федерация

³ Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

Современные тенденции применения и создания лекарственных препаратов бактериофагов

В статье рассмотрены основные направления использования бактериофагов в качестве альтернативы или дополнения к антибиотикотерапии. Авторы дают характеристику препаратам бактериофагов и парфюмерно-косметическим продуктам, содержащим бактериофаги, представленным на фармацевтическом рынке Российской Федерации. Отмечается, что узкий ассортимент как лекарственных препаратов, так и косметических средств с бактериофагами снижает комплаентность пациентов и затрудняет проведение фаготерапии. Рассматриваются перспективы и алгоритмы экстреморального изготовления лекарственных форм с бактериофагами для персонализированной терапии, разрабатываемые в странах Европы, США, Китае, Российской Федерации. Анализ научных публикаций по основным международным базам данных свидетельствует об интересе разработчиков к проблеме создания новых препаратов с бактериофагами со стабильным титром в различных лекарственных формах для перорального, наружного, местного, а также парентерального введения. Выделяются основные научные тенденции в разработке лекарственных форм — стабилизация литической активности фагов с помощью компонентов лекарственной формы и создание систем доставки бактериофагов. Одной из общемировых проблем фармацевтической разработки препаратов бактериофагов является недостаточная нормативная база. В Российской Федерации к решению этой проблемы подходят путем принятия и внедрения в производственную и клиническую практику методических указаний и клинических рекомендаций, а также регламентации на уровне основного стандарта качества лекарственных средств. В 2018 г. впервые в Государственную фармакопею Российской Федерации введены общая фармакопейная статья на «Бактериофаги лечебно-профилактические» и частные фармакопейные статьи на основные бактериофаги и их коктейли, производимые российской промышленностью. Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации создается нормативно-правовая база, с помощью которой расширение ассортимента лекарственных форм и путей введения бактериофагов, экстреморальное изготовление эффективных и стабильных препаратов наряду с их промышленным производством видится реализуемой задачей.

Ключевые слова: бактериофаги, фаготерапия, фармацевтическая разработка, биотехнология, персонализированная медицина

Для цитирования: Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Алешкин А.В., Демина Н.Б., Краснюк И.И., Пятигорская Н.В., Береговых В.В. Современные тенденции применения и создания лекарственных препаратов бактериофагов. *Вестник РАМН.* 2021;76(4):351–360. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1380>

Принято считать, что бактериофаги — «невидимые антагонисты бактерий» — были открыты независимо друг от друга английским ученым Ф. Туортом в 1915 г. и французским исследователем Ф. д'Эреллем в 1917 г., когда и было положено начало их изучению и применению в терапии инфекционных заболеваний. При этом сам феномен лизиса бактериальных клеток наблюдал еще в 1897 г. российский микробиолог Н.Ф. Гамалея, описав лизис *Bacillus anthracis* «неизвестным перевиваемым агентом», не указывая, однако, на его вирусную природу [1, 2].

Первым опытом применения бактериофагов были лекарственные формы для терапии дизентерии, которые Ф. д'Эрелль разработал и ввел в практику лечения солдат в период Первой мировой войны. В первой половине XX в. внедрение бактериофагов в клиническую практику велось активно, в результате чего были получены сведения об успешном применении их в терапии холеры, брюшного тифа и дизентерии.

Первая научная публикация А. Флеминга от 1922 г. о лизидиме и выделенном из грибов *Penicillium notatum* пенициллине обозначила начало «эры антибиотиков» и на многие годы отодвинула приоритет исследований бактериофагов на второй план. Тогда антибиотики по-

считали более эффективными и простыми для использования в терапии раневых бактериальных инфекций, и интерес к изучению бактериофагов продолжал поддерживаться лишь в немногих странах, среди которых СССР, где производство препаратов бактериофагов было впервые осуществлено в промышленных масштабах (Тбилисский институт бактериофагов, Грузинская ССР).

В период многочисленных военных кампаний и экстренных ситуаций советские специалисты культивировали, производили и внедряли в клиническую практику стафилококковый, стрептококковый, холерный, сальмонеллезный и шигеллезный бактериофаги. Препараты бактериофагов использовались не только в терапии раневых процессов, осложненных бактериальной инфекцией, но и для профилактики гнойных осложнений. В период Великой Отечественной войны в СССР впервые был использован комплексный препарат, представляющий собой коктейль бактериофагов, так называемый *пиобактериофаг* (*Puobacteriophage combined*). В настоящий момент Российская Федерация имеет самый богатый опыт применения лечебных и профилактических бактериофагов. Изучением возможностей фаготерапии занимаются также исследователи в США, Англии, Польше и других странах [1–3].

Таблица 1. Лекарственные препараты бактериофагов, зарегистрированные на территории Российской Федерации, производства АО «НПО Микроген»

Препарат	Регистрационный номер	Лекарственная форма
Бактериофаг колипротейный	ЛС-001998	Раствор для приема внутри, местного и наружного применения
Бактериофаг стафилококковый	P N001973/01	
Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный)	P N001976/01	
Секстафаг® (Пиобактериофаг)	ЛС-001049	
Пиобактериофаг поливалентный очищенный	ЛС-002031	
Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	ЛС-001361	
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	ЛС-001297	
Пиобактериофаг комплексный	ЛС-000700	
Бактериофаг протейный	P N001975/01	
Бактериофаг стрептококковый	P N001974/01	
Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE	ЛС-000624	
Бактериофаг коли	P N001977/01	
Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE	ЛС-002206	Таблетки
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	P N002560/01	
Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE	ЛС-002206	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	P N002560/01	
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	ЛС-002033	Раствор для приема внутри и ректального введения
Интести®-бактериофаг	ЛС-001999	

352

Фармацевтический рынок препаратов бактериофагов в Российской Федерации

Большинство препаратов бактериофагов, промышленно производимых в Российской Федерации, представляют собой универсальные композиции в жидкой форме — монокомпонентные фаголизаты или их смеси, в некоторых случаях с добавлением консервантов (8-гидроксихинолина сульфата, хинозола и др.), предна-

значенные для перорального, местного или наружного применения (табл. 1). Клинические специалисты, использующие эти лекарственные препараты в фаготерапии, отмечают низкую комплаентность пациентов при назначении жидкой формы [4], а главное — в жидких формах зачастую наблюдается падение титров бактериофагов при хранении (вплоть до 3–5 раз), приводящее к значительному снижению эффективности препарата [5, 6].

**E.O. Bakhrushina¹, M.N. Anurova^{1,2}, A.V. Aleshkin², N.B. Demina¹,
I.I. Krasnyuk¹, N.V. Pyatigorskaya¹, V.V. Beregovykh^{1,3}**

¹ Sechenov First Medical University, Moscow, Russian Federation

² Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology G.N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation

³ Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Modern Tendencies of the Use and Development of Drugs of Bacteriophages

The article discusses the main uses of bacteriophages as an alternative or supplement to antibiotic therapy. The authors characterize the drugs of bacteriophages and perfume and cosmetic products containing bacteriophages presented on the pharmaceutical market of the Russian Federation. Prospects and algorithms for the extemporal manufacture of medicinal forms with bacteriophages for personalized therapy, developed in countries of Europe, USA, China, Russian Federation are considered. The analysis of scientific publications on the main international databases shows the interest of the developers in the problem of the creation of new bacteriophages preparations with stable titer in different medicinal forms for routes of medication administration. One of the problems of pharmaceutical development of such products is the insufficient regulatory framework. It was noted that for the first time in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation a general pharmacopaeic article “Bacteriophages medicinal-prophylactic” and private pharmacopaeic articles about the main bacteriophages and their cocktails produced by the Russian industry were introduced. It has been shown that expansion of the range of medicinal forms and ways of introducing bacteriophages, extemporal manufacture of effective and stable preparations along with their industrial production — an attainable task.

Keywords: bacteriophages, phage therapy, drug design, biotechnology, personalized medicine

For citation: Bakhrushina EO, Anurova MN, Aleshkin AV, Demina NB, Krasnyuk II, Pyatigorskaya NV, Beregovykh VV. Modern Tendencies of the Use and Development of Drugs of Bacteriophages. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):351–360. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1380>

Таблица 2. Парфюмерно-косметические средства с бактериофагами, зарегистрированные на территории Российской Федерации

Наименование	Регистрационный номер декларации о соответствии / номер государственной регистрации	Назначение	Состав коктейля бактериофагов
Фагодент®	RU Д-RU.A.Ж23.В.Ф0830	Гигиенические процедуры для полости рта	56 видов бактериофагов против 19 инфекций
Фагодерм®	RU Д-RU.AE96.В.01343/20	Гигиена и нормализация микрофлоры кожи и мягких тканей	47 видов бактериофагов против 16 инфекций
Фагогин®	KZ.18.01.79.001.E.003056.10.13	Средство для интимной гигиены	40 видов бактериофагов против 13 инфекций
Отофаг®	RU Д-RU.AЮ.18.В.02380/20	Гигиена и нормализация микрофлоры ЛОР-органов	32 видов бактериофагов против 12 инфекций

Зарегистрированные на территории Российской Федерации парфюмерно-косметические средства для ухода с бактериофагами содержат различные их коктейли и выпускаются в форме гелей с одинаковым составом вспомогательных веществ: гелеобразователь — редкосшитый акриловый полимер карбопол, экстракт календулы, консервант нипазол, вода (табл. 2). Однако сегодня хорошо известно, что эффективность лекарственных препаратов во многом зависит именно от вида и состава лекарственной формы, которые должны соответствовать способу введения, максимально раскрывать терапевтическое действие препарата и обеспечивать приверженность пациента к соблюдению правил медикаментозной терапии, не вызывая негативных реакций.

Перспективы для персонализированной терапии

В то время как в Российской Федерации имеется продолжительная практика промышленного производства препаратов бактериофагов, в Европе до сих пор решается вопрос, должны ли препараты бактериофагов производиться промышленно или экстемпорально. В поддержку идеи экстемпорального изготовления препаратов бактериофагов приводятся следующие доводы: для таких препаратов неприемлемы маркетинг и реклама; ограниченные одним пациентом объем серии и срок хранения будут способствовать поддержанию стабильности титра бактериофага в препарате, изготовленном без использования сложных технологических приемов; отсутствие патентной защиты на субстанцию иммунобиологического происхождения (а только на способ ее получения и очистки) будет давать фармацевтическим компаниям необоснованную прибыль; на основе использования экстемпоральных препаратов возможна реализация персонализированного подхода к лечению пациентов [7, 8].

В некоторых европейских государствах были предприняты попытки разработки проектов руководств, издания практических монографий, посвященных изготовлению бактериофагов и препаратов на их основе.

По мнению специалистов, платформой для организации персонализированного подхода является создание общего банка (библиотеки) бактериофагов. Это позволит предотвратить нежелательные изменения литического действия фагов, так как их культивирование из клинического материала будет проводиться согласно утвержденным стандартным процедурам и методикам. Серия про-

дукта, сопровождаемая результатами оценки качества, передается в больничную аптеку для включения в лекарственные формы и дальнейшего использования в персонализированной терапии. Известны алгоритмы организации персонализированного подхода к проведению фаготерапии, использующиеся в Российской Федерации, Бельгии, Китае. Все они включают в себя следующие этапы: выделение бактерий-возбудителей из клинического материала пациента; выбор бактериофага из библиотеки (коллекции) соотносительно с чувствительностью возбудителя к нему; стандартизация бактериофага (коктейля бактериофагов) согласно принятым нормативными документами характеристикам (литическая активность, чистота, бактериальный эндотоксин); введение в состав лекарственной формы, выбранной согласно способу введения и локализации воспалительного процесса; наблюдение за эффективностью фаготерапии — мониторинг эффективности фаговой терапии, обнаружение появления устойчивых к фагам штаммов. В разработанном отечественными специалистами алгоритме также присутствует этап определения антифагового иммунного ответа с учетом различной чувствительности возбудителя к препаратам бактериофагов разных серий как дополнительный инструмент скрининга иммунобиологической субстанции перед введением в систему доставки. Этот алгоритм был успешно апробирован на клинических базах Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (Москва) и Государственной клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова (Москва), а также в отделении кардиоторакальной, трансплантационной и сосудистой хирургии Ганноверской медицинской школы [4, 9].

В настоящее время не существует официальных руководящих принципов в отношении клинического использования (например, медицинских показаний, составов и нозологии) лекарственных препаратов бактериофагов экстемпорального изготовления. Тем не менее экспертами военного госпиталя им. Королевы Астрид в Брюсселе, Федерального агентства по лекарственным средствам и изделиям медицинского назначения Бельгии (Federal Agency for Medicines and Health Products; FAMHP) и Бельгийского научного института общественного здравоохранения были даны практические рекомендации в виде монографии для разработчиков бактериофагов как активных фармацевтических субстанций с ограниченным статусом использования (для внутрибольничных аптек), которую планируется дополнить и внедрить в ближайшее время как в Бельгии, так и, возможно, на европейском уровне [7].

Поиск новых препаратов бактериофагов

Согласно проведенному патентному и научному поиску по базам PubMed, Scopus, Web of Science (ключевые слова: *bacteriophages*; *dosages form*; *drug design*; *drug delivery*), интерес исследователей к разработке новых лекарственных форм бактериофагов в последние десятилетия растет. За период с 2000 по 2021 г. в Федеральном институте промышленной собственности зарегистрировано 42 патента на фармацевтические композиции бактериофагов в 12 различных лекарственных формах для перорального, наружного, местного, ингаляционного, а также парентерального применения. Наибольшие доли из общего количества запатентованных композиций с бактериофагами приходятся на таблетки (25%), растворы (17%) и гели (14%). Это объясняется широкой распространенностью перорального введения бактериофагов, а также оптимальными потребительскими характеристиками и высокой степенью разработанности технологии этих лекарственных форм.

Несмотря на многолетний опыт терапии, сопровождающейся пероральным приемом бактериофагов, и большое количество зарегистрированных в Российской Федерации препаратов для перорального применения (см. табл. 2), фармакокинетика бактериофагов при приеме внутрь остается до конца не изученной. До сих пор не накоплен достаточный опыт изучения побочных эффектов, опосредованных применением бактериофагов. В 2021 г. было опубликовано исследование М. Gangwar et al. [10], описывающее изучение побочных реакций и иммунного ответа после однократного введения бактериофага *Klebsiella pneumoniae* XDR в дозах 10^{15} и 10^{20} БОЕ/мл крысам Charles Foster (в исследовании острой токсичности) и суточной дозы в течение 28 дней (при исследовании подострой токсичности). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии различий в гематологическом, биохимическом и цитокиновом профиле по сравнению с контрольной группой. При макроскопическом и гистопатологическом исследовании никаких значительных изменений ни в одной из групп не наблюдалось. Длительное пероральное введение бактериофагов также не вызывало заметного иммунного ответа.

Пероральный прием препаратов бактериофагов отягощен необходимостью защиты иммунобиологической активной фармацевтической субстанции от кислой среды желудка. В диссертационной работе Н.А. Ковязиной приводится сравнительная фармакокинетика коктейля бактериофагов *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Kl. pneumoniae* после перорального приема в традиционной жидкой и твердой кислоторезистентной форме, полученной методом сухого гранулирования с последующим таблетированием. Исследования показали, что при пероральном введении лабораторным животным происходят всасывание бактериофагов в кровь, циркуляция в организме и выведение с мочой и каловыми массами. Независимо от лекарственной формы все компоненты коктейля бактериофагов обнаруживались в сыворотке крови, моче и кале уже через 2 ч после приема препаратов. Однако при введении таблетированной кислоторезистентной формы наблюдали в 2–3 раза большее проявление литической активности коктейля бактериофагов в сравнении с референсной жидкой формой [11]. На основании полученных данных можно сделать вывод о лабильности бактериофагов в кислой среде желудка.

В настоящее время разработка кислоторезистентных твердых лекарственных форм ведется параллельно

учеными из России, Великобритании, Италии и США [11–19]. В университете Лафборо (Loughborough University, Leicestershire, England) исследования под руководством Г.К. Vinner продемонстрировали положительный опыт использования технологии микрокапсулирования и мембранного эмульгирования для создания кислотостойчивой твердой фармацевтической композиции для перорального приема, содержащей бактериофаг Felix O1, специфичный для *Salmonella* [16], или бактериофаг *E. coli* [12].

В статье G.K. Vinner et al. [13] описано получение таблетированной лекарственной формы путем прессования из предварительно полученного распылительной сушкой гранулята на основе Eudragit® S100 и трегалозы. В ходе эксперимента выдвинута гипотеза о том, что добавление трегалозы в состав гранулята защищает бактериофаги от повышенных температур и высыхания, возникающих во время распылительной сушки. Показано, что прессование высушенных распылением инкапсулированных фагов в таблетки значительно улучшает их стабильность при воздействии искусственной желудочной жидкости по сравнению с микрокапсулами, полученными в работе [14].

В своей последней работе, опубликованной в 2021 г., исследовательская команда университета Лафборо продемонстрировала успешное применение технологий мембранного эмульгирования и тройного инкапсулирования для контролируемого высвобождения в определенном локусе ЖКТ (при pH 5,5; 6 и 7) на примере бактериофага *E. coli* [17].

Группа ученых из Политехнического университета Вирджинии (Virginia Tech, Blacksburg, USA) и медицинской школы Гарварда (Harvard Medical School, Boston, USA) в своем многопрофильном исследовании [18] показала возможность нарушения экспрессии генов *E. coli in situ* после однократного перорального введения умеренного фага λ , экспрессирующего программируемый dCas9. Для инкапсуляции методом влагоактивизированного гранулирования суспензией бактериофага в буферном растворе получали альгинатное ядро, которое затем покрывали растворами полиэтиленимина и пектина с добавлением фагового буфера до образования тонких пленочных слоев по оригинальной технологии Гарвардского университета. Полученная система доставки была изучена *in vivo* на модели самок белых мышей BALB на предмет эффективности инкапсулированного бактериофага (по подавлению флуоресценции) и количественной оценки бактериальной колонизации кишечника после однократного введения системы доставки. После получения положительного заключения об эффективности разработанной системы был сделан вывод об успешной апробации стратегии генетического контроля путем долговременной модификации кишечных бактерий с использованием одной самораспространяющейся дозы.

Перспективны новые разработки систем доставки бактериофагов и в отношении *H. pylori*. Исследование Р. Cuomo et al. [19] затрагивает разработку терапевтического средства, фармакологический эффект которого основан на синергичном действии фага *H. pylori* и лактоферрина, адсорбированного на наночастицах гидроксипатита. В ходе исследований *in vitro* было показано, что полученный комплекс является модулятором воспаления, ослабляя активацию фактора транскрипции NF- κ B и, в свою очередь, высвобождение провоспалительных цитокинов, а также эффективно защищает эпителиальные клетки от индуцированного *H. pylori*

окислительного стресса путем активации экспрессии видов антиоксидантов.

Применение бактериофагов в **аэродисперсных лекарственных** формах оправдано серьезной проблемой инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами — *P. aeruginosa*, *S. aureus*, поражающих органы дыхания (бактериальные пневмонии, муковисцидоз), дающих высокую летальность. Для фаготерапии разрабатываются препараты в формах интраназальных спреев, аэрозолей, растворов для использования в небулайзерах, а также порошков для ингаляций [20–23].

В исследовании J. Prazak et al. [24], где проводили пульмональную терапию пневмонии с использованием бактериофага *P. aeruginosa*, было показано, что ингаляционно вводимые крысам (с помощью небулайзера) бактериофаги остаются локализованными в легочной ткани и практически не обнаруживаются в других органах. В работе [25] сравнивается ингаляционное и внутрибрюшинное введение бактериофагов *B. cepacensis* зараженным мышам. Показано, что степень бактериальной нагрузки в пораженных легких после введения бактериофагов двумя альтернативными путями отличается, однако и после внутрибрюшинного введения бактериофаги обнаруживаются в тканях легкого. Для ингаляционного введения используются бактериофаги в виде лиофилизатов и растворов. Лиофильно высушенные бактериофаги вводятся с помощью порошковых или капсульных ингаляторов, а растворы — с помощью небулайзеров и аэрозольных баллонов. Агрегатное состояние бактериофагов как фармацевтической субстанции влияет не только на способ введения, но и на стабильность их титра в процессе хранения и применения. Так, в исследовании S.S.Y. Leung et al. было показано, что струйное распыление способно приводить к механическим повреждениям бактериофагов, в результате чего снижались их титр в органе-мишени и, как следствие, эффективность терапии [26, 27]. Изучали бактериофаги семейств *Podoviridae* (PEV2), *Mycoviridae* (PEV40) и *Syphoviridae* (D29) с помощью трансмиссионной электронной микроскопии; выявлены значительные изменения в структурах фагов после струйного распыления, коррелирующие с потерей инфекционности. Таким образом, установлено, что важными параметрами, которые необходимо учитывать при разработке новых эффективных препаратов для ингаляционного введения с помощью небулайзеров, являются размер фаговых частиц, длина хвоста бактериофага, а также тип распылительного устройства и скорость распыления.

Порошки и микрокапсулы для ингаляции являются популярной альтернативой введению жидкой субстанции бактериофагов — более 70% разрабатываемых аэродисперсных препаратов представлены твердыми формами. Однако необходимо отметить, что до сих пор нет полной оценки различия в эффективности ингаляционного введения жидкой и твердой субстанции бактериофагов, поэтому преимущества той или иной альтернативной формы могут базироваться только на стабильности их титра в конкретных композициях.

Хотя фармакокинетика бактериофагов при ингаляционном введении до сих пор до конца не изучена, эффективность аэродисперсных лекарственных форм показана в многих экспериментах *in vivo* [20–25].

Одним из основных широко известных и наиболее востребованных способов применения бактериофагов является **наружное применение** на ожоговых и раневых поверхностях [5, 6].

В исследовании M. Cheng et al. [28] показана возможность использования мази в качестве средства доставки бактериофагов на пораженную поверхность. К адсорбционной мази на основе вазелина и ланолина Aquaphor Healing Ointment® (Beiersdorf AG, Germany), содержащей пантенол в качестве действующего компонента, в условиях внутрибольничной аптеки добавляли фаголизин *S. aureus* LysGH15 и апигенин. Исследование проводилось на животной модели с инфицированной раневой поверхностью. Было показано, что при обработке раны мазью с содержанием фаголизина среднее количество бактериальных колоний уменьшилось примерно до 10^2 КОЕ/мг через 18 ч после обработки, в то время как среднее количество у животных, которые не получали раневую терапию, составило примерно 10^5 КОЕ/мг. Таким образом, показано, что бактериофаги способны высвобождаться из мажевой основы, сохраняя титр, достаточный для фармакологической эффективности.

Для облегчения медицинских манипуляций в раневой и ожоговой фаготерапии в последние десятилетия существенно расширен ассортимент лекарственных форм с бактериофагами для наружного применения — в настоящее время известны как препараты, так и разработки в виде мягких лекарственных форм, губок, пленок, а также наноэмульсий для обработки раневых повязок [29–34].

В работе P.P. Esteban et al. [30] предложено использование прямой наноэмульсии бактериофага *S. aureus*, полученной путем термопотенцированной инверсии фаз, для обработки раневых повязок. Отмечена стабильная литическая активность лекарственной формы в отношении *S. aureus* при хранении при комнатной температуре (18–20 °C) или при температуре ниже 4 °C в течение 10 дней, и установлено существенное влияние эмульгаторов на титр бактериофагов в составе лекарственной формы.

В начале 2000-х гг. в Грузии был разработан лекарственный препарат Phagobioderm™ в форме биоразлагаемой пленки для нанесения на раневую поверхность. За прошедшие десятилетия накоплен положительный клинический опыт его применения в раневой терапии [31]. Phagobioderm™ содержит ципрофлоксацин, анестезин, протеолизический фермент α -химотрипсин, а также коктейль бактериофагов (Пиофаг) *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*. Клинические исследования, включающие 107 пациентов, демонстрировали эффективность Phagobioderm™ по сравнению с традиционной терапией. Раны/язвы полностью зажили у 67 (70%) из 96 пациентов, для которых были доступны данные наблюдения. Отмечалось, что гнойный дренаж прекратился в течение 2–7 дней. Клиническое улучшение было связано с быстрой (7 дней) элиминацией этиологического агента — штамма *S. aureus* [31].

Опыт создания биодеградируемых пленок с бактериофагами имеется также у индийских и российских ученых [32, 33]. В исследовании Н.А. Ковязиной и соавт. [15] отмечено влияние состава матрицы пленки на литическую активность бактериофагов *P. aeruginosa*, *S. aureus*. Были проанализированы потенциально перспективные полимеры природного, полусинтетического и синтетического происхождения — пектин, желатин, коллаген, натрия альгинат, метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, поливиниловый спирт. Бактериофаги *P. aeruginosa* демонстрировали стабильность в составе гелей поливинилового спирта, производных целлюлозы, коллагена и же-

латина, в то время как бактериофаги *S. aureus* — только в составе желатинового, коллагенового и метилцеллюлозного гелей. Авторами выдвинута гипотеза, что дезактивация бактериофагов *S. aureus* в составе альгинатных и пектиновых гелей, возможно, связана с сорбцией бактериофага.

Исследования международной группы из Бразилии и Португалии, опубликованные в 2020 г. [33] в продолжение многолетней работы с ионными жидкостями, затрагивают вопрос разработки альгинатного гидрогеля, включающего бактериофаг *Acinetobacter baumannii*, с использованием ионной жидкости холина олеата. Бактериофаги, выделенные из сточных вод больниц и очистных сооружений в Сорокабе (Бразилия), были стабильны в среде ионной жидкости, которая, исполняя роль растворителя и пенетратора, обеспечила высокую эффективность трансдермальной доставки.

В последние годы эндопротезирование становится важным вектором применения бактериофагов в раневой терапии [34, 35]. Обработка протезов, имплантатов, операционного поля, а также катетеров растворами и гелями бактериофагов позволяет эффективно предотвращать образование биопленок на медицинских устройствах. В статье T. Ferru et al. [34] приведен клинический случай эффективного использования препарата с бактериофагами, полученного в госпитальных условиях на основе коммерчески доступного геля для обработки протезов Defensive Antiadhesive Coating® (DAC®, Novagenit SRL, Italy). При проведении *in vitro* оценки влияние гидрогеля DAC® на активность бактериофагов было показано, что выбранные фаги очень быстро высвобождались из гидрогеля, а затем их титры оставались стабильными в течение как минимум 6 ч.

Имеется успешный опыт разработки стабильных и эффективных составов **суппозиториев**, содержащих бактериофаги [36, 37]. В работе С.С. Бочкаревой и соавт. [36] изучалась фармакокинетика бактериофагов *P. aeruginosa*, *S. enteritidis* и *E. coli* после ректального введения лабораторным животным в составе суппозиториев. Проведенные фармакокинетические исследования показали, что независимо от размеров вирусных частиц фаги определяются в разные сроки эксперимента в крови, моче и фекалиях, что подтверждает возможность их системного действия при ректальном введении.

В работе М.Н. Ануровой и соавт. [37] описан успешный опыт получения термореверсивного вагинального геля на основе комбинации плороника и производных целлюлозы с коктейлем бактериофагов, лизирующих патологическую микрофлору влагалища.

М. Alfadhel et al. [38] поднимается вопрос о необходимости разработки **назальных форм** препаратов бактериофагов для терапии заболеваний, вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком. В работе [38] приводятся результаты получения назальных пленок на основе гидроксипропилметилцеллюлозы в комбинации с желатином и маннитолом путем лиофилизации. Несмотря на значительное падение титра бактериофагов (в 10 раз после лиофилизации до 10^8 БОЕ на одну пленку, затем еще в 100–1000 раз в течение 6–12 мес хранения при 4 °С), полученная лекарственная форма демонстрировала литическую активность, поскольку эффективная концентрация бактериофага, определенная в предварительных испытаниях, равнялась 6×10^5 БОЕ на дозу.

Современная офтальмология также открыта для внедрения фаготерапии. По результатам исследо-

ваний [39, 40], использование бактериофагов целесообразно в терапии кератита и эндофтальмита, вызываемых антибиотикорезистентными бактериями *Enterococcus* spp. и *S. aureus*.

В статье A. Fadlallah et al. [39] описан клинический случай, в ходе которого пациентка, на протяжении 11 лет страдавшая рецидивирующим бактериальным кератитом, вызванным метициллинрезистентным золотистым стафилококком, прошла 4-недельный курс фаготерапии в Фаговом терапевтическом центре (Тбилиси, Грузия) с использованием бактериофага *S. aureus* SATA-8505 (АТСС РТА-9476). Фаготерапия включала местное (глазные капли и назальный спрей) и общее (интравентрикулярное введение) лечение. Спустя 6 мес у пациентки наблюдались отрицательные тесты на глазную и назальную культуру *S. aureus*.

Известны технологии включения бактериофагов в современные системы доставки — липосомы, наноэмульсии и наносферы [41–43]. Их использование, по мнению авторов, позволит увеличить биодоступность и улучшить фармакокинетику бактериофагов [41], а также обеспечит более высокую стабильность титра в лекарственной форме [42, 43].

Перспективы применения бактериофагов в медицинских целях не ограничиваются использованием вирусов и бактерий в качестве активной фармацевтической субстанции. Параллельно с фармацевтической разработкой и исследованиями *in vivo* препаратов активно ведется изучение возможностей модификации бактериофагов с помощью химической и генной инженерии с целью применения их для создания наносистем **таргетной доставки** других лекарственных веществ.

Бактериофаги являются перспективным объектом для использования в качестве систем доставки, поскольку они биосовместимы, биоразлагаемы и неинфекционны для млекопитающих и человека. Их белковые структуры поддаются модификации с помощью химической и генной инженерии. Основными реализуемыми направлениями разработок с использованием бактериофагов в качестве наносистем доставки являются химиотерапия, фотодинамическая терапия, генная терапия, лечение болезни Паркинсона, офтальмология, иммунотерапия и таргетная вакцинация [41–43].

Для применения в наномедицине лекарственное вещество либо помещается во внутреннюю полость капсида бактериофага, либо сопрягается с внутренней или наружной поверхностями капсида. Таргетная доставка достигается за счет сочетания формы носителя и химического состава поверхности капсида. Размер и форма носителя определяют пассивное сродство к той или иной ткани с учетом физиопатологических особенностей. Кроме того, активное таргетирование достигается с использованием встречающихся в природе взаимодействий вирусных наночастиц с клеткой или тканью, а также может быть достигнуто путем включения антител, аптамеров или пептидов в капсидный каркас [42].

В последние годы исследования бактериофагов и использование технологии фагового дисплея существенно расширили возможности наномедицины [41, 43]. Отображая антитела, пептиды или белки на поверхности различных бактериофагов с использованием этого феномена, стало возможным распознать специфические молекулярные детерминанты как раковых клеток, так и молекул микроокружения, ассоциированных с опухолью.

Проблемы создания лекарственных препаратов бактериофагов

Проблемы фармацевтической разработки препаратов бактериофагов были наглядно продемонстрированы в опубликованных результатах завершённого в 2017 г. проекта PhagoBurn [5]. PhagoBurn представлял собой препарат для применения в терапии ожоговых ран, осложнённых *Pseudomonas aeruginosa*, для которого впервые в мировой практике проводилось многоцентровое рандомизированное одиночное слепое контролируемое клиническое исследование. Базами исследования были крупнейшие клинические ожоговые центры Франции, Швейцарии и Бельгии. Исследование было завершено на несколько месяцев раньше намеченного срока из-за показанной неэффективности исследуемого препарата PhagoBurn, представляющего собой коктейль из 12 природных литических бактериофагов *Pseudomonas aeruginosa* (pp1131; 1×10^6 БОЕ/мл), в сравнении с прописанной стандартом лечения противоожоговой терапией (обработкой раневой поверхности 1%-м кремом-эмульсией сульфадиазинового серебра). В группе пациентов, получавших лечение препаратом бактериофагов, отмечалось меньше побочных реакций (23 против 54%), однако препарат снижал бактериальную нагрузку в ожоговых ранах медленнее, чем стандартная помощь. Дополнительно проведенное исследование показало, что бактерии, выделенные у пациентов, получающих противоожоговую терапию с использованием PhagoBurn, были устойчивы к низким дозам фагов.

При проведении анализа полученных результатов после окончания проекта PhagoBurn было отмечено, что титр бактериофага pp1131 снизился после изготовления лекарственной формы до 1×10^2 БОЕ/мл в суточной дозе, из-за чего терапия с применением PhagoBurn показала неэффективность у 50% пациентов. Таким образом, исследование не продемонстрировало желаемых результатов не из-за неэффективности фаготерапии как таковой, а вследствие недостаточной стабильности титра коктейля бактериофагов в лекарственном препарате [6].

Результаты этого исследования актуализируют вопросы стандартизации препаратов бактериофагов, тщательного обоснования вида лекарственной формы и детального изучения возможного влияния условий технологической переработки бактериофагов в процессе ее получения, что связано с их лабильностью.

Таким образом, по результатам накопленного опыта в настоящее время известно, что стабильность титра различных бактериофагов в присутствии одних и тех же эксципиентов, как было показано во многих исследованиях [12–16, 33–35], часто различается — и это может быть связано с различными факторами: технологией получения и очистки бактериофагов, чистотой и дисперсностью полимеров-эксципиентов, физико-химическими характеристиками растворов полимеров (вязкостью, рН, осмотичностью, адсорбционной активностью), величиной фаговых частиц, устройством аппликаторов и средств дозирования лекарственной формы. На стабильность титра бактериофагов, в отличие от других иммунобиологических субстанций, в большей степени оказывают влияние физико-химические характеристики лекарственной формы и технологические условия ее получения, а также свойства первичной упаковки [12, 13].

В ходе исследований R&D необходимо опираться на общепринятые международные принципы фармацевтической разработки, изложенные в методических доку-

ментах Quality by Design (QbD; качество путем разработки), ICH Q8 Pharmaceutical Development (Part I, Part II) «Фармацевтическая разработка» и др., recommending использование системного подхода, основанного на надежных научных данных. Лабильность бактериофагов обосновывает необходимость многостадийных исследований литической активности конкретных бактериофагов в составе новых лекарственных форм и невозможность полной унификации подходов к разработке лекарственных препаратов. Для обеспечения стабильности титра фагов целесообразно тщательно обосновывать характеристики, путь введения, состав лекарственной формы и экспериментально определять пространство технологических параметров ее получения.

Значимой проблемой, ограничивающей разработку новых препаратов бактериофагов, является отсутствие соответствующей нормативно-правовой базы в Европе и США. Несмотря на то что бактериофаги рассматриваются EMA (European Medicines Agency) как биологические агенты (наряду с вакцинами), до настоящего времени в зарубежных фармакопеях нет монографии или других нормативных документов, регулирующих получение, стандартизацию бактериофагов, а также производство препаратов на их основе и их клинические исследования. В США Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) с 2017 г. обсуждаются содержание и порядок принятия документа, регламентирующего производство и клинические исследования бактериофагов, однако до настоящего момента также нет действующих руководств, описывающих эти процессы.

В Российской Федерации, как и в некоторых других странах Восточной Европы, проблема нормативно-правового регулирования производства и применения препаратов бактериофагов решается путем принятия и внедрения в производственную и клиническую практику методических указаний и клинических рекомендаций. Так, в 2014 г. были выпущены федеральные клинические рекомендации «Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике», содержащие принципы рационального применения бактериофагов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, а также рекомендуемые для применения в микробиологических лабораториях описания методов определения чувствительности микроорганизмов к бактериофагам, спектра литической активности бактериофагов, количества (титра) бактериофагов.

В основной стандарт качества лекарственных средств Российской Федерации — Государственную фармакопею XIV издания в 2018 г. впервые введена общая фармакопейная статья ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические» и актуализированы фармакопейные статьи, нормирующие показатели, методики и качество основных производимых российской промышленностью бактериофагов и их коктейлей.

Общая фармакопейная статья приводит целевую направленность применения известных бактериофагов в терапии, классификацию, методы получения, выделения, очистки и анализа фагов. Для стандартизации фаголизата фармакопейными требованиями нормируются следующие показатели: содержание фаговых частиц, определенное по методу Грация (с описанием методики), специфическая активность и стабильность лизиса, определенные по методу Аппельмана (с описанием методики), рН, стерильность, аномальная токсичность. Также ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профи-

лактические» содержит общие указания к стандартизации некоторых лекарственных форм бактериофагов, присутствующих на российском фармацевтическом рынке, — таблеток (средняя масса, время распадаемости, потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота) и растворов (рН, извлекаемый объем, стерильность).

Таким образом, в Российской Федерации в настоящее время активно создаются и утверждаются нормативно-правовые основы для расширения ассортимента лекарственных форм бактериофагов и внедрения их в клиническую практику. Однако, к сожалению, до настоящего момента не опубликовано данных о проведении доклинических и клинических исследований биопрепаратов бактериофагов согласно современным рекомендациям.

Накопленный за последние десятилетия мировой опыт как в R&D, так и в клинических исследованиях лекарственных форм бактериофагов позволяет говорить о том, что расширение ассортимента лекарственных форм и путей введения бактериофагов, а также создание препаратов, обеспечивающих стабильный фармакологический эффект не только *ex tempore*, но и в промышленных масштабах, — реализуемая задача.

Заключение

В реалиях прогрессирующей антибиотикорезистентности фаготерапия — получившая общемировое признание альтернатива антибиотикотерапии или дополнение к ней, а в последние годы рассматривается как перспектива осуществления персонализированной терапии. Однако для расширения применения препаратов бактериофагов предстоит решить ряд проблем, одна из которых связана с созданием и расширением имею-

щейся нормативно-правовой базы по вопросам хранения, стандартизации, применения и исследований этих лекарственных средств

Накопленные к настоящему времени знания о свойствах бактериофагов свидетельствуют об их эффективности при различных путях введения в организм: внутрь, наружно, ингаляционно, ректально и др. Это позволяет существенно расширить ассортимент лекарственных форм, что делает фаготерапию более лабильной и эффективной. Разработка эффективных препаратов бактериофагов в различных лекарственных формах со стабильным титром может быть обеспечена использованием современных технологий и вспомогательных ингредиентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. Е.О. Бахрушина — поисково-аналитическая работа, написание статьи; М.Н. Анурова — поисково-аналитическая работа, написание статьи; А.В. Алешкин — редактирование, рецензирование, одобрение направления рукописи на публикацию; Н.Б. Демина — редактирование, рецензирование, одобрение направления рукописи на публикацию; И.И. Краснюк — одобрение направления рукописи на публикацию; Н.В. Пятигорская — редактирование, рецензирование, одобрение направления рукописи на публикацию; В.В. Береговых — одобрение направления рукописи на публикацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Делягин В.М. Бактериофаготерапия на современном этапе // *РМЖ*. — 2015. — Т. 23. — № 3. — С. 132–136. [Delyagin VM. Bakteriofagoterapiya na sovremennom etape. *RMJ*. 2015;23(3):132–136. (In Russ.)]
2. *Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике: федеральные клинические рекомендации*. — М.; 2014. — 40 с. [Ratsional'noe primeneniye bakteriofagov v lechebnoy i protivoepidemicheskoy praktike: Federal clinical guidelines. Moscow; 2014. 39 p.]
3. *Фаги атакуют. Отечественная история производства и применения бактериофагов*. [Fagi atakuyut. Otechestvennaya istoriya proizvodstva i primeneniya bakteriofagov. (In Russ.)] Available from: <https://yandex.ru/turbo?text=https%3A%2F%2Fscfh.ru%2Fpapers%2Ffagi-atakuyut%2F> (accessed: 02.05.2020).
4. Алешкин А.В., Селькова Е.П., Ершова О.Н., и др. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2018. — Т. 3. — № 2. — С. 66–74. [Aleshkin AV, Sel'kova EP, Ershova ON, et al. Concept of personalized phage therapy for intensive care unit patients with healthcare-associated infections. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018;3(2):66–74. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-2-66-74>
5. Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet*. 2019;19(1):35–45. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30482-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30482-1)
6. Huang G, Wei Z, Wang D. What do we learn from the “PhagoBurn” project. *Burns*. 2019;45(1):260. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.11.008>
7. Cui Z, Guo X, Feng T, Li L. Exploring the whole standard operating procedure for phage therapy in clinical practice. *J Transl Med*. 2019;17(1):373. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2120-z>
8. Pirnay JP, Verbeken G, Ceysens PJ, et al. The Magistral Phage. *Viruses*. 2018;10(2):E64. doi: <https://doi.org/10.3390/v10020064>
9. Rubalskii E, Aleshkin A, Kühn C, et al. Three cases of ultima ratio bacteriophage therapy in the clinic for cardiothoracic, transplantation and vascular surgery. *1st German Phage Symposium (Stuttgart, Germany, October, 9–11, 2017): Program and Abstract Book*. Stuttgart; 2017. P. 92.
10. Gangwar M, Rastogi S, Singh D, et al. Study on the Effect of Oral Administration of Bacteriophages in Charles Foster Rats With Special Reference to Immunological and Adverse Effects. *Front Pharmacol*. 2021;12:615445. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.615445>
11. Ковязина Н.А. *Разработка и стандартизация таблеток Секстафаг®*: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Пермь; 2009. — 25 с. [Kovyzina NA. *Razrabotka i standartizatsiya tabletok Sextapag®*. [abstract of dissertation]. Perm'; 2009. 25 p. (In Russ.)]
12. Vinner GK, Richards K, Leppanen M, et al. Microencapsulation of Enteric Bacteriophages in a pH-Responsive Solid Oral Dosage Formulation Using a Scalable Membrane Emulsification Process. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):475. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090475>

13. Vinner GK, Rezaie-Yazdi Z, Leppanen M, et al. Microencapsulation of *Salmonella*-Specific Bacteriophage Felix O1 Using Spray-Drying in a pH-Responsive Formulation and Direct Compression Tableting of Powders into a Solid Oral Dosage Form. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(1):43. doi: <https://doi.org/10.3390/ph12010043>
14. Vinner GK, Malik DJ. High precision microfluidic microencapsulation of bacteriophages for enteric delivery. *Res Microbiol*. 2018;169(9):522–530. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2018.05.011>
15. Ковязина Н.А., Функнер Е.В., Николаева А.М., и др. Технологические аспекты разработки капсул с бактериофагами // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. — 2015. — № 1. — С. 132–136. [Kovyazina NA, Funkner EV, Nikolaeva AM, et al. Technological aspects of development capsule with bacteriophages. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2015;(1):132–136. (In Russ.)]
16. Shi Z, Li SK, Charoenputtakun P, et al. RNA nanoparticle distribution and clearance in the eye after subconjunctival injection with and without thermosensitive hydrogels. *J Control Release*. 2018;270:14–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.028>
17. Richards K, Malik DJ. Microencapsulation of Bacteriophages Using Membrane Emulsification in Different pH-Triggered Controlled Release Formulations for Oral Administration. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(5):424. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14050424>
18. Hsu BB, Plant IN, Lyon L, et al. In situ reprogramming of gut bacteria by oral delivery *Nat Commun*. 2020;11:5030. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18614-2>
19. Cuomo P, Papaiani M, Fulgione A, et al. An Innovative Approach to Control *H. pylori*-Induced Persistent Inflammation and Colonization. *Microorganisms*. 2020;8(8):1214. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081214>
20. Morello E, Sausseureau E, Maura D, et al. Pulmonary Bacteriophage Therapy on *Pseudomonas aeruginosa* Cystic Fibrosis Strains: First Steps Towards Treatment and Prevention. *PLoS One*. 2011;(2):e16963. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016963>
21. Chang RYK, Wallin M, Kutter E, et al. Storage stability of inhalable phage powders containing lactose at ambient conditions. *Int J Pharm*. 2019;560:11–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.050>
22. Chang RY, Wong J, Mathai A, et al. Production of highly stable spray dried phage formulations for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;121:1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.09.002>
23. Golshahi L, Seed KD, Dennis JJ, Finlay WH. Toward modern inhalational bacteriophage therapy: nebulization of bacteriophages of *Burkholderia cepacia* complex. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(4):351–360. doi: <https://doi.org/10.1089/jamp.2008.0701>
24. Prazak J, Valente L, Iten M, et al. Nebulized Bacteriophages for Prophylaxis of Experimental Ventilator-Associated Pneumonia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Crit Care Med*. 2020;48(7):1042–1046. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004352>
25. Semler DD, Goudie AD, Finlay WH, Dennis JJ. Aerosol phage therapy efficacy in *Burkholderia cepacia* complex respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):4005–4013. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.02388-13>
26. Leung SSY, Carrigy NB, Vehring R, et al. Jet nebulization of bacteriophages with different tail morphologies — Structural effects. *Int J Pharm*. 2019;554:322–326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.026>
27. Astudillo A, Leung SSY, Kutter E, et al. Nebulization effects on structural stability of bacteriophage PEV 44. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;125:124–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.01.010>
28. Cheng M, Zhang L, Zhang H, et al. An Ointment Consisting of the Phage Lysin LysGH15 and Apigenin for Decolonization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Skin Wounds. *Viruses*. 2018;10(5):244. doi: <https://doi.org/10.3390/v10050244>
29. Brown TL, Thomas T, Odgers J, et al. Bacteriophage formulated into a range of semisolid and solid dosage forms maintain lytic capacity against isolated cutaneous and opportunistic oral bacteria. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69(3):244–253. doi: <https://doi.org/10.1111/jphp.12673>
30. Esteban PP, Alves DR, Enright MC, et al. Enhancement of the antimicrobial properties of bacteriophage-K via stabilization using oil-in-water nano-emulsions. *Biotechnol Prog*. 2014;30(4):932–944. doi: <https://doi.org/10.1002/btpr.1898>
31. Kaur P, Gondil VS, Chhibber S. A novel wound dressing consisting of PVA-SA hybrid hydrogel membrane for topical delivery of bacteriophages and antibiotics. *Int J Pharm*. 2019;572:118779. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118779>
32. Jikia D, Chkhaidze N, Imedashvili E, et al. The use of a novel biodegradable preparation capable of the sustained release of bacteriophages and ciprofloxacin, in the complex treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*-infected local radiation injuries caused by exposure to Sr90. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(1):23–26. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01600.x>
33. Campos WF, Silva EC, Oliveira TJ, et al. Transdermal permeation of bacteriophage particles by choline oleate: potential for treatment of soft-tissue infections. *Future Microbiol*. 2020;15:881–896. doi: <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0290>
34. Ferry T, Batailler C, Petitjean C, et al. The Potential Innovative Use of Bacteriophages Within the DAC® Hydrogel to Treat Patients With Knee Megaprosthesis Infection Requiring “Debridement Antibiotics and Implant Retention” and Soft Tissue Coverage as Salvage Therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:342. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00342>
35. Brown TL, Petrovski S, Hoyle D, et al. Characterization and formulation into solid dosage forms of a novel bacteriophage lytic against *Klebsiella oxytoca*. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183510. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183510>
36. Бочкарева С.С., Караулов А.В., Аleshkin А.В., и др. Изучение фармакокинетики суппозиторных форм препаратов бактериофагов // *Бюллетень экспериментальной медицины и биологии*. — 2019. — Т. 168. — № 12. — С. 707–711. [Bochkareva SS, Karaulov AV, Aleshkin AV, et al. The pharmacokinetics of the suppository formulations of bacteriophages. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;168(12):707–711. (In Russ.)]
37. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., и др. Разработка термореверсивного вагинального геля с бактериофагами // *Биофармацевтический журнал*. — 2019. — Т. 11. — № 2. — С. 30–33. [Anurova MN, Bakhrushina EO, Demina NB, et al. The development of thermoreversible vaginal gel with bacteriophages. *Russian Journal of Biopharmaceuticals*. 2019;11(2):30–33. (In Russ.)]
38. Alfidhel M, Puapermpoonsiri U, Ford SJ, et al. Lyophilized inserts for nasal administration harboring bacteriophage selective for *Staphylococcus aureus*: in vitro evaluation. *Int J Pharm*. 2011;416(1):280–287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.006>
39. Fadlallah A, Chelala E, Legeais JM. Corneal Infection Therapy with Topical Bacteriophage Administration. *Open Ophthalmol J*. 2015;9:167–168. doi: <https://doi.org/10.2174/1874364101509010167>
40. Kishimoto T, Ishida W, Fukuda K, et al. Therapeutic Effects of Intravitreally Administered Bacteriophage in a Mouse Model of Endophthalmitis Caused by Vancomycin-Sensitive or -Resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(11):e01088-19. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.01088-19>
41. Leung SSY, Parumasivam T, Gao FG, et al. Effects of storage conditions on the stability of spray dried, inhalable bacteriophage powders. *Int J Pharm*. 2017;521(1–2):141–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.060>
42. El Haddad L, Lemay MJ, Khalil GE, et al. Microencapsulation of a *Staphylococcus* phage for concentration and long-term storage. *Food Microbiol*. 2018;76:304–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.06.002>

43. Barros JAR, Melo LDR, Silva RARD, et al. Encapsulated bacteriophages in alginate-nanohydroxyapatite hydrogel as a novel delivery system to prevent orthopedic implant-associated infections. *Nanomedicine*. 2020;24:102145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102145>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бахрушина Елена Олеговна, к.ф.н. [*Elena O. Bakhrushina*, PhD in Pharmaceutical Sciences]; **адрес:** 119019, Москва, Никитский бульвар, 13/1 [**address:**13/1, Nikitsky blvd, 119019, Moscow, Russia]; **e-mail:** bachrauschenh@mail.ru, **SPIN-код:** 9537-1297, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>

Анурова Мария Николаевна, к.ф.н. [*Maria N. Anurova*, PhD in Pharmaceutical Sciences]; **e-mail:** amn25@yandex.ru, **SPIN-код:** 9709-7507, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7649-9616>

Алешкин Андрей Владимирович, д.б.н., профессор [*Andrey V. Aleshkin*, PhD in Biology, Professor]; **e-mail:** andreialeshkin@googlemail.com, **SPIN-код:** 2224-7471, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0532-1378>

Демина Наталья Борисовна, д.ф.н., профессор [*Natalia B. Demina*, PhD in Pharmaceutical Sciences, Professor]; **e-mail:** nbd217@mail.ru, **SPIN-код:** 2605-9921, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>

Краснюк Иван Иванович, д.ф.н., профессор [*Ivan I. Krasnyuk*, PhD in Pharmaceutical Sciences, Professor]; **e-mail:** krasnyuki@mail.ru, **SPIN-код:** 2605-9921, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>

Пятигорская Наталья Валерьевна, д.ф.н., профессор, эксперт РАН [*Nathalia V. Pyatigorskaya*, PhD in Pharmaceutical Sciences, Professor, RAS expert]; **e-mail:** osipova-mma@list.ru, **SPIN-код:** 8128-1725, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Береговых Валерий Васильевич, д.т.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, PhD in Technical Sciences, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** beregovykh@ramn.ru, **SPIN-код:** 5940-7554, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

Д.В. Тришкин¹, Е.В. Крюков²,
В.В. Салухов², Б.Н. Котив², П.С. Садовников³,
Ю.В. Андрейчук³, А.А. Чугунов²

¹ Главное Военно-медицинское управление, Москва, Российская Федерация

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Лабораторная служба «Хеликс», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения

Обоснование. Стремительное распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в мире, тяжесть течения, высокая заболеваемость и смертность по праву внесли пандемию COVID-19 в число серьезных угроз для человечества. Поэтому одной из актуальных проблем для практического здравоохранения является вопрос формирования иммунитета у лиц, перенесших COVID-19, возможность их повторного заражения, а также обоснованность проведения вакцинации. В статье представлены промежуточные результаты исследования «ОТКЛИК», посвященного оценке состояния иммунитета на протяжении до 90 сут после перенесенной COVID-19 легкой и бессимптомного течения. **Цель исследования** — изучить динамику формирования нейтрализующих антител к спайковому (S) белку SARS-CoV-2 и особенности гуморального иммунитета у лиц, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной форме, в зависимости от гендерной принадлежности и возраста. **Методы.** Совместное научное исследование Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Лабораторной службы «Хеликс» проводилось в период с 01.06.2020 по 01.08.2021 на базе диагностических центров «Хеликс» и представляло собой проспективное когортное нерандомизированное исследование. В исследовании включены на текущий момент 1109 лиц мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст 38,2 года), получавших амбулаторное лечение по поводу легкой или бессимптомной формы заболевания. Всем включенным в исследование пациентам проводилось определение количественного содержания нейтрализующих антител класса IgG к S-белку возбудителя SARS-CoV-2 в венозной крови на 30-е, 45-е, 60-е, 90-е сут от последнего результата положительной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на нуклеиновую кислоту SARS-CoV-2 в биологическом материале, определяемых методом иммунохемилюминесцентного анализа (LIAISON XL, DiaSorin S.p.A., Италия). **Результаты.** Через 30 сут лишь у 0,9% молодых женщин (18–44 лет) и 0,8% мужчин той же возрастной категории после перенесенной инфекции антитела класса IgG к S-белку возбудителя SARS-CoV-2 не определялись. В других возрастных группах антитела определялись у всех участников исследования. Титр IgG постепенно нарастает до пиковой концентрации через 45 сут с сохранением этого уровня к 60 сут с последующей тенденцией к снижению через 90 сут от начала заболевания. **Заключение.** Полученные данные характеризуют сроки формирования и продолжительность гуморального ответа у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной форме. На 45-е сут антитела определялись у всех участников исследования, что свидетельствует об обязательном формировании постинфекционного гуморального иммунитета, который при легком или бессимптомном течении COVID-19 сохранялся у пациентов в течение как минимум 3 мес.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, IgG, иммунитет, антитела, COVID-19

Для цитирования: Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., Садовников П.С., Андрейчук Ю.В., Чугунов А.А. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения. *Вестник РАМН.* 2021;76(4):361–367. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1582>

Обоснование

Новая коронавирусная инфекция — COVID-19 (CoronaVirus Disease — 2019) — стремительно распространилась по всему миру после своего дебюта в середине декабря 2019 г. в китайском городе Ухань, провинция Хубэй [1]. Китай стал эпицентром пандемии, вызванной новым коронавирусом, названным Международным комитетом по таксономии вирусов SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), который является антропозоонозом II группы патогенности [2]. Важными особенностями инфекции, определившими в том числе быстрое распространение заболевания,

являются возможность заражения от больного человека, находящегося в инкубационном периоде (от 2 до 14 сут), и значительное количество лиц, переносящих болезнь в легкой/бессимптомной форме [1, 3, 4].

Тяжесть и прогноз у пациентов с COVID-19 в основном определяются развитием гипертонической реакции (гипотеза «цитокинового шторма») [5], которая не только приводит к формированию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), но и одновременно с этим повышает риск жизнеопасных коагулопатий [6].

Жертвами пандемии COVID-19 стало огромное количество людей во всем мире. «Золотой стандарт» диагностики — обнаружение нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2

с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) — часто не дает 100% точного диагноза. В некоторой степени обнаружение антител, специфичных для SARS-CoV-2, может восполнить недостаток методики ОТ-ПЦР. Исследования показали, что в случаях подозрения на COVID-19 с отрицательной нуклеиновой кислотой специфические антитела являются эффективным дополнительным индикатором инфекции SARS-CoV-2 и могут быть объединены с ОТ-ПЦР для подтверждения инфекции. J. Xie et al. (2020) также считают, что комбинация ОТ-ПЦР и теста на антитела IgM-IgG является оптимальным методом диагностики инфекции SARS-CoV-2 [7, 8]. Связано это с тем, что при COVID-19 порядок появления антител IgM и IgG имеет отличительную особенность — IgM и IgG могут синтезироваться почти одновременно. Как правило, при заболевании антитела вырабатываются как к нуклеокапсидному (N), так и к гликопротеиновому спайковому (S) белку SARS-CoV-2. Наличие антител против N-белка может указывать на предшествующий контакт с SARS-CoV-2 или родственными вирусами, но не обязательно свидетельствует о наличии нейтрализующих антител. Серологическое тестирование на основе только N-белка для определения потенциального иммунитета против COVID-19 сомнительно [9]. Поэтому для оценки гуморального иммунитета используются методы по определению титра вируснейтрализующих антител (IgG) к S-белку SARS-CoV-2. Выявление IgM к S-белку подтверждает наличие иммунного ответа к COVID-19 после контакта с вирусом.

Количественное обнаружение IgG к S-белку (вируснейтрализующие антитела) позволяет судить о наличии иммунитета, который может сформироваться как после перенесенного заболевания, так и после вакцинации. Сведения о защитном титре антител и о том, как долго он сохраняется, в настоящее время отсутствуют [4, 10]. Проведенные ранее исследования родственных коронавирусов MERS-CoV и SARS-CoV-1, а также сезонных коронавирусов демонстрируют, что после инфекции SARS-CoV-1 концентрация IgG оставалась высокой на протяжении 4–5 мес, а затем в течение 2–3 лет постепенно снижалась, при этом до 90% переболевших сохраняли вируснейтрализующие антитела через 2,5 года. Аналогичным путем развивался иммунный ответ при MERS-CoV-инфекции с сохранением антител у выздоровевших до 34 мес [11, 12].

Время нарастания уровней специфических IgM и IgG в крови у обследуемых лиц различается, и комбинированное обнаружение может быть более полезным для диагностики COVID-19 [10]. Масштабные популяционные исследования в условиях пандемии позволяют определить различные закономерности в выработке иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию, способствуют раннему выявлению и улучшению оказания помощи таким пациентам. Некоторые страны Евросоюза также запустили программы массового скрининга IgG к SARS-CoV-2 в популяции с целью оценки гуморального иммунитета у населения и выявления количества переболевших лиц. Массовая оценка гуморального иммуни-

D.V. Trishkin¹, E.V. Kryukov², V.V. Salukhov², B.N. Kotiv², P.S. Sadovnikov³,
Yu.V. Andreychuk³, A.A. Chugunov²

¹The Main Military Medical Directorate, Moscow, Russian Federation

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russian Federation

³Laboratory Service “Helix”, St. Petersburg, Russian Federation

A Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity after a New Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course

Background. The rapid spread of COVID-19 in the world, the severity of disease, high morbidity and mortality have rightly made the COVID-19 pandemic a major threat to humanity. Therefore, one of the most urgent problems for practical health care is the issue of development of immunity for COVID-19 survivors, the possibility of re-infection, and the appropriateness of vaccination. The article presents the interim results of the study was named “RESPONSE” devoted to assessing the immunity for 90 days from patients that survived COVID-19 in a mild or asymptomatic course.

Aims — to study of the dynamics of generation of SARS-CoV-2 adhesive (S) protein neutralizing antibodies (IgG) and specificities of humoral immunity from COVID-19 survivors with light and asymptomatic form of disease in depending on gender and age. **Materials and methods.** Joint study by the Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov and Laboratory Service “Helix” is being undertaken in the period from January 06, 2020 to August 1, 2021 on the basis of Academy clinics and Helix diagnostic centers in Saint Petersburg. The study was included 1109 males and females aged 18 to 70 (average age 38.2), who received to outpatient treatment of light and asymptomatic form of New Coronavirus Infection. All patients included in the investigation were done survey of quantitative neutralizing antibodies of class IgG to S-protein SARS-CoV-2 content in venous blood in 30, 45, 60 and 90 days from the last result of positive polymerase chain reaction with reverse transcription (ОТ-PCR) for determining nucleic acid SARS-CoV-2 in biological material by immunochemiluminescent analysis (LIAISON XL, DiaSorin S.p.A., made in Italy). **Results.** The IgG class antibody to the S-protein SARS-CoV-2 were not diagnosed 30 days after the survived infection only 0.9% of young women (18–44 years) and 0.8% of men in the same age bracket. In other age groups, antibodies were defined in all participants of study. Titer of IgG gradually increases to peak concentration after 45 days, it’s kept at this level to the 60th day, and then it has a decreasing trend after 90 days from the onset of the disease. **Conclusions.** The results show the timing of generation and duration of the humoral response in survived patients COVID-19 in a mild or asymptomatic form. For 45 days, antibodies were determined in all participants of the study, reflecting the development of post-infectious humoral immunity, which was maintained in patients with the mild or asymptomatic forms of COVID-19 at least 3 months.

Keywords: SARS-COV-2, IgG, the immunity, the antibodies, COVID-19

For citation: Trishkin DV, Kryukov EV, Salukhov VV, Kotiv BN, Sadovnikov PS, Andreychuk YuV, Chugunov AA. A Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity after a New Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):361–367. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1582>

тета является необходимой частью стратегии дальнейшей борьбы с пандемией COVID-19 [13].

Следует отметить и то, что на настоящий момент отсутствуют высокоэффективные этиотропные препараты для лечения COVID-19, которые бы влияли на общую смертность и наступление потребности в вентиляции легких. Эффективность в терапии тяжелой и критической формы новой коронавирусной инфекции доказали только системные глюкокортикостероиды, что, очевидно, недостаточно в борьбе с пандемией COVID-19 [14, 15]. Поэтому, помимо разработки перспективных методов лечения пациентов с использованием передовых лекарственных препаратов, следующим шагом в борьбе с пандемией является масштабная вакцинация населения. Вместе с тем проведение вакцинации в условиях неопределенности в отношении состояния иммунитета у лиц, перенесших COVID-19, в том числе у лиц, перенесших заболевание в бессимптомной форме, мало изучено, а значит, чревато непредсказуемыми реакциями и осложнениями. Данные европейских исследователей показывают, что, несмотря на обширный скрининг с помощью ОТ-ПЦР-теста, в значительной части случаев инфекция не была обнаружена, что, возможно, обусловлено малосимптомным и легким течением COVID-19 [16].

Таким образом, в каждой популяции имеется доля лиц, перенесших COVID-19 в инapparантной форме. Однако зарубежные и отечественные исследования по изучению иммунитета против COVID-19 в основном проводятся среди лиц, получающих стационарное лечение и перенесших среднетяжелые и тяжелые формы заболевания [17, 18].

Следует заключить, что исчерпывающей информации о состоянии гуморального иммунитета у лиц, перенесших легкие формы COVID-19 в Российской Федерации, недостаточно. Настоящее исследование, посвященное изучению особенностей гуморального иммунитета у лиц, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной форме, является одним из первых в России.

Цель исследования — изучить динамику формирования нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 и особенности гуморального иммунитета у лиц, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной форме.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование.

Объект исследования — пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию легкого или бессимптомного течения, подтвержденную положительным результатом ОТ-ПЦР-теста. С целью набора амбулаторных пациентов в исследование был создан специальный сайт лабораторной службы «Хеликс» (<https://otklik.helix.ru>), на котором любой желающий мог подать заявку на участие в исследовании в электронном виде. Для автоматизированной обработки заявок на сайте был реализован алгоритм оценки соответствия потенциальных участников критериям включения. Первичным критерием отбора являлось наличие у респондента положительного результата ПЦР-исследования мазка из верхних дыхательных путей на SARS-CoV-2, выполненного в лабораторной службе «Хеликс». Для этой цели потенциальному участнику предлагалось ввести уникальный номер заказа, который автоматически сверялся с базой дан-

ных положительных результатов ПЦР-исследований на SARS-CoV-2, осуществленных в «Хеликс». При подтверждении наличия у потенциального участника результата ПЦР-исследования, соответствующего критериям включения, он сразу же допускался к прохождению анкетирования в электронном виде. Результаты анкетирования при помощи алгоритма автоматически оценивались на предмет соответствия критериям включения в исследование. При соответствии критериям анкета и контактные данные участника автоматически пересылались ответственному врачу-исследователю «Хеликса», который связывался с ним по телефону для валидации предоставленных данных, подробного разъяснения сути проводимого исследования и условий включения в него. При получении подтверждения участия в исследовании врач-исследователь делал соответствующую отметку в базе данных, запуская процесс периодической автоматизированной рассылки участнику по электронной почте и в SMS подробных инструкций о дальнейших действиях. Рассылка по электронной почте включала срок явки и перечень диагностических центров, куда может обратиться участник для сдачи крови на исследование антител, а информационное SMS содержало номер предварительного заказа на исследование, сообщение которого администратору максимально сокращало время оформления документов, автоматизировало выбор необходимого исследования для сдачи и предоставляло участнику право бесплатной сдачи анализа в диагностическом центре «Хеликс». Рассылка осуществлялась автоматически, исходя из сроков сдачи биоматериала, индивидуально рассчитанных для каждого из участников в соответствии с принятыми в исследовании контрольными точками.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование пациентов:

- мужчины и женщины, перенесшие COVID-19, подтвержденную положительным результатом ОТ-ПЦР-теста;
- дата сдачи анализа на COVID-19 более 10 дней от момента клинического выздоровления участников исследования и подачи заявки на участие с получением результата в лабораторной службе «Хеликс»;
- возраст участников исследования в пределах от 18 до 70 лет включительно;
- отсутствие беременности и периода лактации;
- отсутствие аутоиммунных (ревматологических), онкологических заболеваний в анамнезе;
- желание участвовать в исследовании, которое подтверждалось подписанным согласием.

Условия проведения

Лабораторные исследования проводились лицам из 22 населенных пунктов на базе трех лабораторных комплексов компании «Хеликс», расположенных в Санкт-Петербурге, Москве и Екатеринбурге.

Продолжительность исследования

Совместное научное исследование проводилось в период с 01.06.2020 по 01.08.2021.

Исходы исследования

Основной исход исследования: выявлены специфические титры антител класса IgG к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 в человеческой сыворотке в количественном значении. Определена динамика сохранения титра антител.

Анализ в подгруппах

Включенные в исследование пациенты были разделены на две группы по полу. Также осуществлена стратификация на следующие возрастные подгруппы согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 18–44 года (молодые люди) — группа 1 (799 участников, 71,93%); 45–59 лет (люди среднего возраста) — группа 2 (263 участника, 24,29%); 60–70 лет (люди пожилого возраста) — группа 3 (47 участников, 3,78%) [19].

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам в каждой из точек исследования выполнялось количественное определение специфических антител класса IgG к S1/S2 вируса SARS-CoV-2 в 5 мл человеческой сыворотки или плазме методом хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA) с помощью иммунохимического автоматического анализатора LIAISON XL (DiaSorin, Italy). Реагенты: LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG. Полученные результаты выражались в принятых для обозначения для данного анализатора и тест-системы условных единицах — ОЕ/мл (относительная единица на миллилитр). Мерой количественной величины, определяющей интенсивность гуморального ответа на S-белок, являлись значения IgG к S1/S2 в соответствующих референсных пределах для данной аппаратуры: 0,0–12,0 ОЕ/мл — отрицательный (отсутствие антител и, как следствие, гуморального иммунитета); 12,0–15,0 ОЕ/мл — сомнительный; свыше 15 ОЕ/мл — положительный.

Этическая экспертиза

Все процедуры с участием человека, запланированные в клиническом исследовании, были рассмотрены и утверждены этическим комитетом Военно-медицин-

ской академии им. С.М. Кирова (протокол от 27 апреля 2021 г. № 249).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Statistica 12 (StatSoft, Inc.). Поскольку все показатели в исследуемых группах имели распределение, отличное от нормального для исследования влияния пола и возраста на содержание в крови специфических IgG, использовался двухфакторный дисперсионный анализ на рангах — rank ANOVA (данные ранжируются, а затем проводится обычный ANOVA). Количественные переменные представлены в виде медианы и 25% и 75% квартилей (*Me* (*Q25%*; *Q75%*)), качественные — в абсолютных числах и процентах. Значимыми считали различия с значениями $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Промежуточные результаты исследования включают анализ данных, касающихся 1109 лиц мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст 38,2 года), получивших амбулаторное лечение по поводу легкой или бессимптомной формы заболевания. Исходные характеристики пациентов, а также данные ANOVA — анализа пациентов, включенных в исследование, отражены в табл. 1. Как видно из данных, представленных в табл. 1, группы были однородны по полу и возрасту, статистически значимо не различались. Наибольшее количество пациентов было в возрастной группе

364

Таблица 1. Результаты ANOVA — содержания титра нейтрализующих антител в крови у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от пола и возраста

Группа	Женщины			Мужчины			ANOVA-анализ	
	P1	P2		P1	P2			
Возраст, лет	18–44	45–59	60–70	18–44	45–59	60–70		
Подгруппы	1 (Ж1)	2 (Ж2)	3 (Ж3)	1 (М1)	2 (М2)	3 (М3)		
Общее количество участников, абс. (%)	494 (72,12)	169 (23,16)	31 (4,53)	305 (71,93)	103 (24,29)	16 (3,77)		
Сывороточная концентрация IgG, <i>Me</i> (<i>Q25%</i> ; <i>Q75%</i>):								
• 30 сут	36,4 (13,7;58,8)	42,65 (24,4;70,3)	63,5 (24,6;95,4)	46,8 (22,8;71,6)	42,1 (19,6;70,0)	63,8 (16,3;134,7)	0,660	0,173
• 45 сут	38,6 (18,7;64,8)	36,8 (21,2;74,3)	58,4 (47,3;87,6)	43,6 (22,3;73,95)	46 (19,5;71,1)	65,7 (38,8;72,1)	0,647	0,02
• 60 сут	38,7 (18,4; 67,4)	44,9 (22,8;74,5)	63,3 (29,2;113)	43,2 (19,6;72,8)	41,8 (18,3;74,1)	68,4 (56,3;120)	0,450	0,003
• 90 сут	33,6 (15,5; 56,7)	45,5 (18,8;73,2)	62,4 (14,2;109,7)	34,9 (17;67,3)	42,3 (18,5;69)	72,8 (40,9; 89,7)	0,011	0,003
Доля лиц без антител 30 сут, абс. (%)	4 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	—	
Итого участников по полу, абс.	685			424			0,79	
Всего, абс.	1109							

молодых, а общее количество пациентов позволяет использовать необходимые статистические методы.

Основные результаты исследования

Данные через 30 сут после последнего положительного ПЦР-теста. По данным проведенного анализа ANOVA rank, в первой точке исследования (30 сут) влияние всех факторов было незначимым ($p = 0,66$ для пола, $p = 0,17$ для возрастных групп, $p = 0,076$ для взаимодействия пола и возраста). Это говорит об отсутствии влияния гендерного фактора и возраста на титр антител в ранний срок после перенесенной инфекции. Стоит также отметить, что выявлялись лица, не имеющие нейтрализующих антител на 30-е сут исследования. Это совпадает с результатами проведенных исследований в других странах, где также отмечено более позднее повышение антител против SARS-CoV-2 [19].

Данные через 45 сут после последнего положительного ПЦР-теста. Данные анализа показали, что модель ANOVA rank была значима во второй точке исследования — 45 сут ($p < 0,0001$), при этом влияние пола в модели было незначительно ($p = 0,647$), а влияние возраста и их взаимодействия ($p = 0,20$ и $p = 0,055$) — статистически значимым (рис. 1). Анализируя рис. 1, следует отметить (в отличие от мужчин) тенденцию у лиц женского пола к увеличению титра антител во 2-й и 3-й подгруппах. Стоит подчеркнуть, что в этот период у 100% лиц, участвовавших в исследовании, состоялась выработка нейтрализующих антител.

Данные через 60 сут после последнего положительного ПЦР-теста. В 3-й точке исследования модель ANOVA была значимой ($p = 0,003$), влияние пола и влияние взаимодействия не показали статистически значимых различий ($p = 0,45$ и $p = 0,51$ соответственно), при этом сохранялось статически значимое воздействие возраста на титр IgG ($p = 0,003$).

Данные через 90 сут после последнего положительного ПЦР-теста. Через 90 сут исследования модель ANOVA rank была значима ($p = 0,002$), в целом в данной точке сохранялись предшествующие тенденции: влияние пола и влияние взаимодействия оставались незначительными ($p = 0,11$ и $p = 0,09$ соответственно), а возраст являлся статистически значимым действующим фактором — ($p = 0,003$).

Резюмируя вышесказанное, можно следующим образом представить итоговые графики влияния пола и возраста на титр IgG против SARS-CoV-2 (см. рис 1).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не отмечалось.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании впервые продемонстрированы тренды выработки антител среди мужчин и женщин в разных возрастных группах. При их анализе можно заключить, что начиная с 45-х сут и до 90-х сут старший возраст и женский пол ассоциированы с более высоким титром IgG после COVID-19 легкого или бессимптомного течения.

Обсуждение основного результата исследования

По данным промежуточных результатов исследования, включающим оценку динамики IgG у лиц с легким или бессимптомным течением COVID-19 за первые 90 сут наблюдения, можно сделать следующие выводы.

Через 30 сут после перенесенной инфекции в легкой форме антитела класса IgG к S-белку возбудителя SARS-CoV-2 не определялись лишь у 0,9% женщин молодого возраста и 0,8% мужчин той же возрастной категории. В других возрастных группах антитела определялись у всех участников исследования.

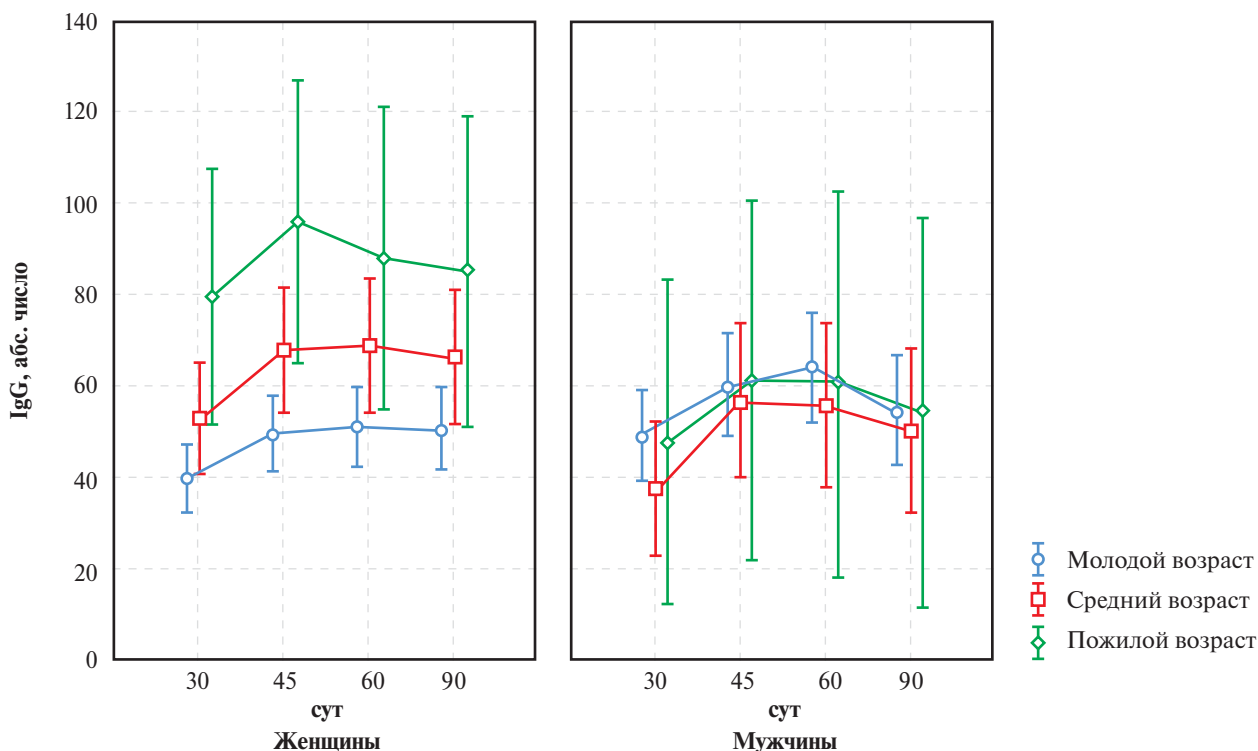


Рис. 1. Динамика выработки антител в зависимости от возраста и пола

Титр антител постепенно нарастает до наибольшего значения через 45 сут с сохранением этого уровня к 60 сут и последующей тенденцией к снижению к 90 сут от начала заболевания.

На 45-е сут антитела определяются у всех участников исследования, что свидетельствует об обязательном формировании гуморального иммунитета у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой и бессимптомной форме.

Сывороточные или плазменные IgG-антитела против SARS-CoV-2 сохраняются в течение как минимум 90 сут после перенесенной инфекции в легкой или бессимптомной форме.

Анализируя полученные результаты, необходимо учесть, что выбранная когорта лиц характеризовалась наиболее благополучным исходом среди пациентов, перенесших COVID-19, что может свидетельствовать о состоятельности основных механизмов их Т-клеточного и В-клеточного иммунитета. По-видимому, именно поэтому при адекватном адаптивном иммунитете старшая возрастная группа отличалась более высокими концентрациями антител, поскольку их иммунная система имела большее количество предъявлений различных антигенов в течение жизни и более выраженно реагирует на новую коронавирусную инфекцию, чем лица более молодого возраста [20].

Не менее важными являются факт влияния пола на динамику IgG к S-белку возбудителя SARS-CoV-2 и продолжительность их сохранения после перенесенной инфекции. Ранее состоявшиеся исследования продемонстрировали, что у женщин развивается более быстрый и выраженный гуморальный ответ на инфекции и вакцинации, обусловленный уровнем половых гормонов [21, 22]. Экспериментальные исследования на мышах показали, что эстрогены стимулируют, а тестостерон может подавлять выработку антител, в клинических исследованиях описана более низкая продукция IgG при вакцинации против гриппа у мужчин, особенно у мужчин с высоким уровнем тестостерона во время иммунизации [21, 23, 24]. Результаты этих исследований демонстрируют важную роль половых гормонов в формировании иммунного ответа на патоген. Эти данные и полученные результаты нашего исследования убедительно свидетельствуют о том, что женщины обладают преимуществом в формировании более быстрого и мощного гуморального иммунитета в отношении SARS-CoV-2, что может привести к клинической пользе для женщин в отношении течения и исходов заболевания. Несмотря на непродолжительный — 90-дневный — период наблюдения в нашем исследовании, по имеющемуся тренду можно предположить более быстрое снижение титра антител у мужчин по сравнению с женщинами, что соотносится с непродолжительной персистенцией антител у мужчин в отношении SARS-CoV-2 [25]. Этот феномен следует учитывать при планировании клинических исследований, направленных на изучение вмешательств, усиливающих противовирусные механизмы, блокирующих гипервоспалительную реакцию, а также при изучении постинфекционного иммунитета, способов его активации и продления.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются непродолжительный период наблюдения, составляющий 90 сут, отсутствие типирования штаммов/версий SARS-CoV-2, а также отсутствие в исследовании пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением COVID-19, что не позволяет связать выраженность иммунного ответа и его продолжительность с тяжестью перенесенной инфекции. Данные ограничения будут реализованы в следующих этапах исследования.

Заключение

Данные проведенного исследования характеризуют сроки формирования и продолжительность сохранения IgG к SARS-CoV-2 у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или бессимптомной форме. На 45-е сут антитела определялись у всех участников исследования, что свидетельствует о формировании постинфекционного гуморального иммунитета, который при легком или бессимптомном течении COVID-19 сохранялся у пациентов в течение как минимум 3 мес, при этом с 45-х и до 90-х сут старший возраст и женский пол ассоциированы с более высоким титром IgG.

Таким образом, возраст и пол являются факторами, влияющими на гуморальный иммунный ответ к SARS-CoV-2.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. Д.В. Тришкин — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Е.В. Крюков — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редакционная правка; В.В. Салухов — концепция и дизайн исследования, концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редакционная правка; А.А. Андрейчук — концепция и дизайн исследования, концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Б.Н. Котив — анализ литературы, написание текста; Д.В. Овчинников — анализ литературы, написание текста; Ю.В. Рудаков — анализ литературы, написание текста; П.С. Садовников — анализ литературы, написание текста; М.А. Харитонов — анализ литературы, написание текста; А.А. Чугунов — анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков; Д.Г. Денисов — анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков. Все авторы подтверждают, что они соответствуют критериям авторства ICMJE.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed: 10.07.2020).
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

3. Kang HYJ, Wang YS, Tong ZH. Personal knowledge on novel coronavirus pneumonia. *Chin Med J (Engl)*. 2020;(133):1121–1122. doi: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000757>
4. *Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports*. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (accessed: 10.07.2020).
5. Sfera A, Osorio C, Jafri N, et al. Intoxication with Endogenous Angiotensin II: A COVID-19 Hypothesis. *Front Immunol*. 2020;11:1472. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01472>
6. Салухов В.В., Гуляев Н.И., Дорохина Е.В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких // *Медицинский совет*. — 2020. — № 21. — С. 230–237. [Salukhov VV, Gulyaev NI, Dorokhina EV. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormonal therapy in covid-associated lung damage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):230–237. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-230-237>
7. Yong G, Yi Y, Tuantuan L, et al. Evaluation of the auxiliary diagnostic value of antibody assays for the detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92(10):1975–1979. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25919>
8. Xie J, Ding C, Li J, et al. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. *J Med Virol*. 2020;92(10):2004–2010. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25930>
9. McAndrews KM, Dowlatsahi DP, Dai J, et al. Heterogeneous antibodies against SARS-CoV-2 spike receptor binding domain and nucleocapsid with implications for COVID-19 immunity. *JCI Insight*. 2020;5 (18):e142386. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142386>
10. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027–2034. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.06.20189480>
11. Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol*. 2020;101(8):791–797. doi: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001439>
12. Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and Postinfection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions. *JAMA*. 2020;323(22):2245–2246. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7869>
13. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // *Медицинский совет*. — 2020. — № 21. — С. 96–102. [Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):96–102. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>
14. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2020. — Т. 22. — № 2. — С. 88–89. [Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):88–89. (In Russ.)]
15. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции // *Медицинский альянс*. — 2021. — Т. 9. — № 1. — С. 43–51. [Chugunov AA, Salukhov VV, Dantseva OV, Kharitonov MA, et al. Some aspects of application glucocorticoid drugs in the complex treatment of new coronavirus infection. *Medical Alliance*. 2021;9(1):43–51. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>
16. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1724–1734. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2006100>
17. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*. 2020;584(7821):437–442. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>
18. Lau CS, Oh HML, Hoo SP, et al. Performance of an automated chemiluminescence SARS-CoV-2 IG-G assay. *Clin Chim Acta*. 2020;510:760–766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.09.005>
19. World report on ageing and health. World Health Organization, Geneva, Switzerland;2015. 246 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/186463>
20. Bag Soytaş R, Cengiz M, Islamoglu MS, et al. Does the COVID-19 seroconversion in older adults resemble the young? *J Med Virol*. 2021;93(10):5777–5782. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27106>
21. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2017;33:577–599. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>
22. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626–638. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
23. Fink AL, Engle K, Ursin RL, et al. Biological sex affects vaccine efficacy and protection against influenza in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(49):12477–12482. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1805268115>
24. Furman D, Hejblum BP, Simon N, et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(2):869–874. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1321060111>
25. Cao WC, Liu W, Zhang PH, et al. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med*. 2007;357(11):1162–1163. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc070348>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., доцент [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD, Assistant Professor]; адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: 6, Akademika Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russia]; e-mail: vlasaluk@yandex.ru, SPIN-код: 4531-6011, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>

Тришкин Дмитрий Вячеславович, к.м.н. [Dmitry V. Trishkin, MD, PhD]; e-mail: vmeda-nio@mail.ru, SPIN-код: 1082-0719

Крюков Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Evgeniy V. Kryukov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: evgeniy.md@mail.ru, SPIN-код: 3900-3441, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Котив Богдан Николаевич, д.м.н., профессор [Bogdan N. Kotiv, MD, PhD, Professor]; e-mail: kotivbn@gmail.com, SPIN-код: 4038-0855, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7537-1218>

Андрейчук Юрий Владимирович [Yuriy V. Andreychuk]; e-mail: andreychuk.y@helix.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2016-8815>

Садовников Павел Сергеевич [Pavel S. Sadovnikov]; e-mail: sadovnikov.p@helix.ru, SPIN-код: 1542-2836, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-5709>

Чугунов Александр Алексеевич, адъюнкт [Alexander A. Chugunov, Adjunct]; e-mail: alexandrchugunov@yandex.ru, SPIN-код: 3839-7619, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>

Т.П. Сабгайда^{1,2,3}, А.Е. Иванова^{1,3}, Г.Н. Евдокушкина^{1,2,3},
А.В. Зубко^{2,3}, В.Г. Запороженко², В.И. Стародубов²

¹ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента,
Москва, Российская Федерация

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,
Москва, Российская Федерация

³ Институт демографических исследований — обособленное подразделение Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Федерального научно-исследовательского социологического центра,
Москва, Российская Федерация

Сопряженные заболевания при смерти от болезней системы кровообращения по данным анализа множественных причин

Обоснование. Сочетанность заболеваний ухудшает самочувствие пациента и часто увеличивает риск смерти. Выявление ассоциаций для болезней системы кровообращения (БСК) поможет в поиске дополнительных мер по увеличению продолжительности жизни населения. **Цель исследования** — выявление на основе анализа множественных причин смерти сопряженных причин при смерти от БСК и анализ их взаимного влияния. **Материалы и методы.** Проанализированы сведения базы данных РФС-ЕМИАС г. Москвы об умерших от БСК в 2019 г. (46 тыс. случаев) и с апреля по май 2020 г. (11 тыс. случаев) без учета перинатальной смертности. Анализ сопряженности причин смерти путем расчета соответствующих частот проводился для групп БСК-блоков в МКБ-10, анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 для групп умерших с наличием инфекции и без нее. Сравнение частот проводилось по критерию Хи-квадрат. **Результаты.** С сахарным диабетом среди БСК ассоциированы гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные болезни и болезни артерий, артериол и капилляров. Синергичный эффект выявлен для сочетания болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, с хроническими ревматическими болезнями сердца, «другими болезнями сердца» (I30–I52), цереброваскулярными болезнями и болезнями артерий, артериол и капилляров; последних — с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными болезнями; «других болезней сердца» — с психическими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ; болезней вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов — с нарушениями легочного кровообращения. Эффект увеличения риска летального исхода в несимметричных ассоциациях причин выявлен для хронического вирусного гепатита при болезнях вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов; ишемической болезни сердца — при «других болезнях сердца»; гипертонии — при ишемической болезни сердца; у мужчин — также для ожирения при гипертонии и для болезней артерий, артериол и капилляров при гипертонии. Для женщин выявлены ассоциации БСК с их осложнениями: болезней вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов с флегмоной и цереброваскулярных болезней с декубитальными язвами. **Заключение.** При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 в полтора раза увеличивается летальность от хронической ишемической болезни сердца, пораженных сосудов мозга с кодом I67.8 и гипертонии у женщин. Инфицированность женщин, умерших от БСК, значительно меньше инфицированности мужчин.

Ключевые слова: множественные причины смерти, ассоциации причин смерти, синергичный эффект, риск смерти, влияние коронавируса на летальность

Для цитирования: Сабгайда Т.П., Иванова А.Е., Евдокушкина Г.Н., Зубко А.В., Запороженко В.Г., Стародубов В.И. Сопряженные заболевания при смерти от болезней системы кровообращения по данным анализа множественных причин. *Вестник РАМН.* 2021;76(4):368–376. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1496>

Обоснование

Несмотря на интенсивное снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК), они остаются ведущей причиной смерти российского населения. Достигнутые темпы снижения смертности объясняются не только успехами системы здравоохранения, но и борьбой с факторами риска [1] и изменением практики кодирования причин смерти [2]. БСК рассматриваются как естественная причина смерти, и ожидаемый возраст смерти от них больше, чем от других классов заболеваний. Однако высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране в трудоспособных возрастах — главный виновник отставания России от других стран по продолжительности жизни [3]. Активное применение всего комплекса мер снижения сердечно-сосудистой смертности по-прежнему остается актуальной задачей российского общества.

В старших возрастах наиболее часто наблюдается полиморбидность. При анализе множественных причин смерти было показано наличие устойчивых ассоциаций разных заболеваний [4]. При нахождении ассоциаций болезней зарубежные исследователи пользуются специальным программным обеспечением, основанном на автоматизированном кодировании причин смерти. Разработаны различные методические подходы к анализу множественных причин [5], и их развитие продолжается [6, 7]. В России также была разработана математическая модель анализа множественных причин на основе внедренной в Тульской области американской программы кодирования причин смерти [8], к сожалению, не получившая широкого практического применения из-за языковых барьеров.

Сочетанность заболеваний ухудшает самочувствие пациента и часто увеличивает риск смерти. Индивидуальная профилактика развития тех заболеваний, которые увели-

чивают риск смерти от уже выявленного хронического заболевания, является одним из возможных резервов увеличения продолжительности жизни населения. В связи с этим актуальным является выявление сочетанных причин при смерти от БСК, что возможно сделать путем анализа множественных причин.

Самым известным заболеванием, увеличивающим риск смерти от БСК, является COVID-19 [9]. Результаты анализа китайской ситуации показывают, что смертность от COVID-19 на фоне БСК составила 13,2%, а у лиц без коморбидной патологии — 1% [10]. Предполагается, что вся сердечная патология является фактором риска повышенной смертности при инфицировании коронавирусом [11]. Поэтому исходные данные для анализа множественных причин следует брать за два периода: период, предшествующий пандемии вируса SARS-CoV-2, и период эпидемической вспышки коронавируса.

В Научно-исследовательском институте организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы ведется база данных на основе информации медицинских свидетельств о смерти, поступающих из всех медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы. Ее отличает от базы данных об умерших Росстата существенно более частое указание множественных причин смерти, что делает московскую базу данных РФС-ЕМИАС предпочтительным источником исходных данных для этого исследования. Кроме того, столичный статус предопределил нахождение эпицентра распространения коронави

руса SARS-CoV-2 в Москве, где на сегодняшний день зафиксировано наибольшее число смертей от этой инфекции. При этом ведение базы данных РФС-ЕМИАС позволяет получать оперативную информацию о смертности в Москве, что дает возможность анализа влияния инфицирования коронавирусом на сердечно-сосудистую смертность.

Цель исследования — выявление на основе анализа множественных причин смерти сопряженных причин при смерти от БСК и анализ их взаимного влияния.

Материалы и методы

Проанализированы сведения базы данных РФС-ЕМИАС г. Москвы об умерших от БСК в 2019 г. (46 тыс. случаев) и в период с апреля по май 2020 г. — в фазе быстрого роста заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (11 тыс. случаев). Анализировалось количество причин, указанных на разных строках медицинского свидетельства о смерти для мужчин и женщин (без учета перинатальной смертности). Непосредственные причины смерти (строка А в свидетельстве о смерти) анализировались отдельно для исключения вклада причин, являющихся механизмом смерти (сердечная недостаточность, отек мозга и др.).

Анализ ассоциаций проводился путем расчета соответствующих частот без использования каких-либо специализированных компьютерных программ. Поэтому анализ сопряженности причин смерти в 2019 г. прово-

369

T.P. Sabgayda^{1, 2, 3}, A.E. Ivanova^{1, 3}, G.N. Evdokushkina^{1, 2, 3}, A.V. Zubko^{2, 3},
V.G. Zaporozhchenko², V.I. Starodubov²

¹ Research Institute of Medical Management and Health Organization, Moscow, Russian Federation

² Federal Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow, Russian Federation

³ Institute for Demographic Research — Branch of the Federal Center of Theoretical and Applied Sociology, Moscow, Russian Federation

Associated Pathology in Case of Death from Circulatory Diseases According to the Analysis of Multiple Causes

Background. Comorbidity of diseases deteriorates health and often increases the risk of death. Identification of comorbidities with diseases of the circulatory system (DCS) will help find additional measures to increase life expectancy. **Aims** — to identify causes associated with death from DCS and to analyze their interrelation based on the multiple cause analysis. **Materials and methods.** Data on DCS deaths of the Death registration in the Moscow Unified Medical Information and Analytical System (RFS-EMIAS) in 2019 (46 000 deaths) and from April to May 2020 (11 000 deaths) excluding perinatal mortality were analyzed. The association analysis was carried out across groups of the ICD-10 DCS blocks by calculating the corresponding frequency. Effect of SARS-CoV-2 was analyzed in the infected deceased and those free from infection. Comparison was carried out by the Chi-square test. **Results.** The following Diseases of the circulatory system are associated with Diabetes mellitus: Hypertension, Coronary heart disease, Cerebrovascular diseases, and Diseases of arteries, arterioles and capillaries. A synergetic effect has been identified in comorbidity with the diseases characterized by high blood pressure and Chronic rheumatic heart diseases, “other forms of heart disease” (I30–I52), Cerebrovascular diseases and Diseases of arteries, arterioles and capillaries; the latter and Coronary heart disease and Cerebrovascular diseases; “other forms of heart disease” and Mental disorders due to psychoactive substance use; Diseases of veins, lymphatic vessels and lymph nodes and Pulmonary circulation disorders. Effect of the increased risk of death in non-symmetric associations of causes has been detected for comorbidity of Diseases of veins, lymph vessels and lymph nodes and Chronic viral hepatitis; Coronary heart disease and “other forms of heart disease”; Hypertension and Coronary heart disease; in males — comorbidity of Obesity and Hypertension, and Diseases of arteries, arterioles and capillaries and Hypertension. Associations between DCS and their complications have been identified in females: Diseases of veins, lymph vessels and lymph nodes and Phlegmon, and Cerebrovascular diseases and Decubital ulcers. **Conclusion.** SARS-CoV-2 increases mortality from Chronic coronary heart disease, ICD-10 I67.8 code for Other specified cerebrovascular diseases and Hypertension in females 1.5-fold. The infection rate in females died from DCS is significantly lower compared to the one in males.

Keywords: multiple causes of death, associated causes of death, synergistic effect, risk of death, effect of SARS-CoV-2 on mortality

For citation: Sabgayda TP, Ivanova AE, Evdokushkina GN, Zubko AV, Zaporozhchenko VG, Starodubov VI. Associated Pathology in Case of Death from Circulatory Diseases According to the Analysis of Multiple Causes. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):368–376. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1496>

Таблица 1. Распределение первоначальных причин смерти по анализируемым группам БСК в 2019 г., средний возраст умерших мужчин и женщин

Группа болезней	Доля мужчин в числе умерших от данной причины, %	Доля умерших от причин в общем числе смертей от БСК, %		Средний возраст умерших, лет	
		Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Хронические ревматические болезни сердца (I05–I09)	24,6	0,27	0,63	67,7	77,4
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15)	33,8	2,4	3,5	71,3	79,3
Ишемическая болезнь сердца (I20–I25)	48,3	41,7	34,1	70,0	80,7
Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения (I26–I28)	22,2	0,03	0,06	54,4	58,1
Другие болезни сердца (I30–I52)	63,9	11,6	5,1	49,8	63,7
Цереброваскулярные болезни (I60–I69)	35,1	39,1	53,3	73,7	82,3
Болезни артерий, артериол и капилляров (I70–I79)	53,1	4,7	3,2	69,6	79,7
Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов (I80–I89)	46,6	0,25	0,22	51,9	58,1

дился не по отдельным причинам, а для групп сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с МКБ-10. Для данных 2020 г. внутри некоторых групп выделялись наиболее распространенные причины смерти. Анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 проводился путем сравнения частот среди умерших с наличием инфекции и без нее.

Сравнение частот первоначальных причин смерти проводилось между группой причин и остальными БСК, сравнение множественных причин — между анализируемой группой причин и всеми причинами, не относящимися к классу БСК. Внешние причины смерти (и, соответственно, строка Г) не учитывались в анализе множественных причин смерти от БСК. При анализе влияния коронавирусной инфекции сравнение частот проводилось для групп сердечно-сосудистых заболеваний между инфицированными и неинфицированными.

Анализ проводился в программах Microsoft Excel и Access 2007. При сравнении частот использовалась программа EPI INFO Version 3. Сравнение проводилось по критерию Хи-квадрат, уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты

Среди умерших от БСК в 2019 г. доля мужчин составила 42,7%. Средний возраст умерших мужчин составил 69,2 года, женщин — 80,5 года.

Таблица 2. Характерные непосредственные причины смерти от заболеваний отдельных групп, выявленные на основе анализа множественных причин

Группа болезней	Непосредственные причины
Хронические ревматические болезни сердца	Сердечная недостаточность, отек легких (только у женщин)
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	Шок, сердечная недостаточность, почечная недостаточность
Ишемическая болезнь сердца	Сердечная недостаточность
Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения	—
Другие болезни сердца	—
Цереброваскулярные болезни	Пневмонии, сдавление головного мозга и отек мозга
Болезни артерий, артериол и капилляров	Острая постгеморрагическая анемия и шок
Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов	Септицемия и легочная эмболия

В большинстве случаев в медицинском свидетельстве о смерти указывалось больше одной причины смерти: одна причина смерти указывалась лишь в 18,4% случаев, две причины — в 40,2%, три причины — в 38,4%, четыре причины — в 4,8% случаев.

Основные первоначальные причины смерти принадлежали к двум блокам МКБ-10: I20–I25 «Ишемическая болезнь сердца» и I60–I69 «Цереброваскулярные болезни» (табл. 1). Гендерное соотношение и средний возраст умерших существенно варьируют в анализируемых группах сердечно-сосудистых заболеваний.

Непосредственные причины смерти

Непосредственными причинами смерти выступали преимущественно заболевания той же группы, которая анализировалась. Из остальных состояний и заболеваний чаще всего встречались: отек мозга (28,8% всех непосредственных причин смерти), сердечная недостаточность (19,7%), легочная эмболия (7,6%), пневмония (7,0%).

Определены характерные состояния для терминальной стадии заболеваний, которые среди всех непосредственных причин отдельной группы болезней встречаются значимо чаще ($p < 0,05$), чем среди всех непосредственных причин остальных БСК (табл. 2).

Для блоков причин «Другие болезни сердца» и «Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения» особенностей в структуре непосредственных причин смерти не выявлено. Во втором случае это, скорее всего, связано с малым числом наблюдений.

Сопряжение причин смерти

Для всех анализируемых групп БСК были выявлены сопряженные заболевания среди причин, упомянутых как первоначальные, промежуточные или сопутствующие. Для них рассчитана частота встречаемости при указанной БСК и при других причинах смерти. В табл. 3 выделены случаи со статистически значимым превышением таких частот в анализируемых группах независимо от того,

наблюдалось значимое превышение только для мужчин или только для женщин. Наибольшее количество сочетаний наблюдалось для болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, которые являются фактором риска развития целого ряда патологических процессов и осложняют течение многих заболеваний.

Не все сопряжения являются симметричными. Так, при смерти от хронических ревматических болез-

Таблица 3. Статистически значимые сочетания причин ($p < 0,05$) и частота их упоминания в свидетельствах о смерти в случае смерти от БСК и от других причин, % от суммы указанных причин

БСК и сопряженные с ними причины смерти (код по МКБ-10)	Частота при указанной БСК		Частота при других причинах	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
<i>Хронические ревматические болезни сердца (I05–I09)</i>				
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15)	0,0543	0,0490	0,0056	0,0106
<i>Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15)</i>				
Сахарный диабет (E10–E14)	0,0217	0,0332	0,0069	0,0107
Ожирение (E66)	0,0059	0,0036*	0,0019	0,0039
Хронические ревматические болезни сердца (I05–I09)	0*	0,0019	0,00001	0,00034
Другие болезни сердца (I30–I52)**	0,0089	0,0091	0,0027	0,0020
Цереброваскулярные болезни (I60–I69)	0,0355	0,0342	0,0118	0,0178
Болезни артерий, артериол и капилляров (I70–I79)	0,0059	0,0029*	0,0016	0,0014
<i>Ишемическая болезнь сердца (I20–I25)</i>				
Сахарный диабет (E10–E14)	0,0105	0,0130	0,0069	0,0107
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15)	0,1714	0,1493	0,0056	0,0106
Другие болезни сердца (I30–I52)**	0,0056	0,0075	0,0027	0,0020
Болезни артерий, артериол и капилляров (I70–I79)	0,0043	0,0032	0,0016	0,0014
<i>Другие болезни сердца (I30–I52)</i>				
Психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10–F19)	0,0354	0,0123	0,0242	0,078
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15)	0,0110	0,0302	0,0056	0,0106
Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения (I26–I28)	0,0261*	0,0513	0,0311	0,0381
<i>Цереброваскулярные болезни (I60–I69)</i>				
Сахарный диабет (E10–E14)	0,0104	0,0127	0,0069	0,0107
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15)	0,1145	0,1169	0,0056	0,0106
Болезни артерий, артериол и капилляров (I70–I79)	0,0041	0,0023	0,0016	0,0014
Декубитальная язва (L89)	0,0014*	0,0024	0,0002	0,0004
<i>Болезни артерий, артериол и капилляров (I70–I79)</i>				
Сахарный диабет (E10–E14)	0,0207	0,0202	0,0069	0,0107
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10–I15)	0,0656	0,0596	0,0056	0,0106
Хроническая ишемическая болезнь сердца (I25)	0,0576	0,0565	0,0218	0,0292
Цереброваскулярные болезни (I60–I69)	0,0237	0,0444	0,0118	0,0178
<i>Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов (I80–I89)</i>				
Хронический вирусный гепатит (B18)	0,1349	0,0629	0,0181	0,0095
Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения (I26–I28)	0,1984	0,2727	0,0311	0,0381
Флегмона (L03)	0*	0,0280	0,0045	0,0048

Примечание. * — различия статистически незначимы; ** — расчет частоты упоминаний без учета непосредственных причин смерти при указании нескольких причин.

ней выявлена ассоциация с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением. Если же первоначальной причиной смерти являются болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, то статистически значимая ассоциация их с хроническими ревматическими болезнями сердца обнаруживается только для женщин. Возможно, что отсутствие такой симметричной ассоциации заболеваний у мужчин связано с низкой частотой выявления у них ревматических болезней сердца.

Для женщин не найдено выявленной для мужчин ассоциации болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, с болезнями артерий, артериол и капилляров, которые распространены в мужской и женской популяции примерно с одинаковой частотой. Это обстоятельство может быть статистическим артефактом, поскольку среди старших возрастных групп количество хронических заболеваний у женщин в среднем больше, чем у мужчин, а в свидетельстве о смерти можно указать одновременно не более трех заболеваний в дополнение к первоначальной причине смерти.

Влияние инфицирования коронавирусом

Приведенные выше ассоциации выявлены без учета влияния заболеваемости коронавирусной инфекцией, ассоциации которой с терминальными стадиями БСК гораздо более выражены. Их анализ проведен на данных апреля–мая 2020 г.

Для умерших от БСК в 2020 г. доля мужчин среди инфицированных составила 46,6%, что статистически значимо превышает долю мужчин среди неинфицированных (42,0%, $p < 0,0001$). При этом различие частоты указания

COVID-19 как сопутствующего заболевания у мужчин и женщин (26,9 против 23,3% соответственно) статистически незначимы.

Средний возраст умерших мужчин при наличии сопутствующего инфицирования коронавирусом больше, чем без инфицирования (74,0 года против 70,4 года), а средний возраст женщин почти не различается (80,3 и 80,6).

Для случаев инфицирования чаще всего в медицинских свидетельствах о смерти указывались три причины смерти (97,1%), две причины указывались лишь в 0,1% случаев, все причины — в 2,8% случаев.

Структура причин смерти жителей Москвы, умерших от БСК, при наличии сопутствующего инфицирования коронавирусом отлична от аналогичной структуры причин смерти неинфицированных (табл. 4).

Статистически значимое превышение при инфицировании отмечалось для смертности от ишемической болезни сердца у мужчин и для болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, у женщин. Анализ частоты заболеваний внутри анализируемых групп позволил выявить у лиц обоих полов увеличение частоты хронической ишемической болезни сердца — наиболее распространенной причины смерти в этой группе. Также у инфицированных лиц выявлено статистически значимое превышение частоты смертей от поражений сосудов мозга с кодом I67.8 по МКБ-10.

Если для анализируемых групп рассчитать долю инфицированных лиц, то для болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, у женщины, ишемической болезни сердца у мужчин и поражений сосудов мозга с кодом I67.8 наблюдается сравнительно более частое

Таблица 4. Структура причин смерти мужчин и женщин, умерших от БСК, при наличии сопутствующего инфицирования SARS-CoV-2 и без него, %

Заболевания	Мужчины		Женщины	
	Инфицирование			
	Нет	Есть	Нет	Есть
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	2,9	3,1	3,1	5,7
Ишемическая болезнь сердца	45,0	50,4	40,0	42,6
В том числе:	39,4	46,0	35,7	39,6
• хроническая ишемическая болезнь сердца				
• инфаркт миокарда	4,1	4,4	3,9	3,0
Другие болезни сердца	9,5	4,1	3,7	1,5
В том числе: кардиомиопатия	7,8	2,2	2,2	0,1
Цереброваскулярные болезни	38,6	40,2	50,4	48,3
В том числе:	15,9	20,5	26,9	31,9
• другие поражения сосудов мозга				
• острое нарушение мозгового кровообращения	15,1	11,9	14,9	9,3
• последствия цереброваскулярных болезней	7,4	7,8	8,2	7,0
Болезни артерий, артериол и капилляров	3,6	1,9	2,0	1,5
В том числе: атеросклероз	1,8	1,4	1,1	1,2
Прочие болезни сердца	5,7	2,7	4,2	2,1

Примечание. Закрашены ячейки пар значений со статистически значимым превышением частоты сопутствующего заболевания у инфицированных лиц. Случаев смерти москвичей от хронических ревматических болезней сердца в анализируемый период не было, а среди 6 умерших от легочного сердца и нарушения легочного кровообращения и среди 11 умерших от болезней вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов инфицированных не выявлено.

Таблица 5. Доли инфицированных SARS-CoV-2 среди умерших от разных БСК и ошибки принятия гипотезы об их различии у мужчин и женщин

Заболевания	Доля, %		Ошибка
	Мужчины	Женщины	
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	28,3	35,5	0,2910*
Ишемическая болезнь сердца	29,1	24,5	0,0002
В том числе:			
• хроническая ишемическая болезнь сердца	30,0	25,2	0,0003
• инфаркт миокарда	27,8	17,6	0,0151
Другие болезни сердца	13,7	11,2	0,3772*
В том числе: кардиомиопатия	9,4	0,93	0,0034
Цереброваскулярные болезни	27,7	22,6	0,00004
В том числе:			
• другие поражения сосудов мозга (I67.8)	32,1	26,3	0,0018
• инфаркт мозга	27,0	18,6	0,0007
• внутримозговое кровоизлияние	14,7	4,9	0,0018
• последствия цереброваскулярных болезней	27,7	20,6	0,0138
Болезни артерий, артериол и капилляров	16,3	18,5	0,6421*
В том числе:			
• атеросклероз	22,4	24,7	0,7331*
• БСК	26,9	23,1	0,00002

Примечание. * — различие статистически недостоверно.

сопряжения этих болезней с инфицированием SARS-CoV-2 (табл. 5). Следует отметить, что почти при всех сердечно-сосудистых заболеваниях инфицированность женщин ниже, чем мужчин, и это различие статистически значимо в целом для всех БСК. Различия в частоте инфицирования мужчин и женщин статистически незначимы для болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, других болезней сердца, болезней артерий, артериол и капилляров.

Структура непосредственных причин смерти инфицированных и неинфицированных значимо различается. При выявлении инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в терминальной стадии сердечно-сосудистых заболеваний существенно чаще встречаются острая постгеморрагическая анемия, отек мозга, легочная эмболия, легочно-сердечная недостаточность с кодом I27.8, сердечная недостаточность, пневмонии и легочный отек, шок и почечная недостаточность.

Обсуждение

Несмотря на то что ожидаемая продолжительность жизни в Москве значительно выше среднероссийских показателей (78,4 против 73,4 в 2019 г.) и возможностей получения высокоспециализированной помощи кардио- и сосудистых хирургов у столичных жителей больше [12], наибольшую часть смертности от БСК составляют ишемические болезни сердца и цереброваскулярные болезни. В западноевропейских странах вклад этих заболеваний существенно меньше [3], что подтверждает актуальность интенсификации усилий по снижению сердечно-сосудистой смертности в текущий период.

Сопряженные заболевания выявлены для всех анализируемых групп БСК. Большинство из них клинически ожидаемо, поскольку они этиологически и патогенетически обусловлены. Такие сопряжения сердечно-сосудистых заболеваний симметричны, т.е. обладают синергичным (аддитивным) эффектом [13]: если при смерти от одного заболевания чаще встречается другое, то и наоборот, при смерти от второго заболевания первое встречается чаще, чем при смерти от заболеваний, не относящихся к БСК. Схожие факторы риска и патогенетические механизмы осложняют противодействие развитию сопутствующего заболевания, но знание возможности его появления позволит осуществлять раннее выявление, что улучшает клинический прогноз.

Ожидаемым является выявление сопряжения БСК с сахарным диабетом. При наличии сахарного диабета с большой вероятностью разовьются микро- или макроангиопатии, поэтому таких пациентов следует регулярно обследовать для раннего выявления гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней и болезней артерий, артериол и капилляров.

Ряд выявленных сопряжений несимметричны. Они не всегда могут быть предсказаны априори. Так, несколько неожиданным выглядит выявленная и для мужчин, и для женщин ассоциация болезней вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов с хроническим вирусным гепатитом. Отсутствие патогенетической и этиологической связи между этими заболеваниями позволяет сделать заключение, что хронический вирусный гепатит увеличивает риск смерти от болезней вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов.

Большая частота сопутствующего заболевания при несимметричном сопряжении означает, что оно увеличивает риск смерти от основного заболевания. Индивидуальная профилактика развития такого сопутствующего заболевания будет способствовать снижению смертности от болезней системы кровообращения. В случае с COVID-19 государство прикладывает огромные усилия для организации и проведения противоэпидемических мероприятий вне задачи снижения сердечно-сосудистой смертности. На этом фоне смертность от БСК увеличилась не в 13 раз,

как показали результаты анализа китайской ситуации [10], а примерно в полтора раза (в среднем в месяц в 2019 г. было 3,8 тыс. смертей, а в апреле–мае 2020 г. — 5,7 тыс.; при среднем уровне инфицирования умерших их количество в 1,54 раза больше ожидаемого без влияния инфекции).

Знание сопряженных заболеваний, характерных для пациентов с поздними стадиями БСК, также важно для ресурсного обеспечения кардиологических и сосудистых отделений стационаров. Это особенно касается непосредственных причин смерти. Следует отметить, что изменение структуры непосредственных причин при инфицировании коронавирусом произошло за счет статистически значимого увеличения причин, характерных не только для гипертонии, ишемической болезни сердца и цереброваскулярных болезней, смертность от которых выросла, но и для заболеваний сосудов. Это связано с развитием у инфицированных пациентов васкулитов, нарушений свертываемости крови с тромбообразованием и тромбоэмболией за счет того, что при нарушении эндотелия пернициты и микрососудистые гладкомышечные клетки экспрессируют ACE2, рецептор SARS-CoV-2 [14]. Возможно, что значимо меньшая инфицированность коронавирусом женщин, умерших от БСК, чем инфицированность мужчин, объясняется меньшей смертностью женщин старших возрастных групп от COVID-19 [15].

Выявленные ассоциации составляют лишь часть реально существующих. Во-первых, отсутствие специального компьютерного обеспечения и автоматизированной системы кодирования причин смерти практически не позволяет осуществлять поиск ассоциаций отдельных заболеваний, тогда как в нашем анализе мы выявили целесообразность такого подхода. Так, при смерти от ишемической болезни сердца наличие сахарного диабета, болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, «Других болезней сердца» (I30–I52), болезней артерий, артериол и капилляров указывается существенно чаще, чем при смерти не от сердечно-сосудистых заболеваний, и ошибки такого заключения для каждого случая меньше одной стотысячной. Превышение частоты указания цереброваскулярных болезней статистически значимо только для женщин, и ошибка утверждения о наличии различия составляет 0,015. Это позволило сделать предположение, что выявленная связь цереброваскулярных болезней и ишемической болезни сердца носит опосредованный характер: сахарный диабет и гипертония повышают риск смерти от ишемической болезни сердца и одновременно способствуют развитию цереброваскулярных болезней. Для проверки этой гипотезы требуется анализ сопряжения одновременно трех и четырех заболеваний.

Второе ограничение полноты выявления ассоциаций разных заболеваний при смерти от БСК связано с влиянием на результаты анализа практики кодирования причин смерти, а для нашей страны показан рост коэффициента вариации смертности от БСК, обусловленный изменяющейся практикой кодирования причин смерти [16].

Ограничение количества патологических состояний, одновременно указываемых в медицинском свидетельстве о смерти, не дает возможности более полного выявления ассоциаций заболеваний. Возможно, с этой причиной связано отсутствие у женщин ассоциации ожирения и болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, которая предполагается для обоих полов [17].

Уровень медицинских знаний также косвенно ограничивает выявление возможных ассоциаций: если

клиническая правдоподобность комбинации патологических состояний уже является устоявшейся, тогда врачи, скорее всего, укажут эту комбинацию причин [4]. Описание в медицинском свидетельстве этиологической последовательности, закончившейся смертью, подразумевает необязательность включения состояний, не вписывающихся в выбранную этиологическую последовательность. Так, при обширном списке осложнений сахарного диабета и при автоматизированном кодировании причин смерти, предполагающем возможности указания до 20 сопутствующих заболеваний, было обнаружено, что только для половины всех смертей лиц с диабетом в свидетельстве был указан диабет [18]. Возможно, с недооценкой значимости диабета связаны расхождение полученных нами оценок с результатами зарубежных авторов. По нашим оценкам, сахарный диабет при смерти от ишемической болезни сердца встречается в 1,1–1,3% случаев, а по данным австралийских исследователей — в 16% [19]. По данным кубинских исследователей, болезни артерий, артериол и капилляров были наиболее часто связаны с сахарным диабетом [20], а по нашим данным, частота этой ассоциации стоит лишь на четвертом месте.

Заключение

Подводя итоги анализа сопряжения причин при смерти от БСК, можно сделать следующие заключения.

Во-первых, количество ассоциаций причин смерти внутри класса БСК больше количества ассоциаций сердечно-сосудистых заболеваний с болезнями других классов.

Во-вторых, не все группы БСК ассоциированы с сахарным диабетом. Выявлены статистически значимые ассоциации сахарного диабета с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными болезнями и болезнями артерий, артериол и капилляров.

В-третьих, большинство выявленных ассоциаций этиологически и патогенетически обусловлены, что дает возможность более ранней диагностики заболеваний, ассоциированных с уже выявленной болезнью, и повышает доверие к результатам и перспективе разработки множественных причин. К таким симметричным ассоциациям с синергичным эффектом относятся:

- болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, — хронические ревматические болезни сердца;
- болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, — «Другие болезни сердца» (I30–I52);
- болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, — цереброваскулярные болезни;
- болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, — болезни артерий, артериол и капилляров;
- ишемическая болезнь сердца — болезни артерий, артериол и капилляров;
- «Другие болезни сердца» (I30–I52) — психические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ;
- цереброваскулярные болезни — болезни артерий, артериол и капилляров;
- болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов — легочное сердце и нарушения легочного кровообращения.

В-четвертых, возможность применения мер профилактики смертности дают выявленные ассоциации с причинами, увеличивающими риск летального исхода:

- хронический вирусный гепатит увеличивает риск смерти от болезней вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов;
- ишемическая болезнь сердца увеличивает риск смерти от «Других болезней сердца»;
- болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, увеличивают риск смерти от ишемической болезни сердца;
- у мужчин ожирение повышает риск смерти от болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением;
- у мужчин болезни артерий, артериол и капилляров повышают риск смерти от болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением.

В-пятых, выявлены ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с их осложнениями, и эти ассоциации статистически значимы только для женщин. К таким ассоциациям относятся:

- болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов — флегмоны;
- цереброваскулярные болезни — декубитальные язвы.

В-шестых, инфицирование вирусом SARS-CoV-2 как сопутствующее заболевание в полтора раза увеличи-

вает летальность от хронической ишемической болезни сердца, поражений сосудов мозга с кодом I67.8 для мужчин, а для женщин — от болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением. Инфицированность женщин, умерших от БСК, значимо меньше инфицированности мужчин.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено за счет бюджетных средств организаций.

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

Участие авторов. Т.П. Сабгайда — концепция и дизайн исследования, написание текста; А.Е. Иванова — концепция и дизайн исследования, редактирование; Г.Н. Евдокушкина — сбор материала; А.В. Зубко — обработка материала, статистическая обработка, редактирование; В.Г. Запороженко — статистическая обработка, написание текста; В.И. Стародубов — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 2000–2016 гг. // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019. — Т. 15. — № 1. — С. 77–83. [Shalnova SA, Drapkina OM. The Trends of Cardiovascular and Cancer Mortality in Russian Men and Women from 2000 to 2016 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):77–83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83>
2. Сабгайда Т.П., Семенова В.Г. Связь снижения сердечно-сосудистой смертности 2013–2015 годов с изменением смертности от других причин // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2017. — № 5. [Sabgayda TP, Semenova VG. Relationship between decline in cardiovascular mortality in 2013–2015 and change in mortality from other causes. *Social aspects of population health*. 2017;(5). (In Russ.)]. Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/915/30/lang.ru> (accessed: 05.09.2021). doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2017-57-5-2>
3. Вишневецкий А.Г., Андреев Е.М., Тимонин С.А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // *Демографическое обозрение*. — 2016. — Т. 3. — № 1. — С. 6–34. [Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. *Demographic Review*. 2016;3(1):6–34. (In Russ.)]
4. Redelings MD, Wise M, Sorvillo F. Using Multiple Cause-of-Death Data to Investigate Associations and Causality between Conditions Listed on the Death Certificate. *Am J Epidemiol*. 2007;166(1):104–108. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwm037>
5. Moreno-Betancur M, Sadaoui H, Piffaretti C, Rey G. Survival Analysis with Multiple Causes of Death: Extending the Competing Risks Model. *Epidemiology*. 2017;28(1):12–19. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000531>
6. Piffaretti C, Moreno-Betancur M, Lamarche-Vadel A, Rey G. Quantifying cause-related mortality by weighting multiple causes of death. *Bull World Health Organ*. 2016;94(12):870–879. doi: <https://doi.org/10.2471/BLT.16.172189>
7. Désesquelles A, Grippo F, Egidi V, et al. Multi-morbidity and frailty at death: a new classification of death records for an aging world. *4th workshop of the Multicause network, May 2019, Paris, France*. Available from: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02419339>. (accessed: 05.09.2021).
8. Хромушин В.А. Методология анализа множественных причин смерти // *Врач и информационные технологии*. — 2004. — № 9. — С. 38–42. [Khromushin VA. Metodologiya analiza mnozhestvennykh prichin smerti. *Vrach i informacionnye tehnologii = Physicians and IT*. 2004;(9):38–42. (In Russ.)]
9. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–538. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
10. *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 16–24 February 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (accessed: 09.03.2020).
11. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., и др. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2020. — Т. 9. — № 2. — С. 17–28. [Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV, et al. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):17–28. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
12. Зубко А.В., Сабгайда Т.П. Оперативная активность по профилю сосудистой хирургии в медицинских организациях различного уровня // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2016. — № 6. [Zubko AV, Sabgayda TP. Vascular surgery in hospitals of different levels. *Social aspects of population health*. 2020;(6). (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-52-6-2>
13. Speizer FE, Trey C, Parker P. The uses of multiple causes of death data to clarify changing patterns of cirrhosis mortality in Massachusetts. *Am J Public Health*. 1977;67(4):333–336. doi: <https://doi.org/10.2105/ajph.67.4.333>

14. He L, Mäe MA, Sun Y, et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 — implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *bioRxiv*. 2020;05.11.088500. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.11.088500v2> (accessed: 06.09.2021). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500>
15. Сабгайда Т.П., Иванова А.Е., Семенова В.Г., и др. Изменение структуры инфекционной смертности в постсоветский период // *Социальные аспекты здоровья населения*. — 2020. — № 2. [Sabgayda TP, Ivanova AE, Semyonova VG, et al. Structural changes in mortality from infectious diseases in the post-Soviet Russia. *Social aspects of population health*. 2020;(3). (In Russ.)] Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1150/30/lang.ru> (accessed: 06.09.2021). doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-2-6>
16. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. // *Профилактическая медицина*. — 2018. — Т. 21. — № 4. — С. 4–12. [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Boytsov SA. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006–2016. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(4):4–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20182144>
17. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet*. 2014;383(9921):970–983. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61836-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61836-X)
18. Moriyama IM, Loy RM, Robb-Smith AHT. *History of the statistical classification of diseases and causes of death*. Rosenberg HM, Hoyert DL, eds. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2011. 66 p.
19. Australian Institute of Health and Welfare. *Multiple causes of death. An analysis of all natural and selected chronic disease causes of death 1997–2007*. Bulletin 105. Cat. AUS 159. Canberra: AIHW; 2012. 36 p.
20. Seuc AH, Fernández L, Mirabal-Sosa M, González CA. Cuban Application of Two Methods for Analyzing Multiple Causes of Death. *MEDICC Rev*. 2018;20(3):30–35. doi: <https://doi.org/10.37757/MR2018.V20.N3.7>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зубко Александр Владимирович, к.м.н. [*Aleksandr V. Zubko*, MD, PhD]; **адрес:** 127254, Москва, ул. Добролюбова, д. 11 [**address:** 11 Dobrolubova str., 127254, Moscow, Russia]; **e-mail:** zubko@mednet.ru, **SPIN-код:** 6913-4828, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8958-1400>

Сабгайда Тамара Павловна, д.м.н., профессор [*Tamara V. Sabgayda*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** tsabgaida@mail.ru, **SPIN-код:** 7925-6902, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5670-6315>

Иванова Алла Ефимовна, д.э.н., профессор [*Alla E. Ivanova*, PhD in Economics, Professor]; **e-mail:** ivanova-home@yandex.ru, **SPIN-код:** 7621-8398, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0258-3479>

Евдокушкина Галина Николаевна [*Galina N. Evdokushkina*]; **e-mail:** gnevdukushkina@gmail.com, **SPIN-код:** 1552-9943, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1389-2509>

Запорожченко Вячеслав Григорьевич, к.м.н. [*Vyacheslav G. Zaporozhchenko*, MD, PhD]; **e-mail:** zapvg@mednet.ru, **SPIN-код:** 5667-1756, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6167-7379>

Стародубов Владимир Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir I. Starodubov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** starodubov@mednet.ru, **SPIN-код:** 7223-9834, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278>

И.А. Переслегина¹, В.М. Леванов¹,
А.С. Большев², Л.Е. Варенова³

¹Приволжский исследовательский медицинский университет,
Нижний Новгород, Российская Федерация

²Нижегородский государственный архитектурно-строительный университет,
Нижний Новгород, Российская Федерация

³Медицинский информационно-аналитический центр, Нижний Новгород, Российская Федерация

Развитие малоинвазивных кардиохирургических технологий как направление, влияющее на снижение смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (на примере Нижегородской области)

377

Обоснование. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения. Необходима оценка приоритетных направлений инвестиций и развития медицинских технологий, позволяющих эффективно влиять на снижение смертности.

Цель исследования — изучение влияния развития малоинвазивных хирургических вмешательств на смертность населения. **Методы.** За период с 2009 по 2019 г. был проведен анализ и оценка влияния количества чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), выполненных в Нижегородской области, на смертность населения, включая смертность от ССЗ, ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ). Для изучения связи между указанными показателями вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Прогнозирование проводилось с применением метода множественной регрессии. Для оценки исходных и предсказанных данных (регрессионной модели) использовали показатели расстояния Кука и Махаланобиса. **Результаты.** За 11 лет в регионе произошел значительный рост количества ЧКВ — с 220 до 6048 (в 27,5 раза). За это же время общая смертность населения в области снизилась с 17,42 до 14,60 на 1000 населения (на 16,2%), от ССЗ — на 30,7%. Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между количеством ЧКВ и смертностью от ССЗ ($r = -0,892$), от ИБС ($r = -0,856$), от ОИМ ($r = -0,904$). Была разработана регрессионная модель результата с учетом показателей смертности и количества ЧКВ. Показатели расстояния Кука и Махаланобиса указывают на изменение вектора развития дисперсии данных с 2014 г., что может быть связано с изменениями в инфраструктуре и объемах кардиологической и кардиохирургической помощи. **Заключение.** Результаты проведенного анализа указывают на целесообразность дальнейшего развития кардиохирургии в регионе. Полученная регрессионная модель может быть использована при планировании объемов медицинской помощи с учетом достижения целевых демографических показателей и имеющихся ресурсов здравоохранения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, смертность населения, капитал здоровья, кардиохирургия, чрескожные коронарные вмешательства

Для цитирования: Переслегина И.А., Леванов В.М., Большев А.С., Варенова Л.Е. Развитие малоинвазивных кардиохирургических технологий как направление, влияющее на снижение смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (на примере Нижегородской области). *Вестник РАМН.* 2021;76(4):377–383. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1479>

Обоснование

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущую позицию в структуре смертности, инвалидности и общей заболеваемости, прежде всего среди трудоспособного населения, и тем самым наносят значительный социально-экономический ущерб, заключающийся в потере жизненного и трудового потенциала общества [1].

Развитие современной экономики непосредственно связано с увеличением человеческого капитала [2] и, в частности, капитала здоровья как совокупности характеристик здоровья, обеспечивающих соответствующее качество жизни и определяющих способность людей к эффективному, высококачественному труду [3].

С этих позиций финансирование здравоохранения можно рассматривать как необходимый элемент

и специфическую форму капиталовложений в человеческий капитал. Поэтому следует определить приоритетные направления инвестиций в профилактику и лечение заболеваний, которые наносят максимальный ущерб капиталу здоровья. К таким заболеваниям относятся прежде всего ССЗ. По данным А.В. Лазарева, А.А. Калининской (2016), косвенный ущерб капитала здоровья от ССЗ в Нижегородской области составляет около 10 млрд руб., что соответствует 2,7% валового регионального продукта. Среднегодовые потери жизненного потенциала от ССЗ среди всего населения области составили 365,1 ± 86,0 тыс. человеко-лет; среди мужского населения — 227,7 ± 62,1; среди женского — 137,4 ± 34,3 человеко-лет [4]. По данным этих же авторов, вследствие значительной инвалидизации населения от ССЗ сумма выплачиваемых пенсий по инвалидности в регионе сопоставима с бюджетны-

ми ассигнованиями на все здравоохранение региона и в 46 раз превышает затраты территориального фонда ОМС на оплату лечения пациентов кардиологического профиля, а предотвращение одного случая инвалидности по ССЗ позволяет экономить 120 тыс. руб. прямых затрат в виде выплат пенсий по инвалидности (без учета косвенных потерь экономики в виде произведенного продукта) [5]. Для повышения эффективности использования ресурсов в здравоохранении большое значение имеет широкое внедрение современных технологий лечебного процесса [6].

Все приведенные факты свидетельствуют о целесообразности обоснования количества наиболее эффективных методов лечения ССЗ, оказывающих реальное влияние на смертность и инвалидность населения, при планировании объемов медицинской помощи.

Цель исследования — изучение влияния развития малоинвазивных хирургических вмешательств, в частности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), на смертность населения региона в динамике.

Задачами исследования были определены:

- изучение динамики показателей смертности населения Нижегородской за период 2009–2019 гг. — общей смертности, смертности от ССЗ, ИБС, ОИМ;
- анализ обеспеченности населения региона кадрами и больничными койками кардиологического профиля;
- исследование уровней и достоверности корреляционных связей между показателями числа ЧКВ и общей смертности населения;
- изучение результатов прогнозирования показателей общей смертности и ЧКВ с использованием метода множественной регрессии с целью планирования

объемов медицинской помощи с учетом достижения целевых демографических показателей и имеющихся ресурсов здравоохранения.

Материалы и методы

Материалы

В качестве базового региона была выбрана Нижегородская область (НО). Площадь региона составляет 76 624 км². В области 52 муниципальных образования: 13 городов областного значения, 39 муниципальных районов. На 1 января 2020 г. население области на составляло 3 202 946 человек (11-е место в Российской Федерации), сократившись с 3 340 684 человек в 2009 г. (на 137 738 человек, или 4,1%), плотность — 41,81 чел./км². В структуре населения преобладало городское — около 80%, без существенной динамики по годам.

Период наблюдения (2009–2019 гг.) был выбран с начала реализации региональной программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера в Нижегородской области на 2009–2010 гг.» (подпрограммы «Совершенствование медицинской помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями в Нижегородской области») и последующих программ и проектов, включая региональную программу «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Нижегородской области на 2019–2024 гг.», утвержденную постановлением Правительства Нижегородской области от 26.06.2019 № 409, в ходе которых поэтапно совершенствовалась система оказания кардиологической и кардиохирургической помощи пациентам. В частности, было последовательно открыто 2 региональных сосудистых центра

I.A. Pereslegina¹, V.M. Levanov¹, A.S. Bolshev², L.E. Varenova³

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Nizhny Novgorod State University of Architecture and Civil Engineering, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Medical Information and Analytical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Development of Minimally Invasive Cardiac Surgery Technologies as a Direction That Affects the Reduction of Mortality from Cardiovascular Diseases (on the Example of the Nizhny Novgorod Region)

Background. Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in the population. It is necessary to assess the priority areas of investment and development of medical technologies that can effectively influence the reduction of mortality. **Aims**— to study the impact of minimally invasive surgical interventions on population mortality. **Materials and methods.** During the period from 2009 to 2019 was conducted analysis and assessment of the effect of the number of percutaneous coronary interventions (PCI) performed in the Nizhny Novgorod region, on mortality, including mortality from CVD, ischemic heart disease (IHD) and acute myocardial infarction (AMI) To study the relationship between these indicators were calculated the Spearman rank correlation coefficient. The prediction was performed using the multiple regression method. To evaluate the initial and predicted data (regression model), we used the cook and Mahalanobis distance indicators. **Results.** Over 11 years, the region has seen a significant increase in the number of PCI—from 220 to 6048 (27.5 times). During the same time, the total death rate in the region decreased from 17.42 to 14.60 per 1000 population (by 16.2%), from CMB by 30.7%. A strong negative correlation was found between the number of PCI and mortality from CVD ($r = -0.892$), from CHD ($r = -0.856$), and from AMI ($r = -0.904$). A regression model of the result was developed, taking into account mortality rates and the number of PCI. The cook and Mahalanobis distance indicators indicate a change in the development vector of data variance since 2014, which may be due to changes in the infrastructure and volumes of cardiological and cardiac surgery care. **Conclusion.** The results of the analysis indicate the high feasibility of further development of cardiac surgery in the region. The resulting regression model can be used in planning the volume of medical care, taking into account the achievement of target demographic indicators and available health resources.

Keywords: cardiovascular diseases, population mortality, health capital, cardiac surgery, percutaneous coronary interventions

For citation: Pereslegina IA, Levanov VM, Bolshev AS, Varenova LE. Development of Minimally Invasive Cardiac Surgery Technologies as a Direction That Affects the Reduction of Mortality from Cardiovascular Diseases (on the Example of the Nizhny Novgorod Region). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):377–383. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1479>

и 16 первичных сосудистых отделений и создана необходимая инфраструктура, обеспечивающая оптимальную логистику пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией.

Был проведен сбор и анализ данных об основных показателях смертности — общей смертности, смертности от ССЗ, ИБС, ОИМ, а также об обеспеченности населения кадрами и койками кардиологического и кардиохирургического профиля, динамике выполняемых коронарных вмешательств, в частности ЧКВ. В работе использовались открытые данные областного медицинского информационно-аналитического центра за 2009–2019 гг.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных была выполнена с использованием методов оценки статистической значимости различий средних величин, анализа динамических рядов. Обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel (2010) и Statistica 6.0.

Показатели смертности населения области (общей, от ССЗ, ИБС, ОИМ) и количество ЧКВ за 2009–2019 гг. рассматривались как независимые выборки. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова.

Для статистического изучения связи между выполнением ЧКВ и смертностью населения от соответствующих причин был определен коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость коэффициента корреляции определялась при помощи t -критерия Стьюдента. Уровень статистической значимости был определен как $p \leq 0,05$.

Для оценки влияния числа операций на указанные выше показатели смертности населения применяли метод множественной регрессии. Для оценки исходных и предсказанных данных (регрессионной модели) использовали изучение «остатков» полученной регрессионной модели, т.е. количества необходимых ЧКВ, в частности, исследованы показатели расстояния:

- Кука (Cook's Distance), отражающие расстояние между коэффициентами уравнения регрессии после исключения из обработки i -й точки данных;
- Махаланобиса (Mahalan's Distance), отражающие, насколько каждый случай или точка в равномерном пространстве независимых переменных отклоняются от центра статистической совокупности.

После определения тренда осуществлялось прогнозирование детерминированной компоненты, т.е. экстраполяция полученной тенденции до интересующего нас соотношения параметров, а именно до единицы. Качество тренда оценивалось с помощью коэффициента детерминации R^2 . При этом, согласно соотношению Чэддока, найденная функциональная зависимость считалась заметной при значении $R^2 > 0,5$ и тем более верной, чем ближе это значение находилось к единице.

Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее, а SD — стандартное отклонение, и в виде абсолютных значений.

Результаты и обсуждение

Демографическая ситуация в Нижегородской области за последнее десятилетие в целом имеет положительную динамику, однако основные показатели смертности остаются на более высоких уровнях, чем среднероссийские (рис. 1).

Средние показатели за 11 лет составили: общая смертность — $15,86 \pm 0,71$ на 1000 человек населения; смертность от ССЗ — $8,83 \pm 1,44$; от ИБС — $4,48 \pm 0,54$; от ОИМ — $0,46 \pm 0,05$. За этот период общая смертность снизилась с 17,42 до 14,60 на 1000 населения (на 16,2%), смертность от ССЗ — с 11,32 до 7,85 (на 30,7%), от ИБС — с 4,82 до 4,16 (на 13,7%), от ОИМ — с 0,60 до 0,39 (на 35,0%).

Обращает внимание, что эта динамика достигнута на фоне роста числа пациентов, которым установлен диагноз ИБС (с 144 429 человек в 2009 г. до 211 636

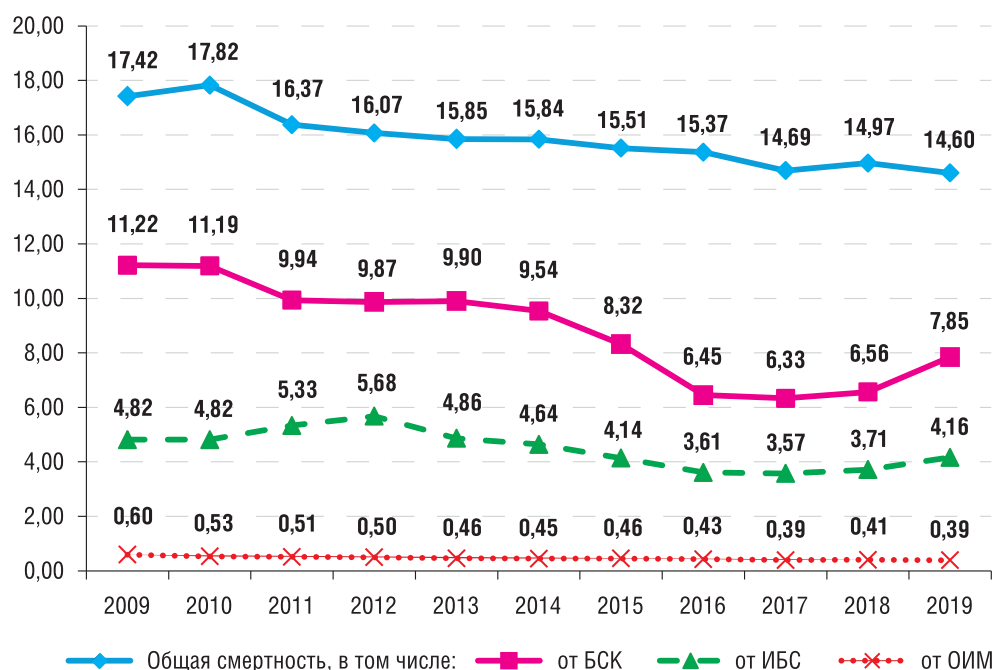


Рис. 1. Динамика показателей смертности населения Нижегородской области, 2009–2019 гг.

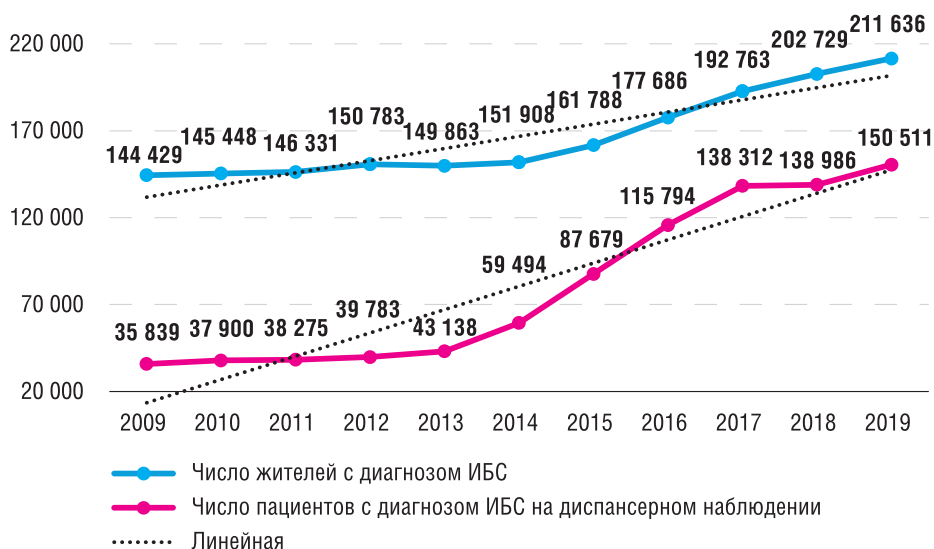


Рис. 2. Число жителей Нижегородской области, имеющих диагноз ИБС (всего), и состоящих на диспансерном наблюдении по поводу ИБС, 2009–2019 гг., человек

в 2019-м, практически в 1,5 раза). В 2019 г. на диспансерном наблюдении состояли 150 511 больных ИБС, что в 4,2 раза больше, чем в 2009 г. (35 839 человек) (рис. 2). Такое увеличение, возможно, отчасти связано с повышением качества диагностики при проведении диспансеризации [7].

Тем не менее существенный рост первичной заболеваемости ИБС (в 2,46 раза) и ОИМ (в 1,57 раза) не позволяет исключить и ее истинного увеличения (рис. 3).

Первичная врачебная медико-санитарная помощь пациентам с ССЗ оказывается в 10 городских поликлиниках и поликлинических отделениях, 1 районной, 47 центральных районных и 17 городских больницах; первичная специализированная медицинская помощь по профилю «кардиология» — в 9 городских поликлиниках Нижнего Новгорода, 20 поликлинических отделений центральных районных больниц и 14 городских больницах; консультативная помощь по профилю «кардиология» — в 4 медицинских организациях.

Инфраструктура кардиологической помощи в Нижегородской области включает специализированную кардиохирургическую больницу, 2 региональных сосудистых центра, 16 первичных сосудистых отделений. Всего кардиологические койки развернуты в 28 медицинских организациях, для больных с ОИМ — в 18, кардиохирургические — в 2, сосудистой хирургии — в 9 медицинских организациях.

На территории области развернуто 1243 койки кардиологического профиля, в том числе 439 коек для больных с ОИМ, 184 койки кардиохирургического профиля и 168 коек сосудистой хирургии.

По данным региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [8], показатели обеспеченности койками кардиологического, кардиохирургического и профиля сосудистой хирургии на 10 тыс. соответствующего населения Нижегородской области выше значений по Российской Федерации и Приволжского федерального округа (ПФО):

- кардиологический профиль: РФ — 3,41; ПФО — 3,44; НО — 4,86;
- кардиохирургический профиль: РФ — 0,44; ПФО — 0,45; НО — 0,72;
- койки сосудистой хирургии: РФ — 0,47; ПФО — 0,46; НО — 0,66 коек.

Отмечается недостаточная обеспеченность врачами-кардиологами и сердечно-сосудистыми хирургами. Обеспеченность врачами-кардиологами в области составила 0,61 на 10 тыс. населения, что ниже показателя по РФ (0,73) и ПФО (0,67), причем показатели ниже как в амбулаторном звене, так и в стационарах; обеспеченность сердечно-сосудистыми хирургами — 0,13 (РФ — 0,20; ПФО — 0,21). Наблюдается также недостаток врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, обеспеченность которыми составила 0,08 на 10 тыс. население

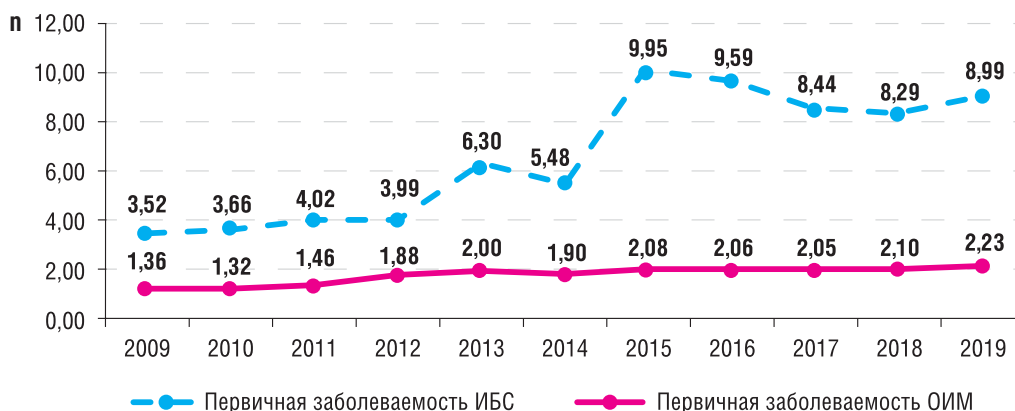


Рис. 3. Первичная заболеваемость ИБС и ОИМ в Нижегородской области, 2009–2019 гг. на 10 тыс. населения

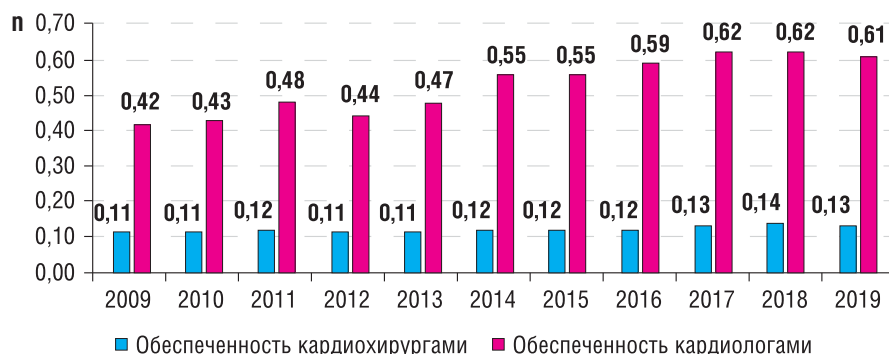


Рис. 4. Обеспеченность врачами кардиологического профиля населения Нижегородской области, 2009–2019 гг., на 10 тыс. населения

ния, что в 1,5 раза меньше, чем в РФ (0,13) и ПФО (0,12) (рис. 4).

Нужно отметить, что если число кардиохирургов за 10 лет возросло с 38 до 43 человек (на 13,1%), то по кардиологам имеется более отчетливая положительная динамика — со 139 до 196 человек (на 41,1%).

Число ЧКВ в Нижегородской области динамично возрастает (рис. 5).

Если до 2009 г. в регионе выполнялось всего 170–220 операций в год, то с 2009 по 2019 г. произошел значительный рост количества ЧКВ — с 220 до 6048 (в 27,5 раза). По данным Минздрава России, доля выполненных в регионе ЧКВ среди всех пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (33,2%) и ОКС с подъемом сегмента ST (73,8%) выше среднероссийских значений.

Однако при большом числе госпитализаций пациентов с ОКС без подъема ST и высокой доле (40,0%) пациентов высокого риска с ОКС без подъема ST их охват ЧКВ составляет всего 20,6%, и только 32,5% таких пациентов из группы высокого риска подвергаются необходимой процедуре реваскуляризации.

Цель национального проекта «Здравоохранение» по Нижегородской области — достижение к 2024 г. смертности от ССЗ на уровне 450,0 на 100 тыс. населения, что эквивалентно снижению случаев смерти от ССЗ с 25 228 человек в 2019 г. до 14 200 человек к 2024 г.

Поскольку ЧКВ является наиболее динамично изменившимся за последнее десятилетие параметром, по-

тенциально способным повлиять на уровень смертности от ССЗ, представлялось целесообразным изучить наличие и силу связи между числом ЧКВ и показателями смертности населения.

По результатам применения непараметрического метода Спирмена выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между количеством ЧКВ и смертностью от ССЗ ($r = -0,892$), от ИБС ($r = -0,856$), от ОИМ ($r = -0,904$), что подтверждает гипотезу о наличии зависимости между параметрами. Размер выборки (11 единиц) является достаточным для проверки статистической гипотезы об отличии коэффициентов корреляции выше 0,85 с шагом 0,05 для мощности 0,9 (90%) на уровне альфа-ошибки 5% [9].

Для оценки уровня значимости влияния ЧКВ на показатели смертности населения и прогнозирования числа операций в зависимости от известных факторов был применен метод множественной регрессии, который позволяет разработать модель результата с учетом нескольких переменных, предполагая, что между интегральным результатом и каждой независимой переменной существует линейная зависимость. В частности, были рассмотрены такие факторы, как общая смертность, смертность от ССЗ, ИБС, ОИМ и количество ЧКВ (их общее количество, в том числе число плановых и экстренных операций).

Была подтверждена зависимость показателя общей смертности от общего количества выполненных операций.

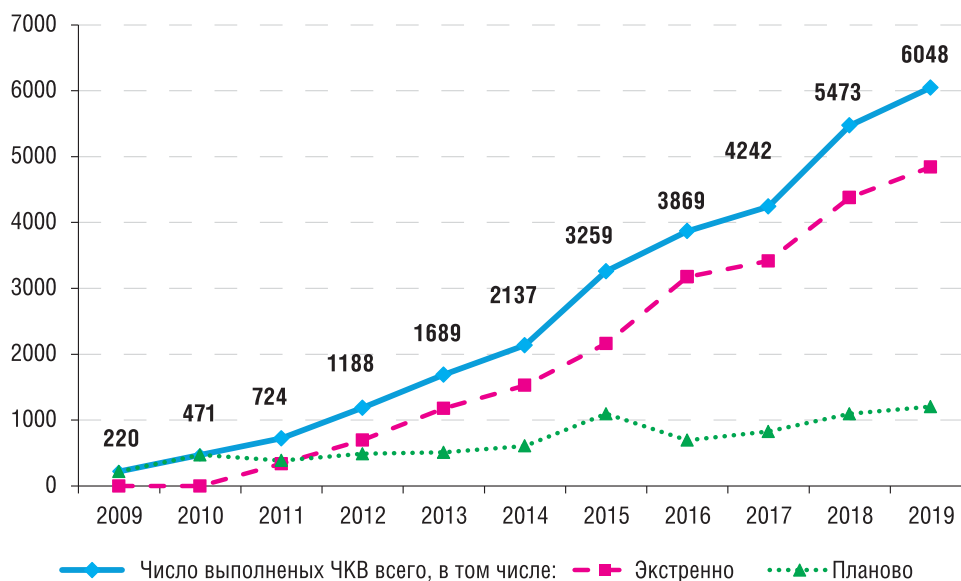


Рис. 5. Количество ЧКВ, выполненных в Нижегородской области, 2009–2019 гг.

Уравнение имело следующий вид:

$$Y_1 = 56\,782,28 - 1,77x_1, \quad (1)$$

где Y_1 — показатель общей смертности; x_1 — суммарное количество ЧКВ (экстренных и плановых).

Это уравнение объясняет 82,58% вариации зависимой переменной «общая смертность».

Была уточнена зависимость общей смертности от числа выполненных плановых и экстренных операций, которая имела следующий вид:

$$Y_2 = 56\,782,28 - 0,57x_2 - 1,98x_3, \quad (2)$$

где Y_2 — показатель общей смертности; x_2, x_3 — количество соответственно плановых и экстренных ЧКВ.

Это уравнение объясняет 82,80% вариации зависимой переменной «общая смертность». Ведущим показателем, определяющим это уравнение, является показатель количества экстренных операций.

При анализе потребности в операциях было установлено влияние ряда факторов, при этом уравнение имело следующий вид:

$$Y_3 = 10\,797,73 - 0,16x_4 + 0,04x_5 - 52,48x_6 - 4,93x_7, \quad (3)$$

где Y_3 — количество ЧКВ; x_4 — общая смертность (в абсолютных величинах); x_5 — количество больных ИБС, находящихся на ДН; x_6, x_7 — количество врачей — соответственно кардиохирургов и кардиологов.

Это уравнение объясняет 96,75% вариации зависимой переменной «количество операций». Ведущим показателем, определяющим это уравнение, является количество больных с ИБС, находящихся на ДН.

Обсуждение

Принимая как условие достижение смертности населения Нижегородской области хотя бы уровня данного показателя РФ 2019 г. (12,5 на 1000 населения), линейную зависимость каждой из остальных переменных получаем для 2024 г., человек: уровень общей смертности в абсолютных величинах — 39 305; пациентов на диспансерном наблюдении — 215 тыс.; количество врачей-кардиохирургов — 56, врачей-кардиологов — 240. При этом коэффициент детерминации R^2 для каждого показателя составил не менее 0,88. Подставив эти значения в формулу (3), получаем потребность в операциях в 2024 г. в количестве 8987 единиц.

При анализе отличий исходных и предсказанных данных регрессионной модели, в 2014, 2017, 2018 и 2019 гг. выявлены высокие значения:

- показателя Кука — соответственно 0,180; 0,292; 0,193 и 0,189;
- расстояния Махаланобиса (отклонений от центра статистической совокупности) — соответственно 5,095; 1,60; 2,667 и 3,781.

Полученные данные свидетельствуют о неоднородности начальной и конечной сторон статистической выборки, что позволяет предположить изменение вектора развития дисперсии данных с 2014 г. Ведущим фактором, оказавшим влияние на формирование нового вектора моделирования, следует признать изменения в инфраструктуре кардиологической помощи в Нижегородской области — создание новых региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, максимальное развертывание мощности работы этих центров пришлось на последние годы. Изменение вектора развития выражается в изменении количества и качества корреляционных связей между показателями, в различии регрессионных

моделей прогнозирования. Так, например, в 2014–2019 гг. возросли уровни достоверности значимых коэффициентов корреляции по сравнению с периодом 2009–2013 гг. между показателями общей смертности со следующими показателями: число пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, — с 0,900 ($p = 0,037$) до 0,942 ($p = 0,004$); количество ЧКВ — с 0,900 ($p = 0,037$) до 0,942 ($p = 0,004$). Для нового вектора характерно не только появление новых значимых связей, но и усиление уровня корреляционной связи между показателями смертности от ОИМ с количеством экстренных ЧКВ ($r = -0,885$ при $p = 0,018$) и количеством кардиологов ($r = -0,828$ при $p = 0,041$).

Дальнейшее развитие системы региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» должно опираться на создание возможных моделей развития с прогнозированием результатов как важнейшего инструмента управления. При сохранении дефицита кардиологического и кардиохирургического кадрового состава Нижегородской области количество необходимых операций возрастет практически до 9900 (9886), что может явиться основанием для планирования данного вида высокотехнологичной медицинской помощи не только на территории региона, но и за его пределами.

Таким образом, результаты проведенного анализа могут быть использованы в качестве дополнительного инструмента при планировании объемов медицинской помощи с учетом достижения целевых демографических показателей и имеющихся ресурсов здравоохранения.

Заключение

Реализация целевых программ по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями оказывает позитивное влияние на демографическую ситуацию в регионе, что подтверждает целесообразность развития кардиологической и кардиохирургической помощи населению как эффективных инвестиций в человеческий капитал и капитал здоровья. За 2009–2019 гг. в Нижегородской области была создана инфраструктура региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений, возросла обеспеченность врачами кардиологического профиля, а число чрескожных коронарных вмешательств увеличилось в 27,5 раза.

За исследуемый период в регионе общая смертность снизилась с 17,42 до 14,60 на 1000 населения (на 16,2%); смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — с 11,32 до 7,85 (на 30,7%); от ишемической болезни сердца — с 4,82 до 4,16 (на 13,7%); от острого инфаркта миокарда — с 0,60 до 0,39 (на 35%).

Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между количеством чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца и снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе от ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда.

В качестве значимых факторов, позволяющих прогнозировать потребность в количестве чрескожных коронарных вмешательств, выделены общая смертность, количество больных ишемической болезнью сердца, количество пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, количество врачей-кардиологов и врачей-кардиохирургов.

Проведенный анализ показывает необходимость сохранения темпов роста количества чрескожных коронар-

ных вмешательств для достижения в 2024 г. индикаторов регионального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Результаты представленного анализа могут быть использованы в качестве дополнительного инструмента при планировании объемов медицинской помощи с учетом достижения целевых демографических показателей и имеющихся ресурсов здравоохранения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены за счет бюджетных средств организации.

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

Участие авторов. И.А. Переслегина — разработка дизайна исследования, определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес, редактирование статьи, одобрение направления рукописи к публикации; В.М. Леванов — поиск публикаций по теме исследования, написание статьи; А.С. Большев — статистическая обработка данных, анализ результатов; Л.Е. Варенова — сбор, сводка и представление первичной информации по теме статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимова Л.И., Шувалова Н.В., Тюрникова С.Р. Социально-экономическая значимость заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения // *Здравоохранение Чувашии*. — 2013. — № 2. — С. 51–57. [Gerasimova LI, Shuvalova NV, Tyurnikova SR. Socio-economic significance of morbidity and mortality from diseases of the circulatory system. *Zdravoohranenie Chuvashii*. 2013;(2):51–57 (In Russ.)]
2. Корчагин Ю.А. *Российский человеческий капитал: фактор развития или деградации?* — Воронеж: ЦИРЭ, 2005. — 252 с. [Korchagin YuA. *Rossiiskij chelovecheskij kapital: faktor razvitiya ili degradacii?* Voronezh: CIRE; 2005. (In Russ.)]
3. Рошина Ю.М. Микроэкономический анализ отдачи от инвестиций в здоровье в современной России // *Экономический анализ ВШЭ*. — 2009. — № 3. — С. 248–251. [Roshchina YuM. Microeconomic analysis of return on investment in health in modern Russia. *Ekonomicheskij analiz VShE*. 2009;3:248–251. (In Russ.)]
4. Лазарев А.В., Калининская А.А., Сулькина Ф.А. Снижение потерь жизненного потенциала в условиях реализации целевых программ по борьбе с болезнями системы кровообращения в Нижегородской области // *Курортная медицина*. — 2017. — № 3. — С. 157–163. [Lazarev AV, Kalininskaya AA, Sulkina FA. Reducing the loss of life potential in the implementation of targeted programs to combat diseases of the circulatory system in the Nizhny Novgorod region. *Kurortnaya Medicina*. 2017;3:157–163. (In Russ.)]
5. Лазарев А.В. Организационные резервы по снижению смертности от болезней системы кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2018. — 204 с. [Lazarev AV. Organizacionnye rezervy po snizheniyu smertnosti ot boleznej sistemy krovoobrashcheniya. Moscow; 2018. 204 p. (In Russ.)] Available from: https://mednet.ru/images/stories/files/abstracts/Autoreferat_Lazarev.pdf (accessed: 25.10.2020).
6. Бокерия Л.А., Салагай О.О., Самородская И.В., и др. Стандарты медицинской помощи в соблюдении баланса качества и стоимости в сердечно-сосудистой хирургии: правовой и организационный аспекты // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2012. — № 4. — С. 4–8. [Bockeria LA, Salagai OO, Samorodskaya IV, et al. Standards of medical care in the balance of quality and value in cardiovascular surgery: legal and institutional aspects. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Hirurgiya*. 2012;4:4–8. (In Russ.)]
7. Переслегина И.А., Леванов В.М., Варенова Л.Е., и др. Опыт использования ключевых сигнальных индикаторов реализации мероприятий по снижению смертности населения Нижегородской области от ряда основных причин // *Медицинский альманах*. — 2020. — № 1. — С. 96–101. [Pereslegina IA, Levanov VM, Varenova LE, et al. Experience in using key signal indicators for implementing measures to reduce the mortality of the population of the Nizhny Novgorod region from a number of main causes. *Medicinskij Al'manah*. 2020;1:96–101. (In Russ.)]
8. Программа «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Нижегородской области». Утверждена постановлением Правительства Нижегородской области от 26.06.2019 № 409. [Program “*Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v Nizhegorodskoj oblasti*”. Approved by the decree of the government of the Nizhny Novgorod region of June 26, 2019 No. 409. (In Russ.)] Available from: <http://docs.cntd.ru/document/465590902> (accessed: 20.10.2020).
9. Гржибовский А.М., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Объем выборки для корреляционного анализа // *Морская медицина*. — 2020. — Т. 6. — № 1. — С. 101–106. [Grzhibovsky AM, Gorbatova MA, Narkevich AN, Vinogradov KA. Sample size for correlation analysis. *Morskaya Medicina*. 2020;6(1):101–106. (In Russ.)]

383

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Леванов Владимир Михайлович, д.м.н., профессор [Vladimir M. Levanov, MD, PhD, Professor], адрес: 603005, Нижний Новгород, ул. Алексеевская, д. 1 [address: 1 Alekseevskaya str., 603005, Nizhny Novgorod, Russia]; e-mail: levanov51@mail.ru, SPIN-код: 3426-7106, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4625-6840>

Переслегина Ирина Александровна, д.м.н., профессор [Irina A. Pereslegina, MD, PhD, Professor]; e-mail: pereslegina@pimunn.ru, SPIN-код: 2244-4096, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4806-9061>

Большев Андрей Сергеевич, к.м.н., доцент [Andrey S. Bolshev, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: abolshhev@gmail.com, SPIN-код: 6606-6556, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6354-211X>

Варенова Любовь Евгеньевна [Lubov E. Varenova]; e-mail: lev22@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0427-3703>

В.В. Нероев, М.В. Зуева, Н.В. Нероева,
Л.А. Катаргина, О.А. Лосанова, М.В. Рябина,
И.В. Цапенко

Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца,
Москва, Российская Федерация

Клинико-функциональные характеристики вторичной географической атрофии на фоне экссудативной возрастной макулярной дегенерации

Обоснование. Исследования демонстрируют необходимость длительного наблюдения пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД), получавших ингибиторы ангиогенеза, для контроля долгосрочных результатов зрительных функций и оценки безопасности антиангиогенной терапии относительно риска развития вторичной географической атрофии. **Цель исследования** — определить характерные клинико-функциональные признаки вторичной атрофии, развившейся на фоне влажной ВМД. **Методы.** У 22 пациентов (25 глаз) с влажной ВМД и 18 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, проводили стандартные офтальмологические и инструментальные исследования и регистрировали фотопические электроретинограммы (ЭРГ) по стандартам ISCEV, ритмические ЭРГ, мультифокальную ЭРГ и электроокулограмму. **Результаты.** Внешний вид области вторичной атрофии на фоне влажной ВМД в глазах, получавших лечение ингибиторами ангиогенеза, клинически неотличим от областей атрофии, развившейся как исход сухой формы ВМД. Описаны ЭРГ-признаки вторичной атрофии, сходные с биомаркерами первичной географической атрофии и специфически отличающиеся от них. Вторичную атрофию характеризует возрастание индекса b/a, зависящего от зоны атрофии, угнетение амплитуды ритмической ЭРГ частотой 8,3 Гц при отсутствии изменений ритмической ЭРГ на 24 Гц. В глазах с вторичной атрофией существенно снижалась плотность пика Р1 мультифокальной ЭРГ не только в первом гексагоне, но и в зоне параволеа. Результаты электроокулографии показали более резкое снижение темнового спада с возрастанием отношения Ардена у больных с атрофией на фоне влажной ВМД — в отличие от ранее описанных изменений при первичной географической атрофии. **Заключение.** Сравнение изменений индекса b/a с площадью вторичной атрофии у пациентов с влажной ВМД может иметь клиническое значение для оценки нарушений функции сетчатки и прогноза зрительных функций. Вторичная атрофия ассоциируется с выраженным угнетением активности фоторецепторов при лучшей сохранности колбочковых биполярных клеток. Данные ЭРГ и электроокулографии говорят о более значительном нарушении функции пигментного эпителия сетчатки при атрофии на фоне влажной ВМД и связанном с ним ухудшением активности фоторецепторов, чем ранее описанные изменения, характеризующие первичную географическую атрофию.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, вторичная географическая атрофия, ингибитор ангиогенеза, электроретинография
Для цитирования: Нероев В.В., Зуева М.В., Нероева Н.В., Катаргина Л.А., Лосанова О.А., Рябина М.В., Цапенко И.В. Клинико-функциональные характеристики вторичной географической атрофии на фоне экссудативной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник РАМН.* 2021;76(4):384–393. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1557>

Обоснование

Ранняя возрастная макулярная дегенерация (ВМД) часто протекает бессимптомно, а промежуточная ВМД — малосимптомно, при этом скорость прогрессирования от промежуточной до поздней ВМД при естественном течении болезни, по данным авторов, составляет 28% за 5 лет [1]. В связи с этим изучение поздней стадии ВМД остается актуальной темой в офтальмологии. Первоначальные симптомы включают выпадение букв при чтении, снижение остроты зрения, искажение зрения и появление серых неподвижных пятен перед взором.

Поздняя ВМД бывает двух основных форм: сухой, или неэкссудативной, и влажной, или экссудативной. Атрофическая ВМД характеризуется медленно прогрессирующей потерей ретинального пигментного эпителия (РПЭ), фоторецепторов и хориоидальных капилляров в макулярной области, которая является областью наиболее острого зрения. Обычно эта форма прогрессирует медленно в течение нескольких лет и на поздних стадиях может привести к формированию центральной скотомы.

Исследования естественного течения ВМД показали, что среди глаз с промежуточной стадией ВМД атро-

фические области возникают в 19% в течение 5 лет [2]. Периферическое зрение сохраняется даже при поздней стадии ВМД, так как дегенеративный процесс затрагивает только макулярную зону, сохраняя остальную часть сетчатки интактной. Поскольку макула является центральной частью сетчатки с самым высоким пространственным разрешением, пациенты с ВМД часто испытывают трудности с распознаванием предметов и лиц, пространственная ориентация при этом сохраняется благодаря неизменному функционированию периферического зрения [3].

Влажная ВМД характеризуется более быстрой прогрессирующей потерей зрения, чем атрофическая форма. Пациенты, не получившие лечения, теряют в среднем 3 строки (15 букв) остроты зрения за 2 года [4]. Нарушение зрения при влажной форме объясняется развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в макулярной области. Патологическая неоваскуляризация сопровождается разрывом аномальных сосудов с кровоизлиянием в макулярную зону и возможным последующим формированием рубцовой ткани в этой зоне. Также данный процесс часто осложняется кровоизлияниями, формированием макулярного отека, отслойкой нейроретината

и РПЭ, что приводит к быстрому снижению остроты зрения. Несмотря на имеющиеся отличия течения разных форм ВМД, в последнее время обсуждаются также переходные или чередующиеся формы между этими двумя основными типами.

Географическая атрофия может развиваться как при влажной (син.: макулярная атрофия), так и при сухой форме ВМД. Ретроспективные данные, проанализированные в ходе многоцентровых клинических испытаний, демонстрируют необходимость длительного наблюдения за пациентами, получавшими ингибиторы ангиогенеза, как для мониторинга долгосрочных результатов для зрения, так и для оценки безопасности этой терапии относительно риска развития географической атрофии [5].

В крупных клинических проспективных исследованиях [6] отмечается, что внешний вид области атрофии у пациентов с ХНВ, получавших лечение ингибиторами ангиогенеза, через 2 года наблюдения был клинически неотличим от областей географической атрофии, развившейся как исход сухой формы ВМД. Прямых доказательств причинно-следственной связи между атрофией и использованием ингибиторов ангиогенеза не установлено, однако формирование макулярной атрофии не оставляет сомнений.

Таким образом, остается актуальным определение корреляционных связей клинических и функциональных параметров сетчатки глаз с вторичной географической атрофией при влажной ВМД. Недавно нами были описаны электрофизиологические признаки, являющиеся биомаркерами ранних нарушений ретикулярной функции в глазах с первичной географической атрофией при неэкссудативной ВМД [7].

Цель исследования — определение характерных клинико-функциональных признаков вторичной атрофии, развившейся на фоне влажной ВМД.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерием включения в основную группу была установленная атрофия РПЭ, развившаяся на фоне влажной ВМД, по поводу которой ранее пациентам выполнялись интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза.

Критериями исключения из исследования являлись заболевания глаза, сопровождающиеся помутнением оптических сред, затрудняющих проведение полноценного обследования из-за невозможности достаточной визуализации, воспалительные процессы, глаукома, аномалии рефракции средней и высокой степени, глазные хирургические вмешательства в анамнезе.

Решение о включении пациентов в исследование принималось на основании заключения локального этического комитета.

Условия проведения

Стандартное офтальмологическое обследование, а также дополнительные инструментальные исследования выполнялись в отделе патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

V.V. Neroev, M.V. Zueva, N.V. Neroeva, L.A. Katargina,
O.A. Losanova, M.V. Ryabina, I.V. Tsapenko

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Clinical and Functional Characteristics of Secondary Geographic Atrophy Against the Background of Exudative Age-Related Macular Degeneration

Background. Studies demonstrate the need for long-term follow-up of patients with wet age-related macular degeneration (AMD) treated with inhibitors of angiogenesis to monitor long-term vision outcomes and assess the safety of antiangiogenic therapy in relation to the risk of secondary geographic atrophy. **Aims** — to determine the characteristic clinical and functional signs of secondary GA that developed against the background of wet AMD. **Methods.** In 22 patients (25 eyes) with wet AMD and 18 healthy subjects comparable in age and sex standard ophthalmological and instrumental studies were performed and photopic electroretinograms (ERGs) were recorded according to ISCEV standards, flicker-ERGs, multifocal ERGs and electrooculogram. **Results.** The appearance of the area of secondary atrophy against the background of wet AMD in eyes treated with inhibitors of angiogenesis is clinically indistinguishable from areas of geographic atrophy that developed as an outcome of dry AMD. The ERG-signs of secondary atrophy are described, which are similar to the biomarkers of primary atrophy and specifically differ from them. Secondary atrophy is characterized by the dependence of the increase in the b/a ratio on the atrophic area, reducing of the 8.3 Hz-flicker-ERG amplitude in the absence of 24 Hz-flicker ERG changes. In eyes with secondary atrophy, a significant decrease in the density of the multifocal ERG P1-peak was shown not only in the first hexagon but also in the parafoveal zone. The electrooculography results showed a sharper dark trough's decrease in with an increase in Arden's ratio in patients with secondary atrophy on the background of wet AMD, in contrast to the previously described changes in primary geographic atrophy. **Conclusion.** Comparison of the change in the b/a ratio with secondary atrophy area in patients with wet AMD may have clinical implications for assessing retinal dysfunction and predicting visual function. Secondary atrophy is associated with a pronounced inhibition of photoreceptor activity with better preservation of cone bipolar cells. The ERG and electrooculography data taken together indicate a more significant dysfunction of the retinal pigment epithelium in GA against the background of wet AMD and the associated deterioration of photoreceptor function than the changes characterizing primary geographic atrophy.

Keywords: age-related macular degeneration, geographic atrophy, angiogenesis inhibitors, electroretinography

For citation: Neroev VV, Zueva MV, Neroeva NV, Katargina LA, Losanova OA, Ryabina MV, Tsapenko IV. Clinical and Functional Characteristics of Secondary Geographic Atrophy Against the Background of Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):384–393. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1557>

Электрофизиологические исследования выполнялись в отделе клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 22 мес.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Оценивали функциональный статус сетчатки и РПЭ у пациентов с влажной ВМД. Специфические изменения функциональной активности сетчатки, характеризующие вторичную атрофию (по сравнению с сопоставимой по возрасту контрольной группой), определяли по амплитудным и временным параметрам фотопических электроретинограмм (ЭРГ), ритмической ЭРГ и мультифокальной ЭРГ, а также значениям темного спада и светового подъема электроокулограммы с расчетом коэффициента Ардена.

Анализ в подгруппах

Дополнительно в четырех подгруппах с различной площадью зоны атрофии (табл. 1) проводили анализ индекса ишемии *b/a*, рассчитываемого как отношение амплитуды *b*-волны к амплитуде *a*-волны колбочковой ЭРГ.

Суммарный размер атрофии выражали в количестве площадей диска зрительного нерва (ДЗН), способных разместиться на площади атрофии РПЭ и наружной сетчатки, определенных при исследовании на аутофлуоресценцию (АФ) глазного дна. Диаметр ДЗН принимали за постоянную величину, равную 1500 мкм [8], соответственно его площадь вычисляли по формуле $\pi R^2 \times \pi r^2$ и получили константу 1,77 мм².

Методы регистрации исходов

Оптическая когерентная томография (ОКТ) глазного дна, снимки в режимах Infrared и Multicolor, исследование на АФ глазного дна и ОКТ-ангиография (ОКТ-А) с помощью прибора Heidelberg Spectralis™ SD-ОСТ. Измерение площади вторичной атрофии проводилось в полуавтоматическом режиме с использованием дополнительных инструментов интерфейса программы. Фундусфоторегистрация осуществлялась с помощью прибора Eidon FA True Color Confocal Scanner Centervue.

Электрофизиологическое обследование выполняли на диагностической системе RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия) по стандартам Международного общества клинической электрофизиологии зрения (ISCEV). Для записи всех видов ЭРГ в качестве активного электрода использовали роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (НК-Loop, Словения), устанавливаемый

в нижнем конъюнктивальном своде. Стандартные хлорсеребряные чашечки использовали в качестве референтных и заземляющих электродов. Референтные электроды фиксировали на висках. Кожу в местах наложения электродов предварительно обезжировали. Анестезию роговицы проводили инстилляцией раствора проксиметакаина 0,5%. Исследование ЭРГ выполняли монокулярно. При ганцфельд-стимуляции (стимуляции полного поля) регистрировали фотопические ЭРГ, включая колбочковый ответ и стандартную РЭРГ на 30 Гц [9]. Для селективной оценки функции колбочковых фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки [10] записывали фотопические ритмические ЭРГ на мелькания низкой и высокой частоты (8,3; 10; 12 и 24 Гц) по методу [11].

Мультифокальную ЭРГ регистрировали при стимуляции сетчатки матрицей, состоящей из 61 гексагона [12]. Мультифокальная ЭРГ оценивает электрические сигналы от множества локальных областей заднего полюса, обеспечивая топографическое представление ретинальной функции и локализацию зон нарушения активности сетчатки.

Электроокулограммы записывали по стандартам клинической электроокулографии [13] в течение последовательных периодов адаптации глаза к темноте и свету. Постоянный потенциал глаза представляет собой разницу между потенциалами его базальной и апикальной мембран и позволяет опосредованно оценивать трансэпителиальный потенциал РПЭ. Постоянный потенциал записывали с помощью чашечных хлорсеребряных электродов, размещенных возле внешнего и внутреннего углов глазной щели каждого глаза, при последовательных горизонтальных саккадических движениях глаза под фиксированным углом.

Этическая экспертиза

Программа данных исследований с участием человека по уровню научной обоснованности, достаточности мероприятий по организации медицинского контроля и обеспечению безопасности участников исследования была признана соответствующей нормам биомедицинской этики и одобрена комиссией локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (протокол № 42/2 от 11 апреля 2019 г.). Исследования выполняли при получении информированного согласия пациентов.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследования выполняли у отобранных при офтальмологическом приеме пациентов с вторичной атрофией, развившейся после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза по поводу влажной ВМД.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку результатов проводили с использованием приложения Microsoft Excel и про-

Таблица 1. Средние значения индекса *b/a* в зависимости от площади атрофии (*S*)

Подгруппы	<i>S</i> , мм ²	Количество глаз	Индекс <i>b/a</i>
Группа сравнения	–	36	3,64
<i>S</i> < ДЗН	1,26 ± 0,56	9	3,2
<i>S</i> > 1 ДЗН	2,24 ± 0,26	5	3,8
<i>S</i> > 2 ДЗН	4,42 ± 0,6	5	3,95
<i>S</i> > 3 ДЗН	7,66 ± 1,32	6	4,6

Примечание. ДЗН — диск зрительного нерва.

граммы Statistica 10 (TIBCO Software Inc., Version 13.3). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. При распределении исследуемых величин, близком к нормальному, использовали критерий Стьюдента и рассчитывали M — среднее арифметическое и SD — стандартное квадратичное отклонение. Степень достоверности различий оценивали при критических пороговых значениях $p < 0,05$. Достоверность различий (p) определяли непараметрическими методами для несвязанных выборок (U -критерий Манна–Уитни). Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Исследование проводилось на связанных выборках, состоящих из 22 пациентов (25 глаз) с вторичной атрофией на фоне интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (по данным анамнеза, проведенных за период от 3 мес до 6 лет) по поводу ранее установленной влажной ВМД (4 мужчины, 18 женщин), и группы контроля, включающей 18 лиц, сопоставимых по полу и возрасту (36 глаз), без патологии сетчатки.

Возраст пациентов в среднем составлял $70,1 \pm 2,08$ года (от 55 до 84 лет), максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) равнялась в среднем $0,35 \pm 0,24$. Средний возраст лиц в группе контроля — $60,2 \pm 7,6$ года (от 50 до 72 лет), МКОЗ = $0,96 \pm 0,17$.

Основные результаты исследования

При проведении стандартного офтальмологического осмотра у всех исследуемых были выявлены аномалии рефракции слабой степени, начальная катаракта.

При осмотре глазного дна пациентов были обнаружены зоны вторичной атрофии в виде четко очерченных областей округлой или полигональной формы, представляющие собой участки атрофии РПЭ и слоя фоторецепторов, сопровождающиеся истончением хориоидеи и потерей хориокапилляров, в отдельных участках

просматривались крупные хориоидальные сосуды. Нами были отмечены также другие признаки, характерные для промежуточной и поздней стадий ВМД, анализ которых представлен в табл. 2: друзы, пигментные аномалии, ХНВ, кровоизлияния, макулярный отек, отслойка пигментного эпителия и нейроэпителия, фиброз. По данным клинического осмотра и инструментальных обследований в исследуемой группе на глазном дне пациентов мягкие друзы были обнаружены в 10 глазах (40%), твердые друзы — в 5 глазах (20%), ретикулярные псевдодрузы были выявлены в 11 глазах (44%). Сливной характер мягких друз наблюдался в 8 глазах (32%), в том числе с формированием аваскулярной отслойки пигментного эпителия в 1 глазу (4%). Пигментные аномалии были обнаружены во всех 25 исследуемых глазах (100%), эпиретинальная мембрана выявлена в 5 глазах (20%).

По данным ОКТ-А у пациентов исследуемой группы обнаружена ХНВ с неоваскулярной отслойкой пигментного эпителия (рис. 1) в 13 глазах (52%), с макулярным отеком — в 7 глазах (28%), кровоизлиянием — в 4 глазах (16%). Наличие фиброзно-атрофических изменений (рис. 2) отмечалось в 5 глазах (20%). Фокусы вторичной атрофии определялись во всех 25 глазах (100%), при этом изменения сопровождались захватом центральной зоны в 20 глазах (80%), без захвата — в 5 глазах (20%).

При анализе данных были выделены 2 типа распространения вторичной атрофии: диффузный (рис. 3, А) и локализованный (рис. 3, Б). В 20 глазах (80%) с площадью вторичной атрофии, приблизительно равной или больше площади ДЗН, атрофические фокусы отмечались с захватом макулярной зоны, из них локализованный характер имелся в 44% случаев и диффузный — в 36% (табл. 3).

Зоны вторичной атрофии у пациентов в исследуемой группе отличались неоднородностью как формы, так и размера.

При сравнении клинических результатов не выявлено убедительных данных о прямой зависимости площади атрофии и количества интравитреальных инъекций, полученных пациентом до настоящего исследования.

По форме площадь атрофии имела как диффузный характер с захватом (36%) и без захвата центральной ямки (16%), так и ограниченный фокус округлой или овальной формы, как правило, всегда с захватом фовеа. Наиболее четко визуализировались зоны атрофии на снимках

387

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с вторичной атрофией ретинального пигментного эпителия

	Признак	Количество глаз, n	Доля от $n = 25$, %
Друзы	Мягкие	10	40
	Твердые	5	20
	Ретикулярные псевдодрузы	11	44
Атрофический фокус	С захватом макулы	20	80
	Без захвата макулы	5	20
Пигментные аномалии		25	100
ОПЭ	Неоваскулярная	13	52
	Аваскулярная	1	4
ЭРМ		5	20
ОНЭ		13	52
Отек		7	28
Кровоизлияние		4	16
Субретинальный фиброз		5	20

Примечание. ОПЭ — отслойка пигментного эпителия; ЭРМ — эпиретинальная мембрана; ОНЭ — отслойка нейроэпителия.

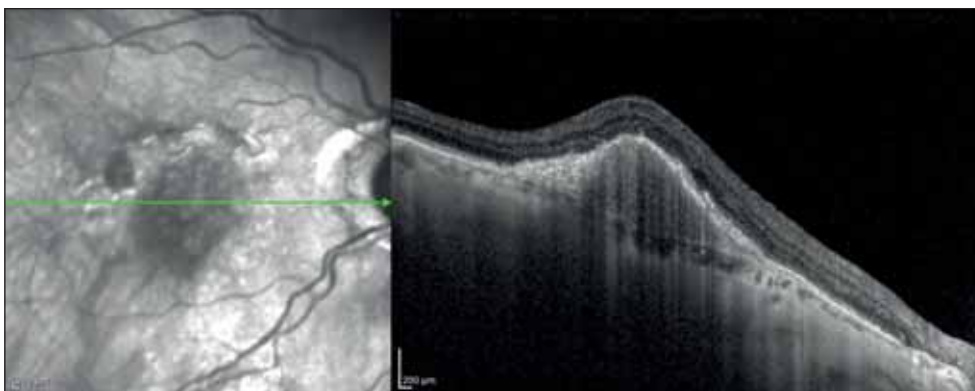


Рис. 1. Снимок в режиме InfraRed. ОКТ, горизонтальный срез. Фиброваскулярная отслойка пигментного эпителия, неравномерная гиперрефлективность слоя РПЭ, гиперрефлективное содержимое под РПЭ

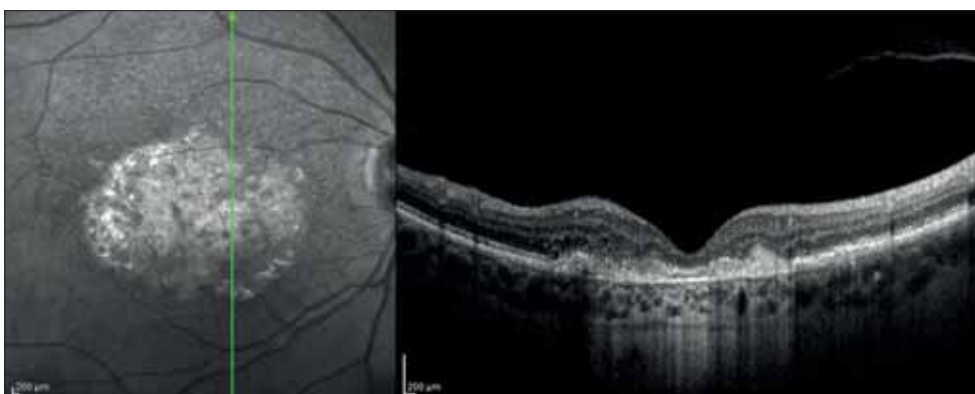


Рис. 2. Снимок в режиме InfraRed. ОКТ, вертикальный срез. Атрофический рубец в макуле. Повышенная рефлективность под сетчаткой за счет атрофии РПЭ

388

аутофлуоресценции. В среднем в исследуемой когорте пациентов площадь вторичной атрофии составляла $4,00 \pm 2,77$ SDЗН.

Оценка изменений общей площади поражения вторичной атрофии с течением времени (например, квадратные миллиметры в год) в настоящее время является наиболее часто используемой и принятой конечной точкой для оценки прогрессирования географической атрофии и эффективности терапевтических вмешательств в клини-

ческих испытаниях [14]. Остается актуальным определение клиничко-физиологических предпосылок развития вторичной атрофии на фоне многократного введения ингибиторов ангиогенеза при лечении влажной формы ВМД.

Амплитуда *a*-волны колбочковой ЭРГ была существенно снижена по сравнению с группой контроля. Редукция *b*-волны колбочковой ЭРГ и стандартной ритмической ЭРГ на 30 Гц была выражена в меньшей степени, чем изменение *a*-волны (табл. 4, 5).

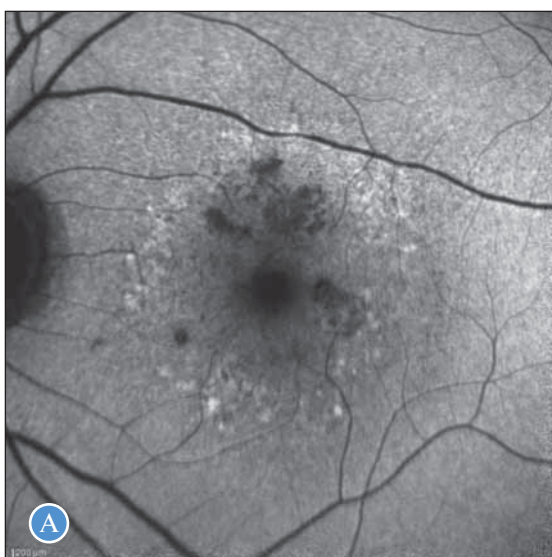


Рис. 3. Снимок на аутофлуоресценцию: А — чередование гипо- и гиперфлуоресценции, свидетельствующее о повреждении РПЭ. Мелкие фокусы гипофлуоресценции с четкими контурами, соответствующие вторичной атрофии, без захвата фовеа; Б — фокус гипофлуоресценции округлой формы большого размера с захватом фовеа

Таблица 3. Анализ вторичной атрофии сетчатки по характеру ее распространения

Характер атрофического фокуса		Количество глаз, <i>n</i>	Доля от <i>n</i> = 25, %
Диффузный	С захватом фовеа	9	36
	Без захвата фовеа	4	16
Локализованный	С захватом фовеа	11	44
	Без захвата фовеа	1	4

Таблица 4. Амплитуды волн фотопических ЭРГ (*M* ± *SD*)

ЭРГ	Волны	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
Колбочковая ЭРГ	<i>a</i> -	26,3 ± 5,7	17,61 ± 4,43*	66,96
	<i>b</i> -	95,6 ± 11,7	71,29 ± 13,57	74,57
РЭРГ 30 Гц		80,2 ± 6,5	55,36 ± 14,48*	69,02

Примечание. ЭРГ — электроретинограмма; РЭРГ — ритмическая электроретинограмма. Вероятность различий относительно нормальных значений **p* < 0,05.

Таблица 5. Амплитуда волн фотопических ЭРГ: медиана и перцентили *Me* [0,25; 0,75]

ЭРГ	Волны	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
Колбочковая ЭРГ	<i>a</i> -	28,5 [27,0; 30,0]	18,2 [14,00; 21,00]*	63,86
	<i>b</i> -	98,4 [96,0; 100,0]	70,0 [65,60; 79,70]	71,14
РЭРГ 30 Гц		85,9 [80,0; 95,0]	57,8 [44,40; 67,90]**	67,29

Примечание. ЭРГ — электроретинограмма; РЭРГ — ритмическая электроретинограмма. Вероятность различий относительно нормальных значений **p* < 0,05; ***p* < 0,01.

Средние значения индекса *b/a* составили 4,05 отн. ед. по сравнению с 3,64 отн. ед. в группе контроля. При расчете амплитудного отношения *b/a* по медианам индекс составил в группе пациентов с вторичной атрофией 3,85 отн. ед. при нормальных значениях, равных 3,45.

Изменения пиковой латентности *a*-волны были статистически недостоверны. Однако отмечено умеренное и статистически значимое удлинение пиковой латентности *b*-волны колбочковой ЭРГ, которая составляла в среднем 124,4% от нормы (табл. 6).

Амплитуды ритмической ЭРГ (табл. 7) в большей степени были снижены для ритмических ответов на мелькание низких частот (8,3; 10 и 12 Гц). Практически отсутствовали изменения амплитуды фотопической ритмической ЭРГ частотой 24 Гц. Исследования показали возрастание глиальных индексов Кг для ритмической ЭРГ на все частоты стимуляции, кроме 24 Гц. Наибольший глиальный индекс Кг обнаружен для ритмической ЭРГ на 8,3 Гц.

У пациентов с вторичной атрофией общей закономерностью являлось существенное снижение плотности пика *P1* мультифокальной ЭРГ в зоне фовеа (в первом гексаgone). Статистически значимым было также уменьшение плотности *P1* в зоне кольца *R3*, где она составила в среднем 75,42% от нормы в группе сравнения (табл. 8).

Мы наблюдали удлинение латентности пика *P1* в зонах всех пяти колец мультифокальной ЭРГ (*R1–R5*) (табл. 9). При этом наиболее значительно отличалась от группы сравнения пиковая латентность *P1* в зоне перифовеа (кольцо *R3*).

Электроокулографическое исследование продемонстрировало резко сниженные значения темнового спада (*DT* — темновой впадины) и светового подъема (*LP*) у больных с вторичной атрофией по сравнению с группой контроля. Поскольку темновая впадина более значительно отличалась от группы контроля, коэффициент Ардена (*LP/DT*) во всех глазах с вторичной атрофией был повышен (*p* < 0,05) по сравнению с нормой (табл. 10).

Таблица 6. Латентность волн колбочковой ЭРГ (мс): медиана и перцентили *Me* [0,25; 0,75]

Волны	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
<i>a</i> -	15,5 (13,5; 16,5)	15,3 (14,7; 16,4)	98,7
<i>b</i> -	26,2 (25,0; 28,0)	33,6 (32,2; 34,50)**	124,4

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений ***p* < 0,01.

Таблица 7. Амплитуды (А) ритмической ЭРГ и глиальные индексы (Кг) (*M* ± *SD*)

РЭРГ, Гц	Показатели	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
8,3	А	95,9 ± 3,8	57,58 ± 12,71**	60,04
	Кг	1 ± 0,09	1,31 ± 0,42**	131
10	А	96,5 ± 4,2	69,19 ± 18,25	71,66
	Кг	1 ± 0,13	1,11 ± 0,39	111
12	А	83 ± 6,4	68,70 ± 18,14	82,77
	Кг	0,96 ± 0,15	1,12 ± 0,38	116,67
24	А	70,2 ± 5,3	70,12 ± 20,66	99,88
	Кг	1,2 ± 0,18	1,12 ± 0,45	93,33

Примечание. РЭРГ — ритмическая электроретинограмма. Вероятность различий относительно нормальных значений ***p* < 0,01.

Таблица 8. Плотность пика *P1* мультифокальной ЭРГ (нВ/град²) по кольцам (*R1–R5*)

Плотность	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>	<i>R4</i>	<i>R5</i>
Норма	110,5 ± 9,4	36,8 ± 4,4	27,5 ± 4,3	14,80 ± 1,12	12,3 ± 0,9
Пациенты	73,66 ± 7,39*	35,54 ± 8,87	20,74 ± 6,27*	14,33 ± 4,15	14,08 ± 4,89
Доля от нормы, %	66,66	96,58	75,42	96,82	114,47

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений **p* < 0,05.

Таблица 9. Латентность пика *P1* мультифокальной ЭРГ (мс) по кольцам (*R1–R5*)

Кольца	Норма	Пациенты	Доля от нормы, %
<i>R1</i>	35,9 (34,5; 37,0)	46,10 (41,20; 49,00)**	128,41
<i>R2</i>	32,5 (31,9; 33,8)	46,10 (43,10; 48,00)**	141,85
<i>R3</i>	30,7 (30,1; 32,0)	46,10 (43,10; 47,10)**	150,16
<i>R4</i>	32,7 (32,1; 34,0)	47,10 (44,10; 48,00)**	144,03
<i>R5</i>	32,3 (32,0; 35,0)	47,10 (46,10; 48,00)**	145,82

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений ***p* < 0,01.

Таблица 10. Данные электроокулографии (*M* ± *SD*)

Группы	Темновой спад, мкВ	Световой подъем, мкВ	Коэффициент Ардена (LP/DT)
Норма	410 ± 45	820 ± 50	2,2 ± 0,3
Пациенты	192 ± 65**	495 ± 72*	2,58 ± 0,6
Доля от нормы, %	46,83	60,36	117,27

Примечание. Вероятность различий относительно нормальных значений ***p* < 0,05; **p* < 0,01.

Таблица 11. Площадь вторичной атрофии (*S*) относительно площади ДЗН

	<i>S</i> , мм ²	Количество глаз, <i>n</i>	Доля от <i>n</i> = 25, %
<i>S</i> < ДЗН	1,26 ± 0,56	9	36
<i>S</i> > 1 ДЗН	2,24 ± 0,26	5	20
<i>S</i> > 2 ДЗН	4,42 ± 0,6	5	20
<i>S</i> > 3 ДЗН	7,66 ± 1,32	6	24

Примечание. ДЗН — диск зрительного нерва.

Дополнительные результаты исследования

В 16 исследуемых глазах площадь атрофии была больше площади ДЗН, причем в 5 из них (20%) — более чем в 2 раза и в 6 (24%) — более чем в 3 раза. В 9 глазах площадь атрофии была на 20% меньше площади ДЗН (табл. 11).

При сравнении клинических результатов не выявлено убедительных данных о прямой зависимости площади атрофии и количества интравитреальных инъекций, полученных пациентом до настоящего исследования.

В глазах с площадью атрофии (*S*) меньше площади ДЗН индекс ишемии *b/a* был значительно ниже нормальных значений и составлял в среднем 3,2 отн. ед. В глазах с площадью атрофии больше площади 3 ДЗН, напротив, отмечалось возрастание индекса *b/a*, достигающего в среднем по подгруппе 4,6 отн. ед. В глазах с площадью атрофии 1–2 ДЗН индекс *b/a* был близок к нормальным значениям (см. табл. 1).

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе проведения офтальмологических или электрофизиологических исследований отсутствовали.

Обсуждение

В недавнем исследовании нами было показано [7], что при сухой форме ВМД специфическим признаком

географической атрофии является угнетение низкочастотной ритмической ЭРГ и *a*-волны колбочковой ЭРГ при несколько лучшей сохранности амплитуды *b*-волны. Время кульминации *b*-волны колбочковой ЭРГ часто остается в пределах нормальных значений, однако ее удлинение, по нашему предположению, можно использовать в качестве биомаркера риска развития географической атрофии. Мы также отмечали, что для первичной атрофии характерным является снижение плотности компонента *P1* в локальном ответе от центрального гексагона мультифокальной ЭРГ, в то время как изменения ответов от парацентрального и периферических колец мультифокального ответа могут говорить о дальнейшем прогрессировании изменений.

При сравнении результатов, полученных у больных с географической атрофией и атрофией на фоне неоваскулярной ВМД после анти-VEGF-терапии ХНВ, отмечаются следующие особенности изменений функциональной активности сетчатки.

Угнетение *a*-волны колбочковой ЭРГ являлось практически идентичным в глазах с первичной и вторичной атрофией. Однако фотопические ЭРГ в глазах с вторичной атрофией, развившейся на фоне экссудативной ВМД, отличались от таковых при географической атрофии меньшей степенью снижения амплитуды *b*-волны колбочковой ЭРГ и ритмической ЭРГ на 30 Гц. В группе с вторичной атрофией амплитуды *b*-волны ЭРГ и ритмической ЭРГ достигали 74 и 69% от значений нормы соответственно при 68 и 62%, описанных для первичной

географической атрофии [7]. Отметим, что при вторичной атрофии, в отличие от первичной, имелось более значительное удлинение пиковой латентности *b*-волны колбочковой ЭРГ.

Индекс *b/a* в среднем по группе пациентов с вторичной атрофией на фоне влажной ВМД составил более 111% от значений нормы в группе сравнения. Это существенно отличается от амплитудного отношения *b/a*, характерного для первичной атрофии [7]. У пациентов с географической атрофией индекс *b/a* не отличался достоверно от нормальных значений, поскольку при сухой ВМД наблюдались параллельные изменения амплитуды *a*- и *b*-волн колбочковой ЭРГ. Возрастание индекса *b/a*, по-видимому, связано с меньшей степенью угнетения *b*-волны ЭРГ при вторичной атрофии. Однако анализ в подгруппах с различной площадью атрофии показал, что эта особенность изменения функциональной активности сетчатки характерна для вторичной атрофии только при большой площади поражения РПЭ. То есть большое значение может иметь значительное снижение активности фоторецепторов, связанное с нарушением поддерживающих их функций РПЭ. Подтверждение этому мы также получили в исследовании ритмических ответов сетчатки.

При регистрации фотопической ритмической ЭРГ на мелькание от 8,3 до 24 Гц в группе с вторичной атрофией амплитуда ритмических ответов гораздо более значительно угнеталась при самой низкой частоте мельканий (8,3 Гц). Напротив, нами показана лучшая сохранность ритмической ЭРГ на 24 Гц, в которой доминирует вклад биполярных клеток сетчатки. Учитывая существующие представления об источниках генерации ритмической ЭРГ в сетчатке [9], это также говорит о селективном снижении биоэлектрической активности фоторецепторов. Кроме того, в отличие от географической атрофии, в группе с вторичной атрофией происходило статистически значимое возрастание глиального индекса Кг, рассчитанного для низкочастотной ритмической ЭРГ на 8,3 Гц. Это может указывать на компенсаторное возрастание активности глиальных клеток Мюллера в сетчатке и их функциональных взаимодействий с фоторецепторами при развитии атрофии после лечения ингибиторами ангиогенеза.

Данные мультифокальной ЭРГ, полученные для глаз с вторичной атрофией, показали близкие изменения активности центральной сетчатки, описанные ранее для глаз с первичной атрофией. Однако отличием являются генерализованное снижение биоэлектрической активности в зоне периферии и более значительное удлинение пиковой латентности мультифокальных ответов. По данным литературы [15], у пациентов с ХНВ и макулярной атрофией наблюдается снижение плотности *P1*-компонента мультифокальной ЭРГ не только в центральном гексагоне, но и в парацентральном и периферических кольцах. При этом размер атрофии может не зависеть от размера ХНВ и отслойки РПЭ [15–17] и не отражается непосредственно на степени ухудшения ретиальной функции. Поэтому селективное снижение плотности *P1* только в центральном гексагоне у пациентов с первичной географической атрофией мы рассматривали как биомаркер, который может специфически характеризовать первичную атрофию, а распространенные аномалии *P1* на соседние кольца при сухой ВМД — как указание на возможный риск прогрессирования заболевания. Результаты данного исследования говорят, что у пациентов с влажной ВМД развитие вторичной атрофии связано с более распро-

страненными нарушениями функциональной активности центральной сетчатки.

По данным электроокулографии, у пациентов с вторичной атрофией имелось большее снижение темнового спада по сравнению с нормальными значениями, чем при первичной атрофии (192 ± 65 мкВ по сравнению с 200 ± 70 мкВ), и, соответственно, наблюдалось еще более значительное возрастание коэффициента Ардена. В предыдущих публикациях [15, 18] исследователи отмечали нормальные значения светового подъема и темнового спада и нормальное отношение Ардена у пациентов с макулярной атрофией и ХНВ при условии, если изменения ганцфельд-ЭРГ и мультифокальной ЭРГ не были значительными. Анализируя изменения электроокулограмм у пациентов с первичной атрофией [7], мы рассматривали изменения темнового спада и отношения Ардена как характерные признаки географической атрофии, отражающие специфические нарушения базальной мембраны РПЭ и атрофии. Можно предположить, что снижение плотности *P1* мультифокальной ЭРГ и возрастание пиковой латентности мультифокального ответа при вторичной атрофии, развившейся в глазах с влажной ВМД после лечения ингибиторами ангиогенеза, специфически отражают характеризующие ее более распространенные изменения биоэлектрической активности сетчатки.

Ограничения исследования

Для подтверждения специфичности выявленных изменений ЭРГ и электроокулограмм, характеризующих нарушение функциональной активности сетчатки при вторичной атрофии, связанной с лечением ингибиторами ангиогенеза, в глазах с влажной ВМД, их сходства и отличия от изменений ЭРГ и электроокулограмм при первичной географической атрофии в глазах с сухой ВМД целесообразно расширение исследований с большим объемом выборки.

Заключение

Внешний вид области вторичной атрофии у пациентов, получавших лечение ингибиторами ангиогенеза по поводу ранее установленной влажной ВМД, клинически неотличим от областей атрофии, развившейся как исход сухой формы ВМД. Однако по результатам комплексного электрофизиологического исследования был выявлен ряд особенностей, характерных для вторичной атрофии: по данным электроретинографии вторичную атрофию характеризуют зависимость от площади атрофии индекса ишемии *b/a* колбочковой ЭРГ, селективное угнетение амплитуды ритмической ЭРГ частотой 8,3 Гц при отсутствии изменений амплитуды ритмической ЭРГ на 24 Гц и существенное снижение плотности пика *P1* мультифокальной ЭРГ в зоне фовеа и парафовеа. По результатам электроокулографии в глазах с вторичной атрофией обнаружено значительное снижение темнового спада и возрастание коэффициента Ардена. Сопоставление индекса *b/a* с площадью атрофии у пациентов с влажной ВМД может иметь клиническое значение для оценки нарушений функции сетчатки и прогноза зрительных функций. Вторичная атрофия ассоциируется с выраженным угнетением активности фоторецепторов при сравнительно лучшей сохранности колбочковых биполярных клеток. Данные ЭРГ и электроокулограмм говорят о значительном на-

рушении функции РПЭ при атрофии на фоне влажной ВМД и связанном с ним ухудшении активности фоторецепторов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Электрофизиологические исследования выполнены в рамках плановых НИР за счет бюджетных средств ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России.

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

Участие авторов. В.В. Нероев — руководитель проекта; М.В. Зуева — написание статьи, анализ литературы и результатов электрофизиологических исследований, редактирование; Н.В. Нероева — дизайн исследований, творческий вклад; Л.А. Катаргина — анализ и координация исследований; О.А. Лосанова — анализ и обработка полученных результатов, участие во всех исследованиях, написание статьи; М.В. Рябина — проведение клинических исследований, написание статьи; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, статистическая обработка и анализ полученных результатов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 [published correction appears in Arch Ophthalmol. 2008;126(9):1251]. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417–1436. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.119.10.1417>
- Keenan TD, Agrón E, Domalpally A, et al. Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1913–1928. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.028>
- Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(29–30):513–520. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0513>
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–1431. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054481>
- Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, et al. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2015;122(4):809–816. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.11.007>
- Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye (Lond)*. 2017;31(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1038/eye.2016.208>
- Нероева Н.В., Зуева М.В., Нероев В.В., и др. Электрофизиологические признаки ремоделирования колбочковой системы сетчатки при географической атрофии пигментного эпителия у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией // *Российский офтальмологический журнал*. — 2021. — Т. 14. — № 3. — С. 32–39 [Neroeva NV, Zueva MV, Neroev VV, et al. Electrophysiological signs of remodeling of the retinal cone system in geographic atrophy of the pigment epithelium in patients with non-exudative age-related macular degeneration. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(3):32–39]. doi: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-32-39>
- Agarwal A, Gass JDM. *Gass' atlas of macular diseases*. Elsevier Health Sciences; 2011. Vol. 1.
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. 2015;130(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
- Зуева М.В., Цапенко И.В. Клетки Мюллера: спектр и профиль глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2004. — Т. 90. — № 8. — С. 435–436. [Zueva MV, Tsapenko IV. Mueller cells: spectrum and profile of glio-neuronal interactions in the retina. *Russian Journal of Physiology*. 2004;90(8):435–436. (In Russ.)]
- Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., и др. Топографическая диагностика нарушений ретикулярной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот // *Российский офтальмологический журнал*. — 2008. — Т. 1. — № 2. — С. 18–22. [Zueva MV, Neroev VV, Tsapenko IV, et al. The topographic diagnostics of retinal function disorders in rhegmatogenous retinal detachment by wide frequency range flicker electroretinography (ERG). *Russian Ophthalmological Journal*. 2008;1(2):18–22. (In Russ.)]
- Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol*. 2012;124(1):1–13. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-011-9296-8>
- Constable PA, Bach M, Frishman LJ, et al. ISCEV Standard for clinical electrooculography (2017 update). *Doc Ophthalmol*. 2017;134(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9573-2>
- Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, et al. The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(3):369–390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.038>
- Kader MA. Electrophysiological study of age related macular degeneration. *New Front Ophthalmol*. 2017;3(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.15761/NFO.1000156>
- Jurklics B, Weismann M, Hüsing J, et al. Monitoring retinal function in neovascular maculopathy using multifocal electroretinography early and long term correlation with clinical findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(4):244–264. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0439-1>
- Park JY, Kim SH, Park TK, et al. Multifocal electroretinogram findings after intravitreal bevacizumab injection in choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol*. 2011;25(3):161–165. doi: <https://doi.org/10.3341/kjo.2011.25.3.161>
- Ronan S, Nusinowitz S, Swaroop A, et al. Senile panretinal cone dysfunction in age-related macular degeneration (AMD): a report of 52 AMD patients compared to age-matched controls. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2006;104:232–240.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лосанова Оксана Арсеновна, аспирант [Oksana A. Losanova, PhD Student]; адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19 [address: 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya str., 105062, Moscow, Russia]; e-mail: oksana_losanova@mail.ru, SPIN-код: 9329-0609, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7356-7919>

Нероев Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Vladimir V. Neroev*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail**: sekr@igb.ru, **SPIN-код**: 5214-4134, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Зуева Марина Владимировна, д.б.н., профессор [*Marina V. Zueva*, PhD in Biology, Professor]; **e-mail**: visionlab@yandex.ru, **SPIN-код**: 8838-3997, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5010>

Нероева Наталья Владимировна, к.м.н. [*Natalia V. Neroeva*, MD, PhD]; **e-mail**: nneroeva@gmail.com, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-1038-2746>

Катаргина Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор [*Lyudmila A. Katargina*, MD, PhD, Professor]; **e-mail**: katargina@igb.ru, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Рябина Марина Владимировна, к.м.н, с.н.с. [*Marina V. Ryabina*, MD, PhD, Senior Researcher]; **e-mail**: mryabina@yandex.ru, **SPIN-код**: 6928-5676, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0001-7961-8695>

Цапенко Ирина Владимировна, к.б.н., с.н.с. [*Irina V. Tsapenko*, PhD in Biology, Senior Researcher]; **e-mail**: sunvision@mail.ru, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-0148-8517>

Ю.Д. Курочкина, М.А. Королев

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

Роль дендритных клеток в патогенезе ревматических заболеваний: обзор литературы

Дендритные клетки (ДК) являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками, способными как стимулировать иммунный ответ, так и подавлять иммунное воспаление. В последнее время все больше изучается роль ДК в патогенезе аутоиммунных заболеваний, а также исследуется возможность их применения в качестве маркеров диагностики и методов лечения. Показано, что в патогенезе различных заболеваний доминирующая роль отводится различным субпопуляциям ДК. Так, патогенез ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита связывают с активностью миелоидных ДК и их способностью презентовать артритогенные пептиды Т-лимфоцитам. В то же время в патогенезе системной красной волчанки и системного склероза определяющую роль играют плазмацитоидные ДК. В обзоре представлены результаты последних зарегистрированных исследований по клиническому применению ДК при различных аутоиммунных заболеваниях, а также современные представления об их функциональных особенностях и роли в течении аутоиммунных заболеваний. Существующие данные подтверждают возможность их применения, а также безопасность ДК в лечении различных заболеваний.

Ключевые слова: дендритные клетки, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит

Для цитирования: Курочкина Ю.Д., Королев М.А. Роль дендритных клеток в патогенезе ревматических заболеваний: обзор литературы. Вестник РАМН. 2021;76(4):394–401. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1486>

394

Общие представления о свойствах дендритных клеток

Дендритные клетки (ДК) являются широко известной популяцией антигенпрезентирующих клеток (АПК), играющих важную роль в поддержании иммунного ответа [1]. Впервые ДК были описаны Паулем Лангергансом в 1868 г. как эпителиальные клетки кожи, имеющие отростчатую морфологию [2]. Дальнейшим исследованием этих клеток занимались Р. Стейнман и З. Кох, описавшие их как клетки, обладающие фагоцитарной активностью [3].

Дендритные клетки имеют костномозговое происхождение и в зависимости от своего «предшественника» классифицируются на миелоидные (мДК) и плазмацитоидные (пДК). В настоящее время существуют данные, что обе популяции ДК имеют общего миелоидного предшественника [4, 5]. Миелоидные ДК характеризуются фенотипом

CD11c+ CD123– и специализируются преимущественно на презентации антигена и активации Т-лимфоцитов [6]. Плазмацитоидные ДК характеризуются фенотипом CD11c– CD123+, их основной функцией является продукция интерферонов I и III типов [7, 8].

В условиях «равновесия» ДК представляют собой незрелые клетки со слабой способностью к презентации антигена, низкой экспрессией костимуляторных молекул и низким уровнем продукции провоспалительных цитокинов [9]. При стимуляции компонентами клеточной стенки бактерий вирусными частицами через паттерн-распознающие рецепторы запускается процесс созревания ДК. Зрелые ДК характеризуются высоким уровнем экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС II), костимуляторных молекул (CD83/CD86) и продукцией провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-6, IL-1b, IL-17 и др.), а также способностью индуцировать иммунный ответ

Yu.D. Kurochkina, M.A. Korolev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Affiliated Branch of Siberian Division of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Role of Dendritic Cells in the Rheumatic Diseases Pathogenesis: Review

Dendritic cells (DCs) are professional antigen presenting cells that can as stimulate immune response as suppress immune inflammation. Recently the role of DCs in the pathogenesis of autoimmune diseases and the possibility of their application as diagnostic markers and methods of treatment has been studied more and more. It was shown that subpopulations DCs play different role in pathogenesis various autoimmune diseases. Thus, pathogenesis of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis is associated with activity of myeloid DCs and their possibility to present arthritisogenic peptides to T-cells. While plasmacytoid DCs are more important in pathogenesis systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. The review presents the results of the latest registered clinical trials about applications DCs in different autoimmune diseases as well as current ideas about functional features DCs during autoimmune diseases. The existing data confirm their possible use as well as the safety of DC in treatment.

Keywords: dendritic cells, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis

For citation: Kurochkina YuD, Korolev MA. Role of Dendritic Cells in the Rheumatic Diseases Pathogenesis: Review. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(4):394–401. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1486>

[10]. Кроме того, в процессе созревания увеличивается плотность экспрессии рецептора CCR7, обуславливающего способность ДК мигрировать в периферические лимфатические узлы. Зрелые ДК презентуют антиген в комплексе с МНС II Т-клеткам через Т-клеточный рецептор (TCR), после чего происходит дифференцировка Т-клеток в эффекторные клетки. Также ДК способны индуцировать цитотоксический иммунный ответ, презентуя антиген в комплексе с МНС I. Показано, что ДК способны индуцировать дифференцировку В-лимфоцитов, а также активировать NK-клетки [11].

Помимо иммуностимулирующих свойств, ДК также обладают способностью индуцировать иммунологическую толерантность. Ингибирующее воздействие на Т-лимфоциты обусловлено способностью ДК индуцировать апоптоз и анергию Т-клеток [12]. На сегодняшний день описано несколько механизмов, обуславливающих индукцию вышеперечисленных феноменов. К ним относят способность ДК продуцировать индолеамин-2,3-диоксигеназу (IDO) — фермент, участвующий в деградации триптофана по кинурениновому пути с образованием токсичного для Т-клеток кинуренина [13, 14]. Также ДК способны индуцировать популяцию Т-регуляторных клеток (как T_h 1-го типа, так и CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ клеток), продуцирующих IL-10 [15, 16].

В настоящее время все больше работ посвящено изучению возможности индукции толерогенных свойств ДК для использования их в качестве ДК-вакцин при различных аутоиммунных заболеваниях. Например, опубликованы результаты первой фазы клинических испытаний с использованием ДК у пациентов с рассеянным склерозом [17]. ДК генерировали стандартно с применением GM-CSF и IFN- α , для получения толерогенных свойств применяли дексаметазон, а также нагружали антиген-специфичными пептидами. Полученные ДК характеризовались высокой продукцией IL-10, а также способностью индуцировать T_h1. Авторами изучалась безопасность исследуемой вакцины, по результатам исследования серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было [17]. Описаны результаты исследований толерогенных ДК и у пациентов с диабетом 1-го типа. ДК генерировали из CD14⁺ клеток с использованием витамина D₃ и дексаметазона в качестве толерогенного стимула [18]. ДК вводили внутривенно и оценивали безопасность проводимой терапии. Большинство нежелательных явлений (гиперемия в месте введения, аллергический ринит, зубная боль) были невыраженными, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было [18].

В настоящее время ДК активно изучаются и в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний, в частности при ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите (АС), системной красной волчанке (СКВ), системном склерозе (СС) и др. При этом все большее внимание ДК привлекают в качестве потенциальных новых биомаркеров заболевания, а также изучается возможность генерации толерогенных ДК для лечения больных с аутоиммунными заболеваниями [19–21]. В своем обзоре S. Ness et al. [21] осветили существующие представления о свойствах ДК и их роли в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Авторы подробно изложили различные подходы к генерации толерогенных ДК и описали свойства ДК, получаемых в присутствии различных толерогенных стимулов. Кроме того, авторами подробно представлены все зарегистрированные на сегодняшний

день клинические исследования по применению регуляторных ДК при иммуновоспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит, болезнь Крона, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз и др.), что подтверждает важность исследуемой проблемы. В настоящее время для восстановления иммунологической толерантности при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях обсуждаются подходы с использованием различных иммунокомпетентных клеток, в том числе мезенхимальных стволовых клеток (МСК), Т-регуляторных и др. МСК все больше изучаются в патогенезе аутоиммунных заболеваний, а также рассматривается возможность терапии различных патологий с использованием МСК, что отражено в обзорах различных авторов [22, 23]. Поскольку патогенез любого иммуновоспалительного ревматического заболевания представляет собой последовательное взаимодействие клеток иммунной системы, начиная с презентации антигена ДК, а также включая активацию МСК, Т-регуляторных клеток, моноцитов и др., нельзя говорить о преимуществах какого-либо клеточного препарата. Применение ДК представляется более простым на практике, поскольку выделение МСК требует наличия липоаспирата костного мозга/плаценты, что является более инвазивным и технически сложным. Кроме того, считается, что ДК способны приобретать антиген-специфические свойства при прямом контакте с антигеном, что возможно при введении ДК в полость сустава. МСК же обычно вводятся внутривенно, причем большая их часть может оседать в легочной ткани из-за их большого размера [24, 25]. Более простой метод выделения и генерации ДК с толерогенными свойствами, хорошо изученные свойства ДК, позволяющие судить о толерогенном фенотипе, а также имеющиеся исследования в области применения ДК при аутоиммунных заболеваниях объясняют наш интерес с точки зрения применения их в клинической практике.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит является хроническим заболеванием, при котором основной патологический процесс локализован в синовиальной оболочке различных групп суставов. Отсутствие адекватной терапии приводит к формированию стойких деформаций и глубокой инвалидизации пациента [26]. Основным участком первичного воспаления является синовиальная оболочка, где сконцентрированы все иммунокомпетентные клетки, участвующие в патогенезе заболевания. Так, ранее считалось, что РА является Th1-опосредованной патологией. В настоящее время доказана роль не только Th1, но и Th17-лимфоцитов. Оба типа этих клеток продуцируют провоспалительные цитокины: IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 и др. Активация Т-клеток происходит после презентации антигенов дендритными клетками, В-лимфоцитами, макрофагами. У пациентов с РА в синовиальной оболочке доминирующей является субпопуляция мДК, продуцирующая большое количество провоспалительных цитокинов и поддерживающих активное воспаление [27]. При этом пДК периферической крови отводятся иммуносупрессивная роль [28], хотя показано, что пДК синовиальной оболочки способны к высокой продукции IFN- γ [29]. В связи с этим в последнее время все больше изучается роль пДК в патогенезе РА в качестве клеток, продуцирующих интерфероны I типа [20].

В своем обзоре Е.Л. Насонов и А.С. Авдеева [30] подробно описали роль интерферонов I типа в патогенезе различных ревматических заболеваний, в том числе РА, а также представили литературные данные о взаимосвязи между уровнем IFN I типа и клиническим ответом на проводимую терапию. Так, повышенный уровень IFN I типа может служить прогностическим маркером ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [31, 32].

Т.Н. Ramwadhoebe et al. изучили соотношение субпопуляций мДК и пДК в периферической крови и в лимфатических узлах у больных РА и здоровых доноров [33]. Авторы продемонстрировали преобладание мДК над пДК у пациентов с РА как в периферической крови, так и в лимфоидной ткани. Кроме того, у больных РА по сравнению с донорами исходно определялось более высокое содержание ДК. М.А. Королев и соавт. также изучили содержание мДК и пДК в периферической крови у пациентов с РА в сравнении с больными остеоартритом как патологией с низким уровнем системного воспаления и показали преобладание количества мДК. Также в этой работе продемонстрировано, что на фоне терапии и достижения хорошего клинического ответа количество мДК у больных РА снижалось до значений пациентов с остеоартритом [34]. F.A.H. Cooles et al. в своей работе, наоборот, продемонстрировали снижение относительного содержания различных субпопуляций ДК у больных РА в сравнении с донорами [35]. F. Santiago-Schwarz et al. показали, что в синовиальной жидкости пациентов с РА в сравнении с больными остеоартритом выявлено большое количество зрелых мДК, что может служить как маркером заболевания, так и терапевтической мишенью [36].

Несмотря на наличие высокоспецифичных иммунологических маркеров РА, в настоящее время большое внимание уделяется изучению дополнительных серологических маркеров раннего РА [37–39]. В этой связи ДК рассматриваются как биомаркеры различных аутоиммунных заболеваний или в качестве предиктора осложнений иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Так, например, дискутируется роль пДК в качестве биомаркера развития атеросклероза при аутоиммунной патологии [40]. Рядом авторов обсуждается возможность использования мДК в качестве потенциального биомаркера раннего РА [34].

В других работах [41] продемонстрированы свойства ДК у больных РА, а именно снижение количества зрелых как миелоидных, так и плазматоидных ДК в совокупности с измененной функциональной активностью изучаемых клеток.

Тщательное изучение роли ДК в патогенезе РА послужило обоснованием к практическому применению толерогенных ДК. В настоящее время существует огромный спектр препаратов, позволяющих достичь хорошего клинического ответа и низкой активности заболевания. Однако довольно часто проводимая терапия сопряжена с высоким инфекционным риском [42] или с формирующейся резистентностью к проводимому лечению [43]. Кроме того, по существующим данным, у 30% больных РА наступает ремиссия, однако у 50% случается обострение в случае прекращения терапии [19, 44], что обуславливает необходимость изучения возможных клеточных методов терапии РА, таких как ДК и МСК [19]. Рядом авторов продемонстрирована возможность генерации ДК с толерогенными свойствами *in vitro* [45, 46]. В настоящее время, по данным интернет-ресурса clinicaltrials.gov, заре-

гистрировано 3 клинических исследования по изучению ДК в лечении РА.

Первым клиническим исследованием с применением толерогенных ДК было исследование вакцины Rheumovax ([clinicaltrials.gov identifier: NCT00396812](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00396812)). ДК генерировали с использованием ингибитора NF- κ B, а в качестве антигена использовали комплекс цитруллинированных пептидов. ДК вводили пациентам с РА внутривенно в дозе 1×10^6 или 5×10^6 клеток. Вакцина была безопасна и хорошо переносилась пациентами. Через месяц терапии было зарегистрировано снижение количества CD4+ CD25+ CD127+ Т-клеток и увеличение содержания Т-регуляторных клеток (CD4+ CD25+high CD127-). Снижение лабораторной активности (С-реактивный белок) было достоверно зафиксировано у пациентов, получавших более высокую дозу ДК, при этом клиническое улучшение согласно индексу DAS28 было зафиксировано лишь у части пациентов [47].

Другим клиническим исследованием, изучающим возможность применения толерогенных ДК, является исследование AUTODECRA (NCT01352858). ДК генерировали из моноцитов периферической крови в течение 7 дней в присутствии GM-CSF и IL-4, а также витамина D₃ и дексаметазона как толерогенных стимулов. В качестве антигена использовали аутологичную синовиальную жидкость. ДК характеризовались низкой экспрессией костимуляторных молекул, сниженной секрецией IL-12, а также повышенной секрецией IL-10 [48]. ДК вводили внутрисуставно путем артроскопии в дозе: 1×10^6 , 3×10^6 , 1×10^7 клеток. После лечения в периферической крови значимых изменений содержания Т-регуляторных клеток, а также про- и противовоспалительных цитокинов не было выявлено. Терапия ДК переносилась хорошо и была относительно безопасна. Авторы указывают весь спектр нежелательных явлений, зафиксированных в исследовании: общая слабость, симптомы ОРВИ, усиление боли в суставах, а также развитие синовита в контралатеральном суставе. Из всех 37 зарегистрированных нежелательных явлений для 15 связь с исследуемым методом лечения указана как возможная. Все приведенные нежелательные явления были легкой или умеренной степени тяжести, что позволяет судить о безопасности изучаемого метода лечения [48].

Анкилозирующий спондилит

Другой распространенной ревматической патологией является анкилозирующий спондилит (АС). АС — это хроническое заболевание с преимущественным поражением суставов позвоночника, а также вовлечением других органов и систем (глаз, периферических суставов, энтезисов). Распространенность АС в популяции составляет около 0,5–1% и чаще встречается у лиц молодого трудоспособного возраста. При этом хроническое воспаление приводит к анкилозированию суставов позвоночника, ограничению функциональной активности и ранней инвалидизации пациентов, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенеза заболевания и возможных новых терапевтических подходов. Давно известна роль HLA-B27 в течении заболевания. HLA-B27 является аллелью главного комплекса гистосовместимости I типа (MHC I), описанной еще в 1973 г. [49]. Считается, что около 90% пациентов с АС выступают носителями HLA-B27, при этом само заболевание развивается только у 1–2% позитивных людей. Согласно одной из теорий,

HLA-B27 презентует артритогенные пептиды CD8+ Т-лимфоцитам. Взаимодействие Т-лимфоцитов с HLA-B27-пептидным комплексом приводит к их активации и поддержанию аутоиммунного воспаления [50]. Также существует гипотеза микробной мимикрии, согласно которой некоторые антигены микробных агентов схожи по структуре с аутоантигенами и способны, взаимодействуя с HLA-B27, активировать CD8+ Т-лимфоциты. Тяжелые цепи HLA-B27 с помощью дисульфидных связей способны образовывать димерные комплексы, которые обнаруживаются в слизистой оболочке кишечника и синовиальной оболочке пациентов с АС. Эти комплексы также присутствуют на поверхности ДК и активируют Т-лимфоциты к продукции IL-17 [51]. В настоящее время оси IL23/IL17 придается большое значение в патогенезе АС [52]. У пациентов с АС выявлено высокое содержание IL-17 в сыворотке крови, а также присутствие IL-17+ Т-лимфоцитов в фасеточных суставах [53]. Высокий уровень IL-17 обуславливает активацию остеокластов и развитие остеопороза, в то время как IL-23 способствует остеопролиферации с формированием синдесмофитов и анкилозирования [54].

ДК в патогенезе АС участвуют в презентации антигена, активации Т-лимфоцитов и их дифференцировке в Th17. В ряде работ показано, что у пациентов с АС наблюдается снижение пула циркулирующих CD14+ CD16+ клеток, продуцирующих IL-1 β и IL-6 [55], что, в свою очередь, приводит к активации Th17 и гиперпродукции IL-17. При этом CD14+ ДК индуцируют Th1-ответ. A. Talpin et al. в 2014 г. для подтверждения роли ДК в патогенезе АС и их функциональных особенностей генерировали ДК из моноцитов периферической крови больных АС в присутствии GM-CSF и IL-4 [56]. Авторы показали, что ДК пациентов с АС обладают сниженной способностью стимулировать пролиферацию аллогенных Т-лимфоцитов в смешанной культуре лейкоцитов. Кроме того, с помощью метода ПЦР авторы продемонстрировали усиленную экспрессию генов, ответственных за поддержание воспаления (*ADAMTS15*, *F13A1*, *SELL*) в культуре ДК больных АС по сравнению с донорами. Подтверждением важной роли ДК в патогенезе АС также является исследование L. Pang et al. [57], в котором авторы изучали влияние терапии анти-TNF- α -препаратом (этанерцепт) на функциональные свойства Т-клеток и количество мДК в периферической крови. Показано, что терапия этанерцептом вызывает снижение количества IFN- γ - и IL-2-продуцирующих клеток, а также МНСII+ мДК. Малое количество работ по свойствам ДК в периферической крови у больных АС обуславливает необходимость дальнейшего их изучения для использования в качестве потенциального биомаркера заболевания.

В последнее время активно изучается влияние микробиоты кишечника на свойства ДК. Считается, что эпителиальные клетки кишечника совместно с кишечной микробиотой способны поддерживать толерогенный фенотип ДК и индуцировать Т-регуляторные клетки [58]. Возможно, этот факт и обуславливает взаимосвязь между особенностями состава кишечной микробиоты и активностью АС [59].

В отличие от ревматоидного артрита, возможность клинического применения ДК при АС гораздо менее изучена. В настоящее время единственным клиническим исследованием, зарегистрированным на clinicaltrials.gov, является исследование, посвященное изучению генети-

ческих особенностей, обуславливающих развитие АС (GENOSPA, NCT02525042). В этом исследовании «случай-контроль» у пациентов с АС из моноцитов периферической крови генерировали ДК в присутствии GM-CSF и IL-4, после чего проводился транскриптомный анализ РНК. В настоящее время, по данным сайта, статус исследования значителен как закрытый, однако публикаций по его результатам не представлено.

Системная красная волчанка

Другой ревматической патологией с доказанной ролью ДК в патогенезе заболевания является системная красная волчанка (СКВ). СКВ — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [60]. Особенностью патогенеза СКВ является облигатное антителообразование преимущественно В-клетками. При этом СКВ считается патологией с участием клеточного ответа. Хорошо известно, что важную роль в индукции заболевания играют IFN I типа, способные индуцировать созревание моноцитов и стимулировать продукцию антител В-лимфоцитами. При этом подавление экспрессии генов IFN I типа у экспериментальных животных приводит к более легкому течению СКВ [61, 62]. На основании этих знаний все больше изучается роль моноклональных антител к рецепторам IFN I типа, в частности анифролумаба. По результатам II фазы клинических исследований по изучению анифролумаба у пациентов с СКВ продемонстрировано снижение активности заболевания, уменьшение кожных проявлений, а также показана возможность снижения дозы глюкокортикоидов [63–65].

Поскольку пДК являются активными продуцентами IFN I, их влияние на течение СКВ находит все большее подтверждение [66]. Показано, что у пациентов с СКВ определяются сниженное количество пДК в периферической крови и их повышенная концентрация в поврежденных тканях [67]. Считается, что пДК могут активироваться антителами к ДНК через Fc γ RIIa и TLR9 [68], а также быть устойчивыми к супрессивному действию глюкокортикоидов [69]. Усиленная экспрессия Fc γ R на поверхности пДК показана у больных СКВ, при этом отмечается повышенная экспрессия активационных (ITAM) Fc γ R. Кроме того, соотношение активационных к ингибирующим (ITIM) Fc γ R коррелировало с активностью СКВ согласно индексу SLEDAI, что может рассматриваться в качестве маркера заболевания и предиктора тяжелого течения [70].

Возможность генерации ДК с толерогенными свойствами была продемонстрирована S.C. Funes et al. на мышинных моделях [71]. Толерогенные ДК вводили мышам, позитивным по антинуклеарным антителам, на протяжении 70 дней. После окончания лечения отмечалось снижение уровня антител, а также снижение активности СКВ согласно опроснику активности заболевания на лабораторных животных. Иммунологически же было выявлено увеличение содержания Т-регуляторных клеток [71].

Возможность генерации ДК с толерогенными свойствами показана не только в мышинных моделях, но и у человека. В своем исследовании авторы генерировали ДК из периферической крови больных СКВ в присутствии

GM-CSF и IL-4, в качестве антигена использовали апоптотические аутологичные Т-лимфоциты. Полученные ДК характеризовались низким уровнем экспрессии костимуляторных молекул, низкой продукцией IL-6 и IL-12, при этом значимых изменений в концентрации IL-10 выявлено не было. Кроме того, толерогенные ДК характеризовались достоверно сниженной способностью индуцировать пролиферацию аллогенных Т-лимфоцитов, а также обладали стабильным фенотипом при воздействии дополнительными дозревающими стимулами [72]. При этом в настоящее время клинических исследований по применению толерогенных ДК у больных СКВ пока не зарегистрировано.

Системный склероз

Одним из менее изученных и труднее всего поддающихся терапии заболеваний является системный склероз (СС). Основные патоморфологические процессы при системном склерозе — это фиброз и васкулопатия (спазм периферических сосудов, приводящий к ишемии и формированию некрозов). Фиброз является следствием активации фибробластов под воздействием IL-6, TGF-β и IL-4, роль же ДК менее изучена. В коже пациентов с СС выявлено большое количество ДК, продуцирующих IFN-α и CXCL4, поддерживающих хроническое воспаление. Кроме того, пДК пациентов с СС характеризуются повышенной экспрессией CXCL4, что коррелирует с тяжестью заболевания и может использоваться в качестве диагностического маркера [73, 74]. Обязательным критерием СС является присутствие антител к компонентам ядра, в частности к топоизомеразе, что ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и развитием легочного фиброза. В мышинных моделях введение ДК, нагруженных антителами к топоизомеразе, приводило к развитию легочного фиброза, ассоциированного с высокой экспрессией IL-17A и CXCL4 [75].

На мышинных моделях с блеомицин-индуцированным фиброзом показано, что уменьшение количества пДК приводит к уменьшению кожного счета, а также улучшению функции легких [76], в то время как блокирование TGF-β приводит к уменьшению накопления ДК в легочной ткани [77]. В настоящее время существуют и клинические данные по использованию моноклонального антитела к TGF-β — абирузумаба. Согласно данным clinicaltrials.gov (NCT02745145), препарат проходит II фазу клинического исследования по оценке безопасности и эффективности у пациентов с системным склерозом и поражением легких.

Поскольку развитие легочного фиброза, легочной артериальной гипертензии и прогрессирующие нарушения функции внешнего дыхания являются частыми проявлениями СС, большое количество работ российских авторов посвящено изучению особенностей течения легочного фиброза при СС, а также исследованию препаратов, обладающих антифиброзным действием [78,

79]. В настоящее время существуют данные клинических исследований по применению иматиниба (ингибитора тирозинкиназы, применяющегося в онкологии и гематологии) для лечения легочного фиброза в рамках СС. Считается, что тирозинкиназа необходима для дифференцировки пДК в присутствии M-CSF [80]. У пациентов с легочным фиброзом на фоне СС, получавших иматиниб в течение года, отмечалось снижение количества пДК в бронхоальвеолярном лаваже при отсутствии изменений в периферической крови, что также коррелировало с улучшением течения легочного фиброза [81]. При этом ограничение применения иматиниба в лечении СС обусловлено большим количеством нежелательных явлений, зафиксированных в ходе клинического исследования [81]. Однако на сегодняшний день для лечения пораженных легких, ассоциированных с СС, зарегистрирован другой препарат из группы ингибиторов тирозинкиназы — нинтеданиб, который начинает активно внедряться в клиническую практику.

Заключение

Таким образом, патогенез любого ревматического заболевания ассоциирован с активностью дендритных клеток. Как можно видеть, при одних заболеваниях основную роль играют миелоидные ДК, при других патологический процесс обусловлен активностью плазматоцитодных ДК. Существующие данные обосновывают возможность дальнейшего изучения ДК в прикладном клиническом аспекте. В настоящее время активно разрабатываются два подхода к изучению роли ДК при ревматических заболеваниях: как потенциальные биомаркеры ранней диагностики аутоиммунных заболеваний и разработка технологии лечения аутоиммунных заболеваний с использованием ДК с толерогенными свойствами. Имеющиеся данные подтверждают возможность дальнейшего изучения для применения ДК в клинической практике.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена в рамках исполнения бюджетного проекта НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН по теме № 0324-2019-0046-С-02.

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

Участие авторов. Ю.Д. Курочкина — поисково-аналитическая работа, написание статьи, подготовка рукописи к публикации; М.А. Королев — аналитическая работа, прочтение и одобрение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Shortman K, Naik SH. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(1):19–30. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1996>
- Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Archiv f Pathol Anat.* 1868;44(2–3):325–337. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01959006>
- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med.* 1973;137(5):1142–1162.
- Merad M, Sathe P, Helft J, et al. The Dendritic Cell Lineage: Ontogeny and Function of Dendritic Cells and Their Subsets in the Steady

- State and the Inflamed Setting. *Annu Rev Immunol.* 2013;31(1):563–604. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074950>
5. Satpathy AT, Wu X, Albring JC, Murphy KM. Re(de)fining the dendritic cell lineage. *Nat Immunol.* 2012;13(12):1145–1154. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2467>
 6. Cheong C, Matos I, Choi J-H, et al. Microbial Stimulation Fully Differentiates Monocytes to DC-SIGN/CD209+ Dendritic Cells for Immune T Cell Areas. *Cell.* 2010;143(3):416–429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.09.039>
 7. Rhodes JW, Tong O, Harman AN, Turville SG. Human Dendritic Cell Subsets, Ontogeny, and Impact on HIV Infection. *Front Immunol.* 2019;10:1088. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01088>
 8. Mbongue J, Nicholas D, Firek A, Langridge W. The Role of Dendritic Cells in Tissue-Specific Autoimmunity. *J Immunol Res.* 2014;2014:857143. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/857143>
 9. Trombetta ES, Mellman I. Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo. *Annu Rev Immunol.* 2005;23(1):975–1028. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104538>
 10. Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell.* 2001;106(3):255–258. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00449-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00449-4)
 11. Hochweller K, Striegler J, Hämmerling GJ, Garbi N. A novel CD11c.DTR transgenic mouse for depletion of dendritic cells reveals their requirement for homeostatic proliferation of natural killer cells. *Eur J Immunol.* 2008;38(10):2776–2783. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200838659>
 12. Naranjo-Gómez M, Raich-Regué D, Oñate C, et al. Comparative study of clinical grade human tolerogenic dendritic cells. *J Transl Med.* 2011;9(1):89. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-89>
 13. Mellor A. Indoleamine 2,3 dioxygenase and regulation of T cell immunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338(1):20–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.232>
 14. Terness P, Bauer TM, Röse L, et al. Inhibition of Allogeneic T Cell Proliferation by Indoleamine 2,3-Dioxygenase-expressing Dendritic Cells. *J Exp Med.* 2002;196(4):447–457. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20020052>
 15. Maldonado RA, von Andrian UH. How Tolerogenic Dendritic Cells Induce Regulatory T Cells. *Advances in Immunology.* Alt FW, Austen KF, Honjo T, et al., eds. Academic Press; 2010. P. 111–65. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380995-7.00004-5>
 16. Cassani B, Villablanca EJ, De Calisto J, et al. Vitamin A and immune regulation: Role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. *Mol Aspects Med.* 2012;33(1):63–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.11.001>
 17. Zubizarreta I, Flórez-Grau G, Vila G, et al. Immune tolerance in multiple sclerosis and neuromyelitis optica with peptide-loaded tolerogenic dendritic cells in a phase I trial. *Proc Natl Acad Sci.* 2019;116(17):8463–8470. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1820039116>
 18. Nikolic T, Zwaginga JJ, Uit Beijerse BS, et al. Safety and feasibility of intradermal injection with tolerogenic dendritic cells pulsed with proinsulin peptide — for type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):470–472. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30104-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30104-2)
 19. Mosanya CH, Isaacs JD. Tolerising cellular therapies: what is their promise for autoimmune disease? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):297–310. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214024>
 20. Cauwels A, Tavernier J. Tolerizing Strategies for the Treatment of Autoimmune Diseases: From *ex vivo* to *in vivo* Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:674. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00674>
 21. Ness S, Lin S, Gordon JR. Regulatory Dendritic Cells, T Cell Tolerance, and Dendritic Cell Therapy for Immunologic Disease. *Front Immunol.* 2021;12:633436. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.633436>
 22. Riazifar M, Mohammadi MR, Pone EJ, et al. Stem Cell-Derived Exosomes as Nanotherapeutics for Autoimmune and Neurodegenerative Disorders. *ACS Nano.* 2019;13(6):6670–6688. doi: <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01004>
 23. Luque-Campos N, Contreras-López RA, Jose Paredes-Martínez M, et al. Mesenchymal Stem Cells Improve Rheumatoid Arthritis Progression by Controlling Memory T Cell Response. *Front Immunol.* 2019;10:798. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00798>
 24. Chen Y, Yu Q, Hu Y, Shi Y. Current Research and Use of Mesenchymal Stem Cells in the Therapy of Autoimmune Diseases. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019;14(7):579–582. doi: <https://doi.org/10.2174/1574888X14666190429141421>
 25. Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, et al. Pulmonary Passage is a Major Obstacle for Intravenous Stem Cell Delivery: The Pulmonary First-Pass Effect. *Stem Cells Dev.* 2009;18(5):683–692. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2008.0253>
 26. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373(9664):659–672. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60008-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60008-8)
 27. Moret FM, Hack CE, van der Wurff-Jacobs KM, et al. Intra-articular CD11c-expressing myeloid dendritic cells from rheumatoid arthritis patients express a unique set of T cell-attracting chemokines and spontaneously induce Th1, Th17 and Th2 cell activity. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R155. doi: <https://doi.org/10.1186/ar4338>
 28. Kavousanaki M, Makrigiannakis A, Boumpas D, Verginis P. Novel role of plasmacytoid dendritic cells in humans: Induction of interleukin-10 and producing Treg cells by plasmacytoid dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis responding to therapy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):53–63. doi: <https://doi.org/10.1002/art.25037>
 29. Lande R, Giacomini E, Serafini B, et al. Characterization and Recruitment of Plasmacytoid Dendritic Cells in Synovial Fluid and Tissue of Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *J Immunol.* 2004;173(4):2815–2824. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.4.2815>
 30. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные // *Научно-практическая ревматология.* — 2019. — Т. 55. — № 4. — С. 452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452–461. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-452-461>
 31. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3607–3614. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27702>
 32. Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, et al. Interferon type I signature may predict non response upon rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R95. doi: <https://doi.org/10.1186/ar3819>
 33. Ramwadhoebe TH, Ramos MI, Maijer KI, et al. Myeloid Dendritic Cells Are Enriched in Lymph Node Tissue of Early Rheumatoid Arthritis Patients but not in At Risk Individuals. *Cells.* 2019;8(7):756. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8070756>
 34. Королев М.А., Курочкина Ю.Д., Банщикова Н.Е., и др. Особенности субпопуляционного состава дендритных клеток у больных ревматоидным артритом // *Современная ревматология.* — 2019. — Т. 13. — № 3. — С. 39–44. [Korolev MA, Kurochkina YD, Bانشchikova NE, et al. Features of the subpopulation composition of dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(3):39–44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-39-44>
 35. Cooles FAH, Anderson AE, Skelton A, et al. Phenotypic and Transcriptomic Analysis of Peripheral Blood Plasmacytoid and Conventional Dendritic Cells in Early Drug Naïve Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2018;9:755. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00755>
 36. Santiago-Schwarz F, Anand P, Liu S, Carsons SE. Dendritic Cells (DCs) in Rheumatoid Arthritis (RA): Progenitor Cells and

- Soluble Factors Contained in RA Synovial Fluid Yield a Subset of Myeloid DCs That Preferentially Activate Th1 Inflammatory-Type Responses. *J Immunol.* 2001;167(3):1758–1768. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.3.1758>
37. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):437–446. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z>
 38. Verheul MK, Böhringer S, Delft MAM, et al. Triple Positivity for Anti-Citrullinated Protein Autoantibodies, Rheumatoid Factor, and Anti-Carbamylated Protein Antibodies Conferring High Specificity for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1721–1731. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40562>
 39. Savvateeva E, Smoldovskaya O, Feyzkhanova G, Rubina A. Multiple biomarker approach for the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(1):17–28. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1775545>
 40. Grassia G, MacRitchie N, Platt AM, et al. Plasmacytoid dendritic cells: Biomarkers or potential therapeutic targets in atherosclerosis? *Pharmacol Ther.* 2013;137(2):172–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.10.001>
 41. Фалалеева С.А., Курилин В.В., Шкаруба Н.С., и др. Характеристика подтипов дендритных клеток периферической крови у больных ревматоидным артритом // *Медицинская иммунология.* — 2013. — Т. 15. — № 4. — С. 343–350. [Falaleeva SA, Kurilin VV., Shkaruba NS, et al. Subtype characteristics of dendritic cells from peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Medical Immunology (Russia).* 2014;15(4):343–350. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-4-343-350>
 42. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1212–1212. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204960>
 43. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии // *Научно-практическая ревматология.* — 2018. — Т. 56. — № 3. — С. 263–271. [Nasonov EL, Olyunin YA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):263–271. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271>
 44. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1428–1437. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209201>
 45. Stoop JN, Harry RA, von Delwig A, et al. Therapeutic effect of tolerogenic dendritic cells in established collagen-induced arthritis is associated with a reduction in Th17 responses. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3656–3665. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27756>
 46. García-González P, Morales R, Hoyos L, et al. A short protocol using dexamethasone and monophosphoryl lipid A generates tolerogenic dendritic cells that display a potent migratory capacity to lymphoid chemokines. *J Transl Med.* 2013;11(1):128. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-128>
 47. Benham H, Nel HJ, Law SC, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype–positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med.* 2015;7(290):290ra87. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9301>
 48. Bell GM, Anderson AE, Diboll J, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):227–234. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208456>
 49. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973;301(7809):904–907. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91360-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91360-3)
 50. Faham M, Carlton V, Moorhead M, et al. Discovery of T Cell Receptor β Motifs Specific to HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis by Deep Repertoire Sequence Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):774–784. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40028>
 51. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis — recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(6):359–367. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.56>
 52. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):359–367. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000301>
 53. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R95. doi: <https://doi.org/10.1186/ar3370>
 54. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, et al. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates. *Immunol Lett.* 2018;196:52–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.014>
 55. Wright PB, McEntegart A, McCarey D, et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation. *Rheumatology.* 2016;55(1):120–132. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev245>
 56. Talpin A, Costantino F, Bonilla N, et al. Monocyte-derived dendritic cells from HLA-B27+ axial spondyloarthritis (SpA) patients display altered functional capacity and deregulated gene expression. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):417. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0417-0>
 57. Pang L, Wang L, Suo T, et al. Tumor Necrosis Factor- α Blockade Leads to Decreased Peripheral T Cell Reactivity and Increased Dendritic Cell Number in Peripheral Blood of Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2008;35(11):2220–2228. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.080219>
 58. Bertolini TB, Biswas M, Terhorst C, et al. Role of orally induced regulatory T cells in immunotherapy and tolerance. *Cell Immunol.* 2021;359:104251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104251>
 59. Liu G, Hao Y, Yang Q, Deng S. The Association of Fecal Microbiota in Ankylosing Spondylitis Cases with C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8884324. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8884324>
 60. Системная красная волчанка // *Ревматология: Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113–141. [Sistemnaya krasnaya volchanka. Revmatologiya: Russian clinical guidelines. Nasonov EL, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113–141. (In Russ.)]*
 61. Santiago-Raber M-L, Baccala R, Haraldsson KM, et al. Type-I Interferon Receptor Deficiency Reduces Lupus-like Disease in NZB Mice. *J Exp Med.* 2003;197(6):777–788. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20021996>
 62. Jørgensen TN, Roper E, Thurman JM, et al. Type I interferon signaling is involved in the spontaneous development of lupus-like disease in B6.Nba2 and (B6.Nba2 \times NZW)F1 mice. *Genes Immun.* 2007;8(8):653–662. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364430>
 63. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376–386. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39962>
 64. Casey KA, Guo X, Smith MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000286. doi: <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000286>
 65. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии // *Научно-практическая ревматология.* — 2020. — Т. 58. — № 1. — С. 5–14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV,

- et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5–14. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-5-14>
66. Rönnblom L, Alm GV. A Pivotal Role for the Natural Interferon α -producing Cells (Plasmacytoid Dendritic Cells) in the Pathogenesis of Lupus. *J Exp Med*. 2001;194(12):F59–F64. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.194.12.f59>
 67. Blomberg S, Eloranta ML, Cederblad B, et al. Presence of cutaneous interferon- α producing cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(7):484–490. doi: <https://doi.org/10.1191/096120301678416042>
 68. Means TK, Latz E, Hayashi F, et al. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest*. 2005;115(2):407–417. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI23025>
 69. Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, et al. Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid dendritic cells (pDCs). *Blood*. 2010;116(18):3389–3397. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282913>
 70. Carreño LJ, Pacheco R, Gutierrez MA, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus is associated with an altered expression of low-affinity Fc γ receptors and costimulatory molecules on dendritic cells. *Immunology*. 2009;128(3):334–341. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03138.x>
 71. Funes SC, Ríos M, Gómez-Santander F, et al. Tolerogenic dendritic cell transfer ameliorates systemic lupus erythematosus in mice. *Immunology*. 2019;158(4):322–339. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13119>
 72. Obrequé J, Vega F, Torres A, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells derived from monocytes of systemic lupus erythematosus patients and healthy donors show a stable and immunosuppressive phenotype. *Immunology*. 2017;152(4):648–659. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12806>
 73. Ah Kioon MD, Tripodo C, Fernandez D, et al. Plasmacytoid dendritic cells promote systemic sclerosis with a key role for TLR8. *Sci Transl Med*. 2018;10(423):eaam8458. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam8458>
 74. Volkmann ER, Tashkin DP, Roth MD, et al. Changes in plasma CXCL4 levels are associated with improvements in lung function in patients receiving immunosuppressive therapy for systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):305. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1203-y>
 75. Mehta H, Goulet P-O, Nguyen V, et al. Topoisomerase I peptide-loaded dendritic cells induce autoantibody response as well as skin and lung fibrosis. *Autoimmunity*. 2016;49(8):503–513. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2016.1230848>
 76. Kafaja S, Valera I, Divekar AA, et al. pDCs in lung and skin fibrosis in a bleomycin-induced model and patients with systemic sclerosis. *JCI Insight*. 2018;3(9):e98380. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98380>
 77. Chakraborty K, Chatterjee S, Bhattacharyya A. Modulation of CD11c+ lung dendritic cells in respect to TGF- β in experimental pulmonary fibrosis. *Cell Biol Int*. 2017;41(9):991–1000. doi: <https://doi.org/10.1002/cbin.10800>
 78. Ананьева Л.П., Тюрин И.Е., Конева О.А., и др. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии) // *Современная ревматология*. — 2021. — Т. 15. — Прил. 1. — С. 1–62. [Ananyeva LP, Tyurin IE, Koneva OA, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1S):1–62. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62>
 79. Ананьева Л.П. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом) // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — № 1. — С. 87–95. [Ananyeva LP. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):87–95. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-87-95>
 80. Fancke B, Suter M, Hochrein H, O’Keeffe M. M-CSF: a novel plasmacytoid and conventional dendritic cell poietin. *Blood*. 2008;111(1):150–159. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-089292>
 81. Khanna D, Saggat R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3540–3546. doi: <https://doi.org/10.1002/art.30548>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Курочкина Юлия Дмитриевна, к.м.н. [Yuliya D. Kurochkina, MD, PhD]; адрес: 630117, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6 [address: 6, Arbuzova str., Novosibirsk, 630117, Russia]; e-mail: juli_k@bk.ru, SPIN-код: 4897-2330, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7080-777X>

Королев Максим Александрович, к.м.н. [Maxim A. Korolev, MD, PhD]; e-mail: kormax@bk.ru, SPIN-код: 5494-7355, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

К.И. Колпаков, Ю.Б. Убшаева, М.А. Королев

Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук,
Новосибирск, Российская Федерация

Значение трабекулярного костного индекса у больных ревматическими заболеваниями

Обоснование. Трабекулярный костный индекс, получаемый при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника в прямой проекции, является относительно новым и малоизученным инструментом оценки строения трабекулярной костной ткани. Одно из перспективных возможностей его практического применения — ранняя диагностика остеопороза (ОП) до развития патологических переломов. В то же время многие ревматические системные воспалительные заболевания прямо поражают костно-мышечную систему и контролируются глюкокортикоидами. Оба фактора потенцируют развитие ОП и могут вызывать изменение трабекулярного костного индекса. **Цель работы** — оценить возможности применения трабекулярного костного индекса у больных ревматическими заболеваниями. **Материалы и методы.** Анализ данных отечественной и зарубежной литературы, научных публикаций, электронных ресурсов. **Результаты и обсуждение.** Авторы научных публикаций отмечают стабильную ассоциацию низких значений трабекулярного костного индекса у ревматологических пациентов с компрессионными переломами позвонков, его корреляцию с маркерами локального воспаления в позвоночнике и структурного прогрессирования анкилозирующего спондилита. В большинстве исследований трабекулярный костный индекс не показал четкой взаимосвязи с системной воспалительной активностью ревматических заболеваний и принимаемой терапией. **Выводы.** Трабекулярный костный индекс эффективен в диагностике остеопороза у пациентов с ревматическими заболеваниями, оценке активности локальной воспалительной реакции и структурного прогрессирования при анкилозирующем спондилите.

Ключевые слова: трабекулярный костный индекс, денситометрия, остеопороз, ревматология

Для цитирования: Колпаков К.И., Убшаева Ю.Б., Королев М.А. Значение трабекулярного костного индекса у больных ревматическими заболеваниями. *Вестник РАМН.* 2021;76(4):402–411. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1542>

Обоснование

Остеопороз (ОП) — это метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и деградацией костной микроархитектоники и клинически проявляющееся переломами при незначительных травмах. Низкотравматические переломы обуславливают тяжесть ОП, приводя к снижению качества жизни, инвалидизации и увеличению смертности [1, 2].

Распространенность ОП в Российской Федерации у лиц старше 50 лет составляет 34% для женщин и 27% для мужчин, при этом частота остеопении составляет

около 43 и 44% соответственно. Распространенность компрессионных переломов тел позвонков (наиболее частых при ОП) составляет 10% для мужчин и 12,7% для женщин. По данным на 2009 г., частота переломов шейки бедра составляла 239/100 тыс. населения. Средняя стоимость 1 года лечения осложненного переломом ОП — 61 151 руб., что в пересчете на население России составляет 25 млрд руб. в год. Следует отметить, что данная статистика включает только диагностированные случаи ОП и переломы [1].

Наиболее тяжелым является перелом проксимального отдела бедра, требующий оперативного лечения.

K.I. Kolpakov, Yu.B. Ubshaeva, M.A. Korolev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

The Value of Trabecular Bone Score in Patients with Rheumatic Diseases

Background. Trabecular bone score obtained by lumbar spine Dual-energy X-ray Absorptiometry is a novel and insufficiently explored instrument of accessing trabecular bone quality. One of its promising applications is early diagnostics of osteoporosis (OP) before fragility fractures appear. Meanwhile most of systemic inflammatory rheumatic diseases affect bone tissue either directly and indirectly by glucocorticoids consumption. Both factors potentiate OP development and can influence the trabecular bone score. **Aims** — to evaluate the possibilities of trabecular bone score using in rheumatology. **Materials and Methods.** Data analysis of domestic and foreign scientific publications. **Results and Discussion.** Authors of analyzed publications note stable association of low trabecular bone score with vertebral fractures, its correlation with local inflammatory markers in lumbar spine and ankylosing spondylitis structural progression. In most studies trabecular bone score do not have association with systemic inflammatory activity and treatment. **Conclusion.** Trabecular bone score is effective in OP diagnostics in rheumatic patients, evaluation of local inflammatory activity in the lumbar spine and structural progression of ankylosing spondylitis.

Keywords: trabecular bone, dual-energy X-ray absorptiometry, osteoporosis, rheumatology

For citation: Kolpakov KI, Ubshaeva YuB, Korolev MA. The Value of Trabecular Bone Score in Patients with Rheumatic Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):402–411. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1542>

При этом 6-месячная летальность после операции составляет 26,46%, годовая — 29,8%, летальность при отсутствии госпитализации — 52,6%, притом что в России госпитализируется не более 37% пациентов. Профилактика остеопоротических переломов на максимально ранних стадиях является важнейшей задачей лечения ОП [3].

Основная проблема диагностики ОП заключается в том, что его единственным достоверным клиническим проявлением служит низкотравматический перелом [2]. Наличие такового заставляет классифицировать ОП как тяжелый и выбирать более агрессивную тактику лечения [1]. Клинически на ранней стадии заподозрить ОП можно, только анализируя факторы риска, имеющиеся у пациента. На основании эпидемиологических данных разных стран о распространенности переломов был разработан алгоритм оценки 10-летнего риска переломов (fracture risk assessment tool, FRAX), валидизированный в 65 странах, включая Россию. FRAX позволяет диагностировать ОП с помощью клинических факторов риска, основываясь на рассчитанной вероятности низкотравматических переломов, что очень удобно для практической медицины [4–7]. Но множество состояний, ассоциированных с повышенной хрупкостью костей, еще не включено в данный алгоритм. Например, FRAX не включает онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, поражения почек [5]. Системные воспалительные заболевания представлены только ревматоидным артритом (РА), а эндокринопатии — сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [8, 9], длительно нелеченным гипертиреозом и гипогонадизмом [1]. Это ведет к недооценке риска переломов [10]. Также FRAX лимитирован возрастом пациентов от 40 лет и старше. В алгоритме FRAX не учитывается доза принимаемых глюкокортикостероидов (ГКС), алкоголя и стаж курения пациента [5, 6]. Наконец, FRAX позволяет оценить 10-летний риск перелома шейки бедра и основных остеопоротических переломов: бедра, предплечья, плеча и тел позвонков. Переломы иной локализации спрогнозировать, используя FRAX, невозможно [2, 5, 6].

«Золотым стандартом» инструментальной оценки состояния костной ткани является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA). DXA основана на измерении затухания рентгеновского излучения при прохождении через ткани пациента. Через тело пациента пропускается рентгеновское излучение на двух разных энергетических уровнях и замеряется его затухание вследствие поглощения тканями. На основании разницы затухания двух энергий рассчитывается минеральная плотность костной ткани (bone mineral density, BMD), так как костная ткань поглощает основную долю излучения. Прообразом DXA является количественная компьютерная томография (quantitative computer tomography, QCT), позволяющая измерять такие параметры костной ткани, как толщина слоя и объемная минеральная плотность, и визуально оценивать непосредственное строение трабекулярной кости. DXA дает двумерную проекцию трехмерного объекта, и полученный результат BMD нормируется на единицу площади, а не объема, как при QCT. При этом показатель BMD зависит не только от истинной плотности костной ткани, но и от ее толщины, что обуславливает вариабельность BMD в зависимости от телосложения, пола и этнической принадлежности. Несмотря на это, DXA получила большее распространение по ряду причин: 1) дешевизна и простота исследования по сравнению с QCT; 2) лучшая предсказательная способность относительно переломов;

3) низкая доза облучения, сравнимая с естественным радиационным фоном [11, 12].

Трабекулярный костный индекс (trabecular bone score, TBS) также является одним из способов оценки состояния костной ткани, получаемым в результате DXA. В отличие от BMD, для вычисления TBS используется не разность поглощения рентгеновского излучения на разных энергетических уровнях, а получаемое изображение двумерной проекции позвонков L1–L4. TBS измеряет разницу в интенсивности серого сигнала между пикселями данной проекции. Чем более неоднороден рисунок, тем в более широких пределах варьирует интенсивность и тем ниже TBS. Данная величина коррелирует с количеством трабекул, их жесткостью, общим объемом костной ткани и размерами межтрабекулярных промежутков, полученными с использованием QCT. Иными словами, TBS позволяет оценить костную микроархитектонику [13–15]. При этом TBS является абсолютно независимым от BMD показателем, и у двух людей с близкими значениями BMD могут оказаться совершенно разные TBS (рис. 1). Знание TBS в дополнение к BMD обогащает наше представление о состоянии костной ткани у отдельно взятого пациента и помогает выявить ранние нарушения ее структуры [16, 17].

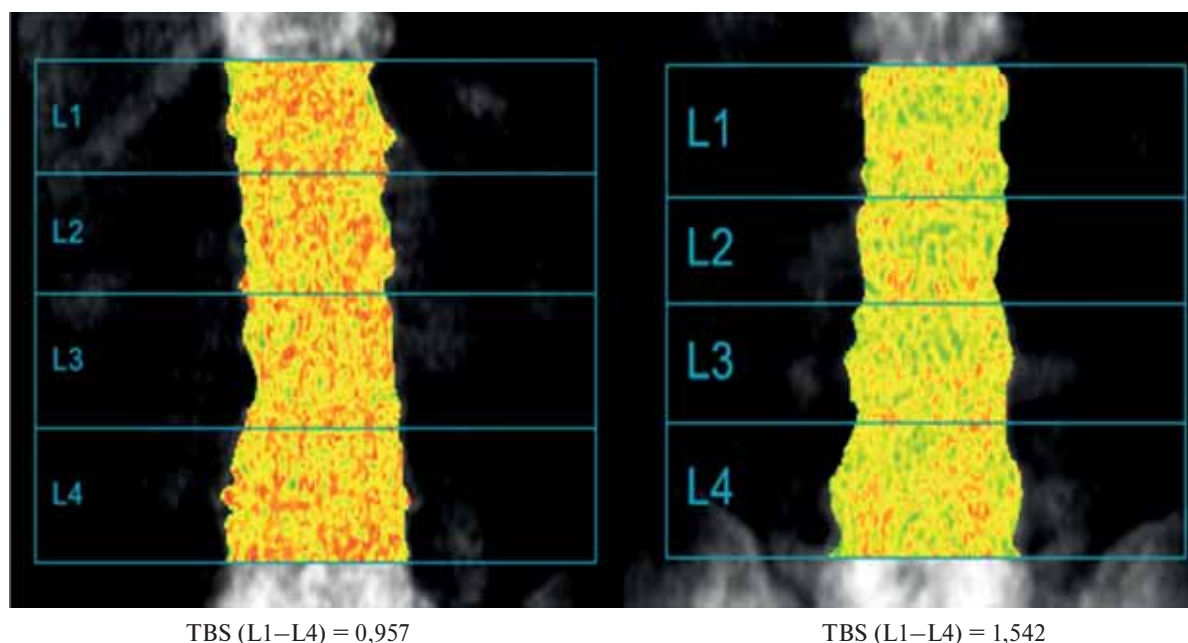
Предпосылкой к возникновению TBS явился тот факт, что около 1/3 людей с остеопенией по BMD имеют переломы позвонков, доказанные рентгенологически, т.е. уже болеют тяжелым ОП [18–20]. Хотя специфичность BMD в отношении основных остеопоротических переломов среди женщин в постменопаузе составляет 85%, ее чувствительность равна всего 25% [2]. Таким образом, предсказательная способность BMD довольно низка, что подразумевает существование иных факторов, влияющих на прочность кости, в частности костной микроархитектоники [21–23].

Высокий TBS соответствует прочной, устойчивой к переломам структуре кости, в то время как низкий TBS — хрупкой, подверженной переломам микроархитектонике. Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) [24], значения TBS, равные 1,31 и выше, соответствуют сохранной микроархитектонике, от 1,23 до 1,30 — частично деградированной и от 1,22 и ниже — деградированной микроархитектонике. Данные пороги были выбраны в результате метаанализа 14 проспективных исследований, включавших суммарно 17 809 пациентов из нескольких регионов мира [1, 25]. Было показано, что у пациентов с частично деградированной микроархитектоникой риск основных остеопоротических переломов и переломов шейки бедра возрастает в 1,67 раза по сравнению с пациентами с сохранной микроархитектоникой. У людей с деградированной микроархитектоникой — в 2,12 раза [25].

Одним из факторов, оказывающих наибольшее влияние на TBS, является возраст пациентов [26]. Доказано линейное снижение TBS у практически здоровых женщин в постменопаузе [27] и мужчин [28, 29]. P. Martineau et al. показали, что влияние TBS на вероятность перелома по FRAX сильнее выражено у более молодых пациентов [26]. Возможно, это связано с тем, что более молодые пациенты имеют меньше заболеваний и факторов риска ОП, а значит, и более низкий FRAX. При этом если у них уже имеются нарушения структуры трабекулярной кости, они могут быть выявлены только с помощью TBS, который начинает снижаться раньше, чем BMD [27]. BMD же

BMD (L1–L4) = 1,382 г/см²
 t-критерий (BMD) = 1,7

BMD (L1–L4) = 1,387 г/см²
 t-критерий (BMD) = 1,7



404 **Рис. 1.** Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, переднезадняя проекция поясничного отдела позвоночника. Различия TBS у двух разных пациентов с практически идентичными BMD

Примечание. TBS — трабекулярный костный индекс; BMD — минеральная плотность кости.

у мужчин моложе 50 лет и женщин в пременопаузе оценивается только по z-критерию, который не рекомендован для диагностики ОП [1].

Целью данного обзора является оценка возможностей применения TBS у пациентов с ревматическими заболеваниями. Ревматические заболевания являются адекватной моделью всестороннего тестирования точки приложения инструмента TBS для изучения его роли в процессе воспаления (в том числе хронического аутоиммунного), иммобилизации, вторичного ОП в молодом возрасте на фоне приема ГКС и цитостатиков, патологического ремоделирования костных и хрящевых структур как основного проявления ревматических заболеваний. Длительный прием ГКС по поводу хронических воспалительных заболеваний является одной из наиболее распространенных причин ОП [30]. К тому же все это может быть наложено на естественную или раннюю менопаузу у женщин. Такое сочетание факторов сложно представить в другой области медицины, за исключением онкологии. Ревматические заболевания являются уникальной моделью, позволяющей изучать процессы ОП в целом и инструмент TBS в частности.

Материалы и методы

Для оценки эффективности TBS как предиктора переломов, оценки активности, структурного прогрессирования и лечения при ревматических заболеваниях были проанализированы зарубежные и отечественные публикации, найденные нами в базах данных научных статей PubMed и E-Library по запросам: «трабекулярный костный индекс», «trabecular bone score» в сочетании с «ревматология», «ревматоидный артрит», «анкилозирующий спондилит», «rheumatology», «rheumatoid arthritis», «ankylosing spondylitis», — где TBS использовался в ревматологической практике.

Результаты анализа литературы и обсуждение

Краткое описание основных результатов изученных нами исследований представлено в табл. 1.

TBS как предиктор переломов

Дизайн большинства исследований по вопросу роли TBS в прогнозировании переломов при ревматических заболеваниях основан на сравнении TBS между группами с наличием и отсутствием переломов позвонков. Во-первых, компрессионный перелом тела позвонка является наиболее частым проявлением тяжелого ОП, увеличивающим риск последующих низкотравматических переломов, включая переломы позвонков [50]. Во-вторых, в настоящий момент боковая спондилография является «золотым стандартом» диагностики переломов позвонков [1]. И способность TBS разграничивать пациентов с наличием и отсутствием таких переломов создает доказательную базу, говоря о роли TBS как предиктора переломов позвонков.

Во всех исследованиях с группами здоровых добровольцев независимо от рассматриваемого ревматического заболевания (РА, анкилозирующий спондилит (АС), системный склероз (СС)) TBS у пациентов был достоверно снижен по сравнению с контролем. Это указывает на существование взаимосвязи между наличием системного воспалительного заболевания и показателем TBS и создает предпосылку для дальнейшего изучения возможностей TBS в ревматологии [33, 39, 40, 43, 44].

Согласно данным Y.J. Choi et al., TBS не только достоверно снижен у пациентов с переломами позвонков при РА, но и является независимым фактором риска оных. Иными факторами, ассоциированными с переломами являются клиническая активность РА, кумулятивная доза ГКС и BMD в шейке бедра [31]. Отчетливая взаимосвязь прослеживалась между TBS и суммарной дозой ГКС, в то время как связи между TBS и показателями клинической и лабораторной активности найдено

Таблица 1. Основные результаты исследований роли TBS в ревматологии

Авторы, год	Результаты
Choi Y.J. et al., 2017 [31]	TBS, в отличие от BMD, независимо ассоциирован с переломами позвонков при РА. На величину TBS влияет кумулятивная доза ГКС, но не показатели клинической и лабораторной активности РА
Jung J. et al., 2019 [32]	Распространенность и глубина отека костного мозга в поясничных позвонках при АС связаны со снижением TBS, но не отражаются клиническими и лабораторными показателями активности АС
Kang K.Y. et al., 2018 [33]	TBS отражает степень структурного прогрессирования АС, но не связан с клинической и лабораторной активностью
Boussoualim K. et al., 2018 [34]	Клиническая и лабораторная активность, стаж заболевания и уровень паратиреоидного гормона независимо ассоциированы с TBS при аксиальном спондилоартрите
Lai E. et al., 2020 [35]	TBS является независимым фактором риска переломов позвонков у больных СКВ, но не зависит от дозы ГКС и активности заболевания
Breban S. et al., 2012 [36]	TBS ассоциирован с переломами позвонков, дозой ГКС и качеством жизни у пациентов с РА
Kang K.Y. et al., 2019 [37]	Параметры клинической и лабораторной активности, маркеры прогрессирования ассоциированы с TBS при 4-летнем наблюдении больных АС, но корреляция TBS с активностью АС отсутствует в точках наблюдения
Kang K.Y. et al., 2018 [38]	TBS ассоциирован с переломами позвонков, лабораторной активностью и параметрами структурного прогрессирования при АС. Величина TBS 1,31 позволяет заподозрить перелом позвонка с чувствительностью 60% и специфичностью 93%
Koumakis E. et al., 2015 [39]	TBS ассоциирован с переломами позвонков как при РА, так и при СС. При этом доза ГКС влияет на TBS сильнее у больных СС, чем РА. Взаимосвязь TBS и активности заболеваний отсутствует
Saparbo V.F. et al., 2019 [40]	Величина TBS менее 1,310 независимо ассоциирована с частотой переломов позвонков. Снижение TBS сочетается с истончением кортикального слоя и снижением минеральной плотности периферических костей
Kim D. et al., 2016 [41]	TBS ассоциирован с переломами позвонков при РА, но не с активностью заболевания. У пациентов, принимающих ГКС, предсказательная способность TBS выше
Kim J. et al., 2019 [42]	TBS независимо ассоциирован с mSASSS у пациентов с АС
Ruaro B. et al., 2018 [43]	TBS снижается по мере прогрессирования заболевания у пациентов с СС. TBS отрицательно коррелирует с концентрацией Dkk-1 в крови только в поздней стадии СС. TBS ассоциирован с переломами позвонков при СС
Ruaro B. et al., 2018 [44]	TBS снижается по мере прогрессирования заболевания у пациентов с СС. TBS ассоциирован с переломами позвонков при СС
Wildberger L. et al., 2017 [45]	Пациенты с синдесмофитами при АС имеют более низкий TBS
Kang K.Y. et al., 2020 [46]	TBS является независимым предиктором образования синдесмофитов в течение 2 лет и коррелирует с их количеством у пациентов с АС
Killinger Z. et al., 2019 [47]	Анти-ФНО- α -терапия приводит к увеличению TBS у пациенток с РА до менопаузы
Shimizu T. et al., 2017 [48]	Цертолизумаб уменьшает объем эрозий при РА по сравнению с монотерапией метотрексатом, но не влияет на костную микроархитектонику
Toussiroit É. et al., 2017 [49]	TBS увеличивается под влиянием анти-ФНО- α -терапии у пациентов с РА и не изменяется у пациентов с АС в течение 2 лет наблюдения

Примечание. TBS — трабекулярный костный индекс; BMD — минеральная плотность кости; mSASSS — modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; РА — ревматоидный артрит; ГКС — глюкокортикостероиды; АС — анкилозирующий спондилит; СКВ — системная красная волчанка; СС — системный склероз; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа.

не было. Стоит отметить, что выраженное отрицательное влияние на TBS оказывает прием ГКС в малых дозах, но при увеличении дозы ГКС дальнейшего столь сильного падения TBS не наблюдается. Предсказательная способность TBS в отношении переломов позвонков выше таковой BMD у любых пациентов с РА, но наиболее высока она у больных, принимавших ГКС в анамнезе. Последний факт подтвержден в другом независимом исследовании — D. Kim et al. [41].

Похожие результаты получены в работе S. Breban et al.: наличие переломов тел позвонков и прием ГКС

тоже связаны со снижением TBS, хотя влияние дозы ГКС не анализировалось [36]. Предсказательная способность TBS также оказалась выше таковой BMD в поясничном отделе и, как минимум, не отличалась от предсказательной способности BMD в шейке бедра. При этом наилучший результат TBS показывает в отношении пациентов с Т-критерием менее -2,5 во всех точках. На основании выборки в 185 женщин с РА принято значение TBS 1,173, позволяющее разграничить пациентов с наличием и отсутствием перелома позвонка с чувствительностью 63% и специфичностью 74% [36].

Согласно исследованиям от E. Koumakis et al. и B. Ruaro et al., TBS ассоциирован с переломами позвонков в анамнезе при СС [39, 43, 44]. При этом на величину TBS оказывают влияние не столько активность и стаж СС, сколько факт приема ГКС в дозе, большей или равной 5 мг/сут преднизолона [39]. Кроме того, в группе РА отсутствовала ассоциация между фактом приема преднизолона более 5 мг/сут и TBS. Возможно, это связано с недостаточным объемом выборки пациентов с РА, принимающих малые дозы ГКС (всего 21 человек).

Костная ткань поражается при РА по двум различным механизмам. Во-первых, системное воспаление сопровождается гиперпродукцией фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-1 (ИЛ-1) и вызывает резорбцию костной ткани через увеличение экспрессии RANKL. RANKL является лигандом RANK — рецептора предшественников остеокластов, стимулирующего их дифференцировку и созревание [51]. Во-вторых, пациенты с РА часто принимают ГКС в дозах более 5 мг/сут. ГКС подавляют остеогенез через индукцию апоптоза остеобластов и остеоцитов и опосредованно повышают резорбцию за счет подавления продукции остеопротегерина, усиления синтеза склеростина и Dkk-1 и интенсификации остеокластогенеза [52]. Как показывает 5-летнее многоцентровое проспективное исследование [53], воспалительный механизм повреждения сильнее влияет на кортикальную ткань, в то время как данные [54] указывают на более выраженное влияние ГКС на трабекулярную ткань, микроархитектоника которой оценивается по TBS.

Как ни странно, лишь два из найденных нами исследований уделили внимание связи TBS с переломами позвонков при АС. К.У. Kang et al. показали, что TBS является фактором риска переломов позвонков при АС у мужчин моложе 50 лет [38]. В частности, на основании анализа 100 пациентов предложено пороговое значение TBS 1,311, позволяющее заподозрить перелом позвонка с чувствительностью 60% и специфичностью 93%. В работе V.F. Sararbo et al. также показано, что значения TBS менее 1,310 независимо ассоциированы с частотой переломов позвонков [40]. Помимо увеличения частоты переломов позвонков, у больных АС со сниженным TBS наблюдаются истончение кортикального слоя периферических костей и потеря их минеральной плотности, определенных по QCT.

Во всех изученных нами исследованиях TBS позволяет выявлять переломы позвонков лучше, чем BMD в поясничном отделе, и на уровне или лучше, чем BMD в бедре и шейке бедра. Предсказательная мощность TBS в отношении переломов при РА и системной красной волчанке (СКВ) достоверно выше таковой у BMD в поясничном отделе [35, 36, 41]. При этом сами переломы позвонков являются независимым фактором снижения TBS при СС и АС [39, 40, 43].

Таким образом, TBS является перспективным инструментом для прогнозирования риска переломов у пациентов с ревматическими заболеваниями, учитывая, что большинство из них моложе 50 лет. Значения TBS менее 1,173 для женщин с РА [36] и менее 1,310 для мужчин с АС [38, 40] являются настораживающими в отношении переломов позвонков.

TBS и активность ревматических заболеваний

Системная активность ревматических заболеваний в большинстве случаев оценивается по клиническим и лабораторным показателям. Для наиболее распространен-

ных нозологий разработаны индексы клинической активности, такие как BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) для АС [55], DAS-28 (Disease Activity Score) для РА и т.д. Лабораторная активность традиционно оценивается по скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови.

Важно отметить, что, помимо системной активности, связанной с выделением острофазовых белков в кровь, в ревматологии используется понятие локальной активности воспалительного процесса, не имеющей системных проявлений. Наиболее ярким примером подобного разграничения является АС. Воспаление в углах тел позвонков и в местах прикрепления сухожилий к кости (энтезисах) ввиду особенности патогенеза далеко не всегда сопровождается гипертермией и ростом СРБ и СОЭ [56]. При этом данные локальные очаги обуславливают нарушение функции задействованных отделов скелета, приводят к ухудшению качества жизни и структурному прогрессированию заболевания в виде роста остеофитов и синдесмофитов. Учитывая глубину залегания тел позвонков в теле человека и невозможность их непосредственного осмотра и пальпации, оценка локальной воспалительной активности при АС представляет большие трудности для практической медицины и на сегодняшний день является актуальной проблемой.

Согласно данным нескольких исследовательских групп, несмотря на то что у больных РА и СС с переломами позвонков выявлена более высокая клиническая (DAS-28) и лабораторная (СОЭ) активность, связь TBS с данными показателями отсутствует [31, 36, 39].

Касательно спондилоартритов и АС данные неоднозначны. С одной стороны, часть исследований выявляет взаимосвязь TBS с системными показателями активности. Например, в исследованиях К. Voussoulim и К.У. Kang et al. показана отрицательная взаимосвязь TBS с клинической и лабораторной активностью АС [34, 37, 38] и только лабораторной активностью нерентгенологического спондилоартрита [33], а также со стажем заболевания. При этом СОЭ является независимым фактором снижения TBS [38].

Однако в том же исследовании К.У. Kang et al. [33] в группе рентгенологически подтвержденного АС показатели лабораторной активности уже не коррелируют с TBS, что вызывает ряд вопросов. Клиническая же активность АС, оцениваемая индексами BASDAI, ASDAS-СОЭ, ASDAS-СРБ, не показывает взаимосвязи с TBS ни у больных развернутым АС, ни у пациентов с нерентгенологическим спондилоартритом [33, 37]. Аналогичные результаты получены V.F. Sararbo et al. [40].

Неоднородность представленных данных о клинической активности в отношении АС показывает, что любой индекс активности ревматических заболеваний содержит субъективный компонент, например выраженность боли или длительность скованности. На них влияют не только активность воспаления, но и общее самочувствие пациента, порог болевой чувствительности, степень психологического дискомфорта и т.д. Данные индексы, разработанные для удобства применения в клинической практике, нельзя считать эталонным инструментом оценки активности заболеваний, в том числе для изучения возможностей TBS.

Что касается лабораторной активности, с одной стороны, подобные результаты можно трактовать как следствие влияния системного воспаления на костную ткань. С другой, оценка зависимости повреждения трабекуляр-

ной ткани тел позвонков от уровня системных маркеров воспаления вряд ли может считаться адекватной. Повышение уровней СОЭ и СРБ является неспецифическим маркером практически любого воспалительного процесса практически любой локализации, но не каждая такая реакция (например, внебольничная пневмония или дивертикулит) будет вести к нарушению микроархитектоники поясничных позвонков.

Даже при наличии системного воспалительного заболевания лишь по СОЭ и СРБ нельзя отличить обострение от влияния сопутствующей патологии. К тому же в случае обострения ревматического заболевания очаг может локализоваться как аксиально в телах позвонков (типичное проявление АС), так и внеаксиально в периферических суставах, энтезисах или мышцах (АС, РА, СС и пр.). Степень влияния на костную ткань в этих случаях будет разной даже при идентичных СОЭ и СРБ.

Наконец, системные маркеры воспаления — очень лабильные параметры, уровень которых может меняться в течение нескольких дней. Ремоделирование трабекулярной кости является намного более длительным процессом. В то время как TBS — достаточно стабильный показатель, претерпевающий небольшие изменения в течение года [24], СОЭ, СРБ и иные маркеры успевают за один год несколько раз возрасти и вернуться к норме. Для адекватной оценки взаимоотношений между TBS и системными маркерами воспаления необходимо наблюдение за пациентами на протяжении как минимум нескольких лет. В настоящий момент существует только одно проспективное исследование, изучившее взаимовлияние TBS и маркеров активности процесса при АС на протяжении 4 лет. Корреляции между TBS и BASDAI, ASDAS, СОЭ, СРБ определялись ежегодно. Ни один из вышеперечисленных параметров не коррелирует с TBS стабильно на протяжении всех 4 лет. Обнаружены обратные взаимосвязи с отдельными параметрами в отдельные годы (на второй год наблюдения все маркеры активности, включая клинические, обратно коррелировали с TBS), что доказывает скорее отсутствие реальной взаимосвязи между структурой трабекулярной кости и быстро меняющимися маркерами воспаления [37].

Более обоснованным подходом является оценка взаимосвязи локального воспаления в позвоночнике с TBS. Данная проблема актуальна при ведении пациентов с аксиальными спондилоартритами, в первую очередь АС. Из-за деструктивного процесса в трабекулярной ткани тел позвонков развивается нестабильность поясничного отдела позвоночника, компенсирующаяся пролиферацией кортикальной кости, что приводит к образованию синдесмофитов. Измененная структура пораженных позвонков отражается на TBS. J. Jung et al. изучали взаимосвязь TBS и локального воспаления при АС [32]. Активность воспаления оценивалась при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) по выраженности и распространенности отека костного мозга. По результатам TBS показана обратная связь с распространенностью и глубиной воспаления, но не с его интенсивностью. Само наличие отека костного мозга достоверно приводит к снижению TBS, но не к изменению показателей клинической и лабораторной активности.

Таким образом, TBS является перспективным и в то же время доступным методом оценки активности локального воспаления при АС. С другой стороны, взаимосвязь TBS с системными маркерами активности и клиническими индексами маловероятна.

TBS и прогрессирование ревматических заболеваний

При исследовании структурного прогрессирования в ревматологии прежде всего подразумевается АС. При АС воспаление развивается преимущественно в телах поясничных и нижнегрудных позвонков. Для оценки структурного прогрессирования при АС разработано множество индексов, но наиболее чувствительным является mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score), отражающий степень изменения шейных и грудных позвонков на боковой спондилограмме. Помимо mSASSS, в ревматологии широко используется стадия сакроилиита (СИ) по Kellgren, оцениваемая по рентгенограмме крестцово-подвздошных суставов. Стадия СИ не подвергается обратному развитию и также служит маркером структурного прогрессирования АС.

Кардинальным признаком прогрессии АС является образование синдесмофитов. При воспалении в телах позвонков усиливается резорбция трабекул и возникает состояние нестабильности позвоночника. В целях ее компенсации активируется остеогенез, что приводит к образованию синдесмофитов, увеличивающих площадь соприкосновения позвонков и обуславливающих феномен анкилоза. Для АС характерно прежде всего обывательные передние продольные связки и синдесмофитоз передних краев позвонков, поэтому измерение BMD в поясничном отделе позвоночника в прямой проекции дает «завышенные» результаты, что затрудняет диагностику ОП у таких пациентов. При этом во многих исследованиях наблюдается прямая корреляция BMD в поясничной области в прямой проекции со степенью структурного прогрессирования АС [33, 37, 38, 42, 45]. В отличие от BMD, на измерение TBS синдесмофитоз не оказывает значимого влияния, что подтверждено несколькими исследованиями. Таким образом, TBS является удобным, доступным и надежным инструментом для оценки состояния тел поясничных позвонков в развернутой и поздней стадиях АС [12, 45, 57].

Неоднозначная картина складывается в отношении взаимосвязи TBS и длительности заболевания. В некоторых исследованиях выявляется отрицательная корреляция между данными параметрами при РА [31] и АС [34], хотя в большинстве работ подобная корреляция отсутствует [33, 39, 41]. Неоднозначный результат продемонстрирован в одном из исследований К.У. Kang et al.: взаимосвязь TBS и стажа заболевания была обнаружена, но в то же время показано, что длительность АС не является независимым фактором [38].

Согласно всем исследованиям, рассматривавшим влияние структурных нарушений при АС на TBS, структурное прогрессирование АС ассоциировано со снижением TBS независимо от степени прогрессирования заболевания [33, 40]. По данным поперечных исследований [33, 38, 42, 45], наличие синдесмофитов или увеличение их числа, увеличение рентгенологической стадии сакроилиита и mSASSS ассоциированы со снижением TBS. В единственном проспективном исследовании, посвященном прогрессированию АС, при наблюдении пациентов с АС на протяжении 4 лет показана взаимосвязь mSASSS и числа синдесмофитов с TBS во всех точках наблюдения [37].

В настоящий момент наибольшей предсказательной ценностью в отношении образования синдесмофитов при АС обладает МРТ. В нескольких исследованиях показано, что жировая метаплазия (в отличие от отека костного мозга), определяемая в телах позвонков методами МРТ, ассоциирована с возникновением костных новообразо-

ваний в динамике наблюдения у пациентов с АС [58–61]. Наиболее интересные результаты в плане предсказательной способности TBS в отношении патологической остеопролиферации получены в исследовании K.Y. Kang et al. [46]. Они продемонстрировали, что не только низкие значения TBS ассоциированы с образованием синдесмофитов в течение 2 лет при АС, но и TBS в этом отношении независим от показателей жировой метаплазии по МРТ. Более того, количество костных новообразований обратно коррелирует с исходными значениями TBS. Параметры клинической и лабораторной активности, BMD и проводимое лечение не влияли на вероятность появления синдесмофитов.

Таким образом, TBS представляет собой удобный и, предположительно, надежный инструмент для оценки выраженности структурных изменений позвоночника при АС и требует более масштабных и углубленных исследований в этой области.

TBS как показатель ответа на лечение

Также одним из возможных приложений TBS является мониторинг терапии, влияющей на обмен костной ткани. К настоящему моменту проведено множество исследований, посвященных влиянию антирезорбтивной или анаболической антиостеопоротической терапии на TBS при различных заболеваниях и состояниях: гиперпаратиреоз, постменопаузальный ОП, трансплантированная почка, сахарный диабет и т.д. Основные выводы по мониторингу антиостеопоротической терапии с помощью TBS сформулированы в официальной позиции ISCD от 2019 г. [24]: TBS не рекомендуется использовать для оценки динамики антирезорбтивной терапии (бисфосфонаты или деносумаб), но TBS является потенциальным инструментом мониторинга анаболической терапии (терипаратид [62] или абалопаратид).

При системных воспалительных заболеваниях, в частности при РА и АС, провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) ответственны как за локальную деградацию костной ткани с формированием кист и эрозий, так и за системную остеорезорбцию, приводящую к генерализованному остеопорозу [48]. Так как терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) является наиболее эффективным методом подавления данных провоспалительных цитокинов, есть основания полагать, что ГИБП опосредованно влияют на костный метаболизм, в частности на свойства трабекулярной кости [47]. Несмотря на данные предпосылки, проведено немного исследований, посвященных влиянию ГИБП на параметры костной микроархитектоники при ревматических заболеваниях, и данные их противоречивы.

Так, в исследовании T. Shimizu et al. цертолизумаб в сочетании с метотрексатом уменьшал объем эрозий пястно-фаланговых суставов и общий объем данных суставов по QCT через 3 мес у больных РА [48]. При этом данные изменения не были связаны с DAS-28. В группе монотерапии метотрексатом объем как эрозий, так и самих пястно-фаланговых суставов увеличивался за 3 мес. При этом различий в параметрах микроархитектоники лучевых и пястных костей за 3 мес отмечено не было в обеих группах [48]. Следует отметить, что в данном ис-

следовании не учитывалось получение пациентами антиостеопоротической терапии.

Согласно Z. Killinger et al., анти-ФНО- α -терапия у женщин с РА в течение года приводит к достоверному увеличению TBS, в отличие от монотерапии метотрексатом, но не влияет на BMD [47]. Интересно, что при разбиении группы женщин, получающих ГИБП, на пре- и постменопаузальных, увеличение TBS наблюдалось только у женщин до менопаузы. Следует отметить, что в исследование не были включены пациентки с РА, получающие сопутствующую антиостеопоротическую терапию.

По данным É. Toussiro et al., при лечении анти-ФНО- α в сочетании с базисной терапией пациентов с РА и АС TBS за 2 года наблюдения остался на прежнем уровне у пациентов с АС и достоверно уменьшился у пациентов с РА [49]. Возможная антиостеопоротическая терапия не была учтена в данной работе.

Таким образом, на настоящий момент накоплено недостаточно данных о влиянии противовоспалительной и антиостеопоротической терапии на TBS при ревматических заболеваниях, что требует проведения большего количества исследований.

Заключение

Обобщая вышесказанное: трабекулярный костный индекс представляет собой перспективный инструмент для прогнозирования остеопоротических переломов, оценки и прогноза структурного прогрессирования у больных анкилозирующим спондилитом, а также независимый фактор риска компрессионных переломов позвонков при ревматических заболеваниях. В то же время трабекулярный костный индекс перспективен для оценки активности локального воспаления в поясничных позвонках, но вряд ли может надежно отражать системную воспалительную активность в сравнении как с лабораторными показателями, так и с клиническими индексами. Данных о влиянии базисной противовоспалительной и генно-инженерной биологической терапии на трабекулярный костный индекс при ревматических заболеваниях на настоящий момент недостаточно, так что необходимы дальнейшие масштабные исследования в этой области.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. К.И. Колпаков — сбор и анализ информации, написание статьи; Ю.Б. Убшаева — рецензирование статьи, внесение правок; М.А. Королев — рецензирование статьи, внесение правок, одобрение направления на публикацию. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Лесняк О.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и

профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии.* — 2017. — Т. 63. — № 6. — С. 392–426. [Mel'nicchenko GA, Bela-

- ya ZhE, Rozhinskaya LYa, et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):392–426. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636392-426>
2. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A Brief History of FRAX. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):118–128. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0510-0>
 3. Миронов С.П., Родионова С.С., Торгашин А.Н. Проект рекомендаций. Фармакотерапия для профилактики повторных переломов у больных остеопорозом после хирургического лечения патологического перелома проксимального отдела бедренной кости // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Пурогова*. — 2017. — Т. 24. — № 1. — С. 47–57. [Mironov SP, Rodionova SS, Torgashin AN. Draft Recommendations. Pharmacotherapy for the Prevention of Repeated Fractures in Patients with Osteoporosis after Surgical Treatment of Pathologic Proximal Femur Fracture. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2017;24(1):47–57. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/vto201724147-57>
 4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the Assessment of Fracture Probability in Men and Women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):385–397. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0543-5>
 5. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. FRAX Update. *J Clin Densitom*. 2017;20(3):360–367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.022>
 6. Compston J. FRAX—Where Are We Now? *Maturitas*. 2015;82(3):284–287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.024>
 7. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, et al. A Systematic Review of Intervention Thresholds Based on FRAX: A Report Prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*. 2016;11(1):25–125. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0278-z>
 8. Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, et al. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res*. 2018;33(11):1923–1930. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3538>
 9. Грачева Т.В., Лесняк О.М. Трабекулярный костный индекс при сахарном диабете // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — Т. 19. — № 2. — С. 42. [Gracheva TV, Lesnyak OM. Trabekulyarnyi kostnyi indeks pri sakharnom diabete. *Osteoporos i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):42. (In Russ.)]
 10. Broy SB, Tanner SB. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Rheumatoid Arthritis From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX. *J Clin Densitom*. 2011;14(3):184–189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.05.012>
 11. Jain RK, Vokes T. Dual-energy X-ray Absorptiometry. *J Clin Densitom*. 2017;20(3):291–303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.014>
 12. Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, et al. TBS Result Is Not Affected by Lumbar Spine Osteoarthritis. *Osteoporos Int*. 2014;25(6):1759–1764. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2685-6>
 13. Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, et al. TBS Reflects Trabecular Microarchitecture in Premenopausal Women and Men with Idiopathic Osteoporosis and Low-Traumatic Fractures. *Bone*. 2015;79:259–266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.007>
 14. Robert JW, Roberts CC, Bencardino JT, et al. ACR Appropriateness Criteria of Osteoporosis and Bone Mineral Density. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5S):189–202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.02.018>
 15. Bonani M, Frey D, Graf N, Wuthrich RP. Effect of Denosumab on Trabecular Bone Score in De Novo Kidney Transplant Recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(10):1773–1780. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy411>
 16. Saag KG, Agnusdei D, Hans D, et al. Trabecular Bone Score in Patients with Chronic Glucocorticoid Therapy-Induced Osteoporosis Treated with Alendronate or Teriparatide. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2122–2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071408>
 17. Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, et al. Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *J Clin Densitom*. 2017;20(3):334–345. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.019>
 18. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of Fracture Risk in Postmenopausal White Women with Peripheral Bone Densitometry: Evidence From the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res*. 2002;17(12):2222–2230. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.12.2222>
 19. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, et al. The Population Burden of Fractures Originates in Women with Osteopenia, Not Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(9):1404–1409. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0135-9>
 20. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, et al. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: The 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*. 2015;18(3):309–330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2015.06.008>
 21. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P. Vertebral Deformities in Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Population-Based Controls. *Arch Intern Med*. 2004;164(4):420–425. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.4.420>
 22. Bultink IEM, Lems WF. Lupus and fractures. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(4):426–432. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000290>
 23. Siris ES, Chen Y, Abbott TA, et al. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1108–1112. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.10.1108>
 24. Krohn K, Schwartz EN, Chung Y, Lewiecki EM. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Monitoring with Trabecular Bone Score: 2019 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2019;22(4):501–505. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.006>
 25. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940–948. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>
 26. Martineau P, Leslie WD. Trabecular Bone Score (TBS): Method and Applications. *Bone*. 2017;104:66–72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.035>
 27. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Качество трабекулярной костной ткани у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2012. — № 2. — С. 86–88. [Povoroznyuk VV, Dzerovich NI. Kachestvo trabekulyarnoi kostnoi tkani u zhenshchin v zavisimosti ot dlitel'nosti postmenopauzal'nogo perioda. *Pain. Joints. Spine*. 2012;(2):86–88. (In Russ.)]
 28. Поворознюк В.В., Дель Рио Л., Ди Грегорио С., и др. Отличается ли показатель качества трабекулярной костной ткани у практически здоровых мужчин и женщин европеоидной расы? Создание нормативной базы данных показателя качества трабекулярной костной ткани (TBS) для мужчин // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2014. — № 3. — С. 20–23. [Povoroznyuk VV, Del Rio L, Di Gregorio S, et al. Is TBS different in healthy european caucasian men and women? Creation of normative spine TBS data for men. *Pain. Joints. Spine*. 2014;(3):20–23. (In Russ.)]
 29. Поворознюк В.В., Мусиенко А.С., Дзерович Н.И. Минеральная плотность и качество костной ткани, 10-летний риск остеопоротических переломов у украинских мужчин различного возраста // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2013. — № 3. — С. 52–55. [Povoroznyuk VV, Musienko AS, Dzerovich NI. Mineral'naya plotnost' i kachestvo kostnoi tkani, 10-letnii risk osteoporeticheskikh perelomov u ukrainiskikh muzhchin razlichnogo vozrasta. *Pain. Joints. Spine*. 2013;(3):52–55. (In Russ.)]

30. Баранова И.А., Ершова О.Б., Анаев Э.Х., и др. Анализ оказания консультативной медицинской помощи пациентам с глюкокортикоидным остеопорозом или риском его развития по данным анкетирования пациентов (исследование ГЛЮКОСТ) // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 87. — № 5. — С. 58–64. [Baranova IA, Ershova OB, Anaev EK, et al. Analysis of the state-of-the-art of consulting medical care to patients with glucocorticoid-induced osteoporosis or its risk according to the data of a questionnaire survey (GLUCOST study). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2015;87(5):58–64. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587558-64>
31. Choi YJ, Chung Y, Suh C, et al. Trabecular Bone Score as a Supplementary Tool for the Discrimination of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8861. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008661>
32. Jung J, Han SH, Hong YS, et al. Inflammation on Spinal Magnetic Resonance Imaging Is Associated with Poor Bone Quality in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2019;29(5):829–835. doi: <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1510877>
33. Kang KY, Goo HY, Park S, Hong YS. Trabecular Bone Score as an Assessment Tool to Identify the Risk of Osteoporosis in Axial Spondyloarthritis: A Case-Control Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(3):462–469. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex377>
34. Boussoulim K, Amouzougan A, Pallot-Prades B, et al. Evaluation of Bone Quality with Trabecular Bone Score in Active Spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):727–731. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.02.006>
35. Lai E, Huang W, Chen H, et al. Degraded Microarchitecture by Low Trabecular Bone Score Is Associated with Prevalent Vertebral Fractures in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Osteoporos*. 2020;15(1):54. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00726-3>
36. Breban S, Briot K, Kolta S, et al. Identification of Rheumatoid Arthritis Patients with Vertebral Fractures Using Bone Mineral Density and Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*. 2012;15(3):260–266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.01.007>
37. Kang KY, Ju JH, Park S, Hong YS. Longitudinal Association Between Trabecular Bone Loss and Disease Activity in Axial Spondyloarthritis: A 4-year Prospective Study. *J Rheumatol*. 2020;47(9):1330–1337. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.190749>
38. Kang KY, Chung MK, Kim HN, et al. Severity of Sacroiliitis and Erythrocyte Sedimentation Rate Are Associated with a Low Trabecular Bone Score in Young Male Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2018;45(3):349–356. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.170079>
39. Koumakis E, Avouac J, Winzenrieth R, et al. Trabecular Bone Score in Female Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Rheumatoid Arthritis and Influence of Glucocorticoid Exposure. *J Rheumatol*. 2015;42(2):228–235. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.140752>
40. Caparbo VF, Furlam P, Saad CGS, et al. Assessing Bone Impairment in Ankylosing Spondylitis (AS) Using the Trabecular Bone Score (TBS) and High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT). *Bone*. 2019;122:8–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.024>
41. Kim D, Cho S, Kim JY, et al. Association Between Trabecular Bone Score and Risk Factors for Fractures in Korean Female Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):540–545. doi: <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1101212>
42. Kim J, Chung MK, Lee J, et al. Low Bone Mineral Density of Vertebral Lateral Projections Can Predict Spinal Radiographic Damage in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3567–3574. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04743-7>
43. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) Serum Levels in Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis Patients: Correlation with the Trabecular Bone Score (TBS). *Clin Rheumatol*. 2018;37(11):3057–3062. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4322-9>
44. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, et al. Correlation Between Bone Quality and Microvascular Damage in Systemic Sclerosis Patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(9):1548–1554. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key130>
45. Wildberger L, Boyadzhieva V, Hans D, et al. Impact of Lumbar Syndesmophyte on Bone Health as Assessed by Bone Density (BMD) and Bone Texture (TBS) in Men with Axial Spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):463–466. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.05.015>
46. Kang KY, Jung J, Lee SK, et al. Trabecular Bone Score Value Is Associated with New Bone Formation Independently of Fat Metaplasia on Spinal Magnetic Resonance Imaging in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2020;49(4):292–300. doi: <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1704053>
47. Killinger Z, Gajdarova L, Kuzma M, et al. Biologic Treatment in Comparison to Methotrexate Has Positive Effect on Trabecular Bone Score in Rheumatoid Arthritis Patients: 1-year Follow-Up. *Acta Clin Belg*. 2019;74(2):121–125. doi: <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1512189>
48. Shimizu T, Choi HJ, Heilmeyer U, et al. Assessment of 3-month Changes in Bone Microstructure under anti-TNF α Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Using High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT). *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):222. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1430-x>
49. Toussiroit É, Mourot L, Dehecq B, et al. Paradoxical Elevation of Serum TRACP5b Levels Despite Increase in Lumbar Spine Bone Mineral Density During anti-TNF α Therapy in Patients with Inflammatory Rheumatic Disease: A 2-year Prospective Assessment of Bone Mass, Bone Metabolism, and the Trabecular Bone Score. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(3):189–193. doi: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.17006>
50. Che H, Breuil V, Cortet B, et al. Vertebral Fractures Cascade: Potential Causes and Risk Factors. *Osteoporos Int*. 2019;30(3):555–563. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4793-1>
51. Mundy GR. Osteoporosis and Inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65(12):147–151. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00353.x>
52. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, Cooper MS. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev*. 2018;39(5):519–548. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00097>
53. Hoff M, Bøyesen P, Haugeberg G, et al. High Disease Activity Is a Predictor of Cortical Hand Bone Loss in Post-Menopausal Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A 5-year Multicentre Longitudinal Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1676–1682. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq125>
54. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1095–1110. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40137>
55. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondyloarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S47–S58. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20575>
56. Chen C, Chen H, Liao H, et al. The Clinical Usefulness of ESR, CRP, and Disease Duration in Ankylosing Spondylitis: The Product of These Acute-Phase Reactants and Dis-

- ease Duration Is Associated with Patient's Poor Physical Mobility. *Rheumatol Int.* 2015;35(7):1263–1267. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3214-4>
57. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, et al. Generation and Validation of a Normative, Age-Specific Reference Curve for Lumbar Spine Trabecular Bone Score (TBS) in French Women. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2837–2846. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2384-8>
 58. Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, Lambert RG. Suppression of Inflammation and Effects on New Bone Formation in Ankylosing Spondylitis: Evidence for a Window of Opportunity in Disease Modification. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):23–28. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200859>
 59. Heijde D, Machado P, Braun J, et al. MRI Inflammation at the Vertebral Unit Only Marginally Predicts New Syndesmophyte Formation: A Multilevel Analysis in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):369–373. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200208>
 60. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, et al. Inflammatory Lesions of the Spine on Magnetic Resonance Imaging Predict the Development of New Syndesmophytes in Ankylosing Spondylitis: Evidence of a Relationship Between Inflammation and New Bone Formation. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):93–102. doi: <https://doi.org/10.1002/art.24132>
 61. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, et al. Which Spinal Lesions Are Associated with New Bone Formation in Patients with Ankylosing Spondylitis Treated with anti-TNF Agents? A Long-Term Observational Study Using MRI and Conventional Radiography. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1819–1825. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203425>
 62. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Возможности применения терипаратида для лечения тяжелого остеопороза вследствие сахарного диабета на примере клинического случая. — *Сахарный Диабет — Пандемия XXI (сборник тезисов)*. — М.: УП ПРИНТ; 2018. — С. 454. [Grebennikova TA, Belaya ZhE, Mel'nichenko GA. Vozmozhnosti primeniya teriparatida dlya lecheniya tyazhelogo osteoporozha vsledstvie sakharnogo diabeta na primere klinicheskogo sluchaya. In: *Diabetes mellitus — XXIth century pandemic (Conference Proceedings)*. Moscow: UP PRINT; 2018. P. 454. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колпаков Константин Игоревич [Konstantin I. Kolpakov]; адрес: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 10 [address: 10, Lavrentjev avenue, 630090, Novosibirsk, Russia]; e-mail: elmad95@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6834-2651>

Убшаева Юлия Борисовна, к.м.н. [Yuliya B. Ubshaeva, MD, PhD]; e-mail: leobina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6330-1044>

Королев Максим Александрович, к.м.н, доцент [Maxim A. Korolev, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: kormax@bk.ru, SPIN-код: 5494-7355, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

В.Г. Акимкин¹, С.Н. Кузин¹, Т.А. Семенов²,
 А.А. Плоскирева¹, Д.В. Дубоделов¹, Е.В. Тиванова¹,
 Н.Ю. Пшеничная¹, А.В. Каленская¹, С.Б. Яцышина¹,
 О.Ю. Шипулина¹, Е.Н. Родионова¹, Н.С. Петрова¹, И.В. Соловьева¹,
 О.А. Квасова¹, М.А. Вершинина¹, М.В. Мамошина¹, В.В. Клущкина¹,
 Е.Н. Кудрявцева¹, Н.С. Чурилова¹, Я.В. Панасюк¹, Н.В. Власенко¹,
 А.А. Остроушко¹, Е.С. Балмасов¹, А.В. Мосунов¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

² Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г.

Обоснование. Эпидемия COVID-19 в Российской Федерации, начавшись в марте 2020 г., нанесла серьезнейший ущерб здоровью населения и привела к тяжелым экономическим потерям. К 28 декабря 2020 г. в стране зарегистрировано 3 078 035 случая COVID-19 и 55 265 летальных исходов. В эпидемический процесс COVID-19 вовлечено население всех субъектов Российской Федерации. Тяжелая эпидемиологическая ситуация в стране обусловила необходимость проведения анализа с выявлением факторов, определяющих высокую интенсивность эпидемического процесса, а также групп населения с наиболее высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. **Цель исследования** — изучить закономерности распространения SARS-CoV-2 и эпидемиологические особенности начального этапа пандемии COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. **Методы.** Проведен эпидемиологический анализ ситуации по COVID-19 в Российской Федерации с определением динамики заболеваемости, гендерной пропорции и возрастной структуры заболевших, удельного веса госпитализированных пациентов, соотношения различных форм инфекции, социального и профессионального статуса заболевших. Для статистической обработки использованы стандартные методы описательной статистики Microsoft Excel и STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). Средние значения оценивали с учетом 95% доверительного интервала [95% ДИ] (по точному методу Клоппера–Пирсона). **Результаты.** За время наблюдения (2020 г.) выделено несколько периодов в динамике выявления новых случаев COVID-19: период завоза SARS-CoV-2 и роста заболеваемости, период эпидемического затишья, период осеннего подъема, период устойчиво высокого уровня заболеваемости COVID-19. Установлено, что лица старше 70 лет являются группой с наиболее высоким риском заражения и более тяжелым течением COVID-19. Показано наличие целевых контингентов среди социальных и профессиональных групп населения, к числу которых следует отнести медицинских работников, пенсионеров, работников образовательных учреждений, правоохранительных органов, транспорта, которые требуют особого внимания и медико-социальной поддержки. **Заключение.** Проведенный анализ показал, что масштабное распространение COVID-19 требует проведения углубленных эпидемиологических исследований и разработки дополнительных противоэпидемических мероприятий с учетом динамики заболеваемости этой социально значимой инфекцией.

Ключевые слова: Российская Федерация, COVID-19, заболеваемость, эпидемиологические закономерности, гендерно-возрастная пропорция
Для цитирования: Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В., Пшеничная Н.Ю., Каленская А.В., Яцышина С.Б., Шипулина О.Ю., Родионова Е.Н., Петрова Н.С., Соловьева И.В., Квасова О.А., Вершинина М.А., Мамошина М.В., Клущкина В.В., Кудрявцева Е.Н., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В., Власенко Н.В., Остроушко А.А., Балмасов Е.С., Мосунов А.В. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. *Вестник РАМН.* 2021;76(4):412–422. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1505>

Обоснование

Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом, которому Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) дал название SARS-CoV-2, через год после начала и относительного затишья в летний период 2020 г. снова активизировалась осенью, причем во многих странах новая волна подъема заболеваемости оказалась более значительной, чем в начале эпидемии.

К концу декабря 2020 г. в мире зарегистрировано более 80 млн случаев COVID-19 и более 1,8 млн летальных исходов от этой инфекции. Пятерку стран с наибольшим числом случаев COVID-19 составили США, Индия, Бразилия, Россия и Франция. За прошедшее с начала пандемии время в большинстве стран мира проведены интенсивные исследования по всему спектру проблем, связанных с коронавирусной инфекцией. В результате определены основные закономерности распространения SARS-CoV-2, изучены эпидемиологические и клиниче-

ские особенности инфекции, проведены многочисленные испытания препаратов с оценкой противовирусной активности на основании гипотез о патогенезе вируса, созданы диагностические тест-системы для детекции серологических маркеров COVID-19 и РНК SARS-CoV-2 [1–7]. Вместе с тем инфекция является фармацевтически неконтролируемой, и массовая вакцинопрофилактика COVID-19 не достигла необходимых масштабов.

В соответствии с актуальными методическими рекомендациями предлагается проведение неспецифической профилактики, представляющей собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции и проводимые в отношении источника инфекции, путей передачи возбудителя, а также потенциально восприимчивого контингента с помощью рекомбинантного ИФН-α или умифеновира. Кроме того, в 2020 г. в Российской Федерации зарегистрированы две вакцины для взрослых лиц от 18 до 60 лет, индуцирующие формирование гуморального и клеточного иммунитета

в отношении SARS-CoV-2: комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак») и вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»). В настоящее время наиболее эффективным способом снижения интенсивности эпидемического процесса COVID-19 является принятие на государственном уровне 14-дневного карантина или обсервации людей с положительными результатами исследований на наличие РНК SARS-CoV-2, социального дистанцирования и других ограничительных мер, которые широко применяются правительствами различных стран [8–13].

Как и во всем мире, в России осенью 2020 г. зарегистрирован значительный рост числа новых случаев коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Интенсификация эпидемического процесса COVID-19 связана с несколькими факторами, к числу которых относятся традиционный сезонный подъем заболеваемости, характерный для всех респираторных инфекций, закончившийся активный курортный сезон с выездом за рубеж, начало учебного года в школах и вузах, отмена мероприятий по социальному дистанцированию, частичное открытие объектов социально-культурной сферы, что привело к увеличению контактов между людьми, и др. Осенне-зимний подъем заболеваемости COVID-19 отличается более высокой интенсивностью по сравнению с весенним периодом, что требует оценки эпидемиологической ситуации по стране за весь период пандемии COVID-19 с определением основных факто-

ров, обуславливающих активизацию эпидемического процесса.

Цель исследования — изучить закономерности распространения SARS-CoV-2 и эпидемиологические особенности начального этапа пандемии COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г.

Методы

Исследование выполнено в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 с 6 марта по 28 декабря 2020 г. в Российской Федерации. Информация о пациентах (возраст, пол, форма заболевания) извлечена из базы данных, сформированной на основе материалов формы статистического учета № 058/у «Экстренное извещение об инфекционном, паразитарном и другом заболевании, профессиональном отравлении, неблагоприятной реакции, связанной с иммунизацией, воздействии живых механических сил». С использованием указанных материалов изучены основные проявления эпидемического процесса COVID-19, включавшие следующие характеристики: динамика заболеваемости, гендерная пропорция и возрастная структура заболевших, удельный вес госпитализированных пациентов, соотношение различных форм инфекции, социальный и профессиональный статус заболевших.

413

V.G. Akimkin¹, S.N. Kuzin¹, T.A. Semenenko², A.A. Ploskireva¹, D.V. Dubodelov¹, E.V. Tivanova¹, N.Yu. Pshenichnaya¹, A.V. Kalenskaya¹, S.B. Yacyshina¹, O.Yu. Shipulina¹, E.N. Rodionova¹, N.S. Petrova¹, I.V. Solov'eva¹, O.A. Kvasova¹, M.A. Vershinina¹, M.V. Mamoshina¹, V.V. Klushkina¹, E.N. Kudryavceva¹, N.S. Churilova¹, Ya.V. Panasyuk¹, N.V. Vlasenko¹, A.A. Ostroushko¹, E.S. Balmasov¹, A.V. Mosunov¹

¹ Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

² National Research Centre for Epidemiology and Microbiology Named After the Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

Characteristics of the COVID-19 Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2020

Background. The COVID-19 epidemic in the Russian Federation, which began in March 2020, caused serious damage to health of the population and led to severe economic losses. By December 28, 2020, 3 078 035 cases of COVID-19 and 55 265 lethal outcomes were registered in the country. The population of all territorial subjects of the country is involved in the epidemic process of COVID-19. The severe epidemiological situation made it necessary to conduct an analysis to identify the factors that determine the high intensity of the epidemic process, as well as the population groups with the highest risk of SARS-CoV-2 infection. **Aims** — to study the patterns of SARS-CoV-2 spread and the epidemiological features of the initial stage of the COVID-19 pandemic in the Russian Federation in 2020. **Methods.** An epidemiological analysis of the COVID-19 situation in the Russian Federation was carried out to determine the dynamics of morbidity, the gender proportion and age structure of patients, the proportion of hospitalized patients, the ratio of various forms of infection, the social and professional status of patients. Standard methods of descriptive statistics Microsoft Excel and STATISTICA 12.0 (StatSoft, USA) were used for statistical processing. The mean values were estimated with a 95% confidence interval [95% CI] (the exact Klopfer — Pearson method). **Results.** During the observation time (2020), several periods were identified in the dynamics of the new COVID-19 cases detection: the period of importation of SARS-CoV-2 and the increase in morbidity, the period of epidemic decline, the period of autumn growth, the period of sustained high incidence of COVID-19. It was found that people over 70 years of age are the group with the highest risk of infection and a more severe course of COVID-19. The presence of target contingents among social and professional groups of the population, which should include medical workers, retired person, employees of educational institutions, law enforcement agencies, transport, who require special attention and medical and social support, was shown. **Conclusions.** The analysis showed that the large-scale spread of COVID-19 requires in-depth epidemiological studies and the development of additional disease control measures, taking into account the dynamics of the incidence of this socially significant infection.

Keywords: the Russian Federation, COVID-19, morbidity, epidemiological patterns, gender-age proportion

For citation: Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, Ploskireva AA, Dubodelov DV, Tivanova EV, Pshenichnaya NYu, Kalenskaya AV, Yacyshina SB, Shipulina OYu, Rodionova EN, Petrova NS, Solov'eva IV, Kvasova OA, Vershinina MA, Mamoshina MV, Klushkina VV, Kudryavceva EN, Churilova NS, Panasyuk YaV, Vlasenko NV, Ostroushko AA, Balmasov ES, Mosunov AV. Characteristics of the COVID-19 Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2020. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(4):412–422. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1505>

Материалы для проведения анализа возрастно-половой структуры населения на 1 января 2020 г. получены с использованием «Витрины статистических данных» Федеральной службы государственной статистики. В исследование были включены пациенты с COVID-19, распределенные на следующие группы: 0–18 лет ($n = 54\,937$; мужчины/женщины — 28 289/26 639), 19–29 лет ($n = 66\,890$; мужчины/женщины — 32 457/34 433), 30–49 лет ($n = 208\,733$; мужчины/женщины — 92 906/115 827), 50–69 лет ($n = 213\,008$; мужчины/женщины — 85 769/127 239), 70–79 лет ($n = 44\,503$; мужчины/женщины — 17 099/27 404), 80 лет и старше ($n = 29\,029$; мужчины/женщины — 9380/19 649).

Удельный вес госпитализированных и негоспитализированных пациентов с COVID-19 в отдельные периоды пандемии и в различных возрастных группах определяли на когорте пациентов ($n = 617\,100$; мужчины/женщины — 265 909/351 191).

Для статистической обработки использованы стандартные методы описательной статистики Microsoft Excel и STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). Средние значения оценивали с учетом 95% доверительного интервала [95% ДИ] (по методу Клоппера–Пирсона (точный метод)).

Результаты

В России на 28 декабря 2020 г. за весь период пандемии COVID-19 установлено 3 078 035 случаев заболевания, 2 471 309 человек выздоровели и зарегистрировано 55 265 летальных исходов. Динамика заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации за период с 6 марта по 28 декабря 2020 г. представлена на рис. 1.

По характеру кривой заболеваемости COVID-19 можно выделить несколько значимых периодов. В первый период длительностью 19 дней (6–24 марта 2020 г.) случаи новой коронавирусной инфекции регистрировали, как правило, среди прибывших из-за рубежа и у контактных с ними лиц. В этот отрезок времени SARS-CoV-2 еще не инфицировал основную популяцию, и общее количество заболевших COVID-19 в Российской Федерации составляло всего 482 человека. Период подъема заболеваемости был значительно более продолжительным

(52 дня) и характеризовался умеренным ростом с темпом +4,5% в день. За этот период число ежедневно выявляемых случаев COVID-19 в России выросло со 163 (25 марта 2020 г.) до 10 598 (15 мая 2020 г.). Максимальное число заболевших зафиксировано 7 мая 2020 г. — 11 231 человек. В период с 16 мая по 24 сентября 2020 г. (131 день), который можно охарактеризовать как период относительного затишья, интенсивность эпидемического процесса существенно снизилась, что отразилось на численности ежедневно регистрируемых пациентов. Минимальное количество больных COVID-19 в этот период в Российской Федерации выявлено 25 и 26 августа 2020 г. и составило 4696 и 4676 соответственно. В дальнейшем отмечено незначительное нарастание числа ежедневно выявляемых случаев COVID-19, которое не давало оснований для суждений об осложнении эпидемиологической ситуации в стране. Ухудшение, связанное с осенне-зимним подъемом заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации, началось с 25 сентября 2020 г. и продолжалось до 23 ноября 2020 г. (60 дней), когда число ежедневно выявляемых пациентов с коронавирусной инфекцией резко выросло, достигнув максимума в 24 581 заболевший 21 ноября 2020 г.

В соответствии с динамикой нарастания числа новых случаев COVID-19 в Российской Федерации в период осенне-зимнего подъема можно выделить два временных отрезка: 25 сентября — 23 октября и 24 октября — 23 ноября 2020 г. Первый из них, длившийся 30 дней, характеризовался умеренным ростом ($t = +3,0\%$ в день). Число ежедневно выявляемых случаев COVID-19 выросло с 7212 (25 сентября 2020 г.) до 17 340 (23 октября 2020 г.). Во второй период осенне-зимнего подъема (31 день) интенсивность нарастания числа новых случаев заболевания несколько снизилась ($t = +1,3\%$), но с учетом высокой базы ее следует признать весьма существенной. На этом этапе максимальное число ежедневно регистрируемых случаев COVID-19 достигло 24 822 (21 ноября 2020 г.).

В следующий период пандемии (24 ноября — 28 декабря 2020 г.), который можно определить как период устойчиво высокого уровня заболеваемости (плато), число ежедневно выявляемых пациентов оставалось стабильным ($t = +0,3\%$ в день).

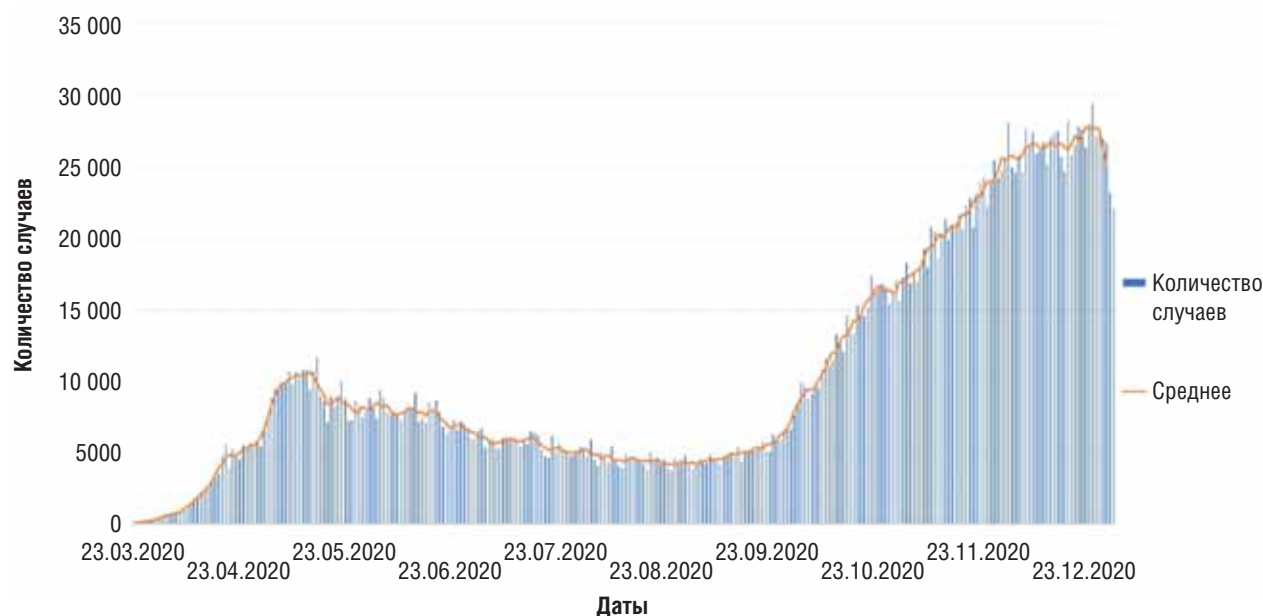


Рис. 1. Динамика регистрации новых случаев (абс.) среди населения Российской Федерации

Важно отметить закономерность, характеризующую эпидемиологическую ситуацию в Российской Федерации по COVID-19 за период наблюдения. На начальном этапе эпидемии наиболее интенсивное распространение SARS-CoV-2 было зарегистрировано в агломерации Москвы и Московской области (Московский регион): пациенты этих субъектов до 15 мая 2020 г. (периоды «завоза» возбудителя и роста заболеваемости) составили 61,25% (95% ДИ 61,06–61,44) от общего числа больных COVID-19. В последующем эта пропорция существенно изменилась, и в период с 16 мая по 24 сентября 2020 г. удельный вес пациентов с COVID-19, зарегистрированных в Московском регионе, составил 22,14% (95% ДИ 22,05–22,23), тогда как доля пациентов других регионов России стала преобладающей — 77,86% (95% ДИ 77,77–77,95). Период подъема (25 сентября — 23 ноября 2020 г.) также характеризовался превалированием пациентов с COVID-19 из разных регионов Российской Федерации, чей удельный вес составил 70,61% (95% ДИ 70,48–70,72), тогда как доля пациентов Московского региона составила 29,43% (95% ДИ 29,32–29,59).

Общая гендерная пропорция заболевших COVID-19 в Российской Федерации за весь период наблюдения характеризуется превалированием женщин, чей удельный вес составил 56,5%, тогда как мужчин — 43,5%, что, по нашему мнению, обусловлено современной структурой населения России. Она же предопределила соотношения мужчины/женщины среди заболевших COVID-19 в Российской Федерации в различных возрастных группах (рис. 2).

В гендерно-возрастной структуре заболевших COVID-19 отчетливо выражено преобладание пациентов в возрасте 30–49 и 50–69 лет. Так, в когорте мужчин с COVID-19 доля лиц этих возрастных групп составляла соответственно 34,53% (95% ДИ 34,41–34,65) и 30,37% (95% ДИ 30,25–30,48), в когорте женщин с COVID-19 — 32,85% (95% ДИ 32,75–32,96) и 35,10% (95% ДИ 35,01–35,20). Остальные возрастные группы пациентов с COVID-19 имели значительно меньший удельный вес. Доля детей до 18 лет в когортах мальчиков и девочек с COVID-19 составляла 13,55% (95% ДИ 13,46–13,64) и 8,84% (95% ДИ 8,78–8,91) соответственно. Пациенты 70–79 и старше 80 лет имели наименьший удельный вес в возрастной структуре всей когорты заболевших. В когорте мужчин с COVID-19 доля пациентов этих возрастных групп составила соответственно 6,15% (95% ДИ 6,09–6,21) и 3,41% (95% ДИ 3,37–3,46), в когорте

женщин — 7,70% (95% ДИ 7,64–7,76) и 5,68% (95% ДИ 5,63–5,73). Следует отметить, что среди лиц, заболевших COVID-19, до 50 лет доля мужчин была несколько выше в каждой возрастной группе, тогда как среди пациентов старше 50 лет преобладали женщины.

Уровень заболеваемости COVID-19 в пересчете на 100 тыс. каждой возрастной группы был тем выше, чем старше пациенты. Закономерности, присущие когортам мужчин и женщин с COVID-19, представлены в табл. 1.

Как следует из представленных в таблице данных, среди мужчин отчетливо прослеживается увеличение уровня заболеваемости COVID-19 от младших к старшим возрастным группам. Наименьшее значение показателя зафиксировано у детей в возрастной группе до 18 лет — 423,3⁰/₀₀₀₀. Следует отметить значительный разброс в уровнях заболеваемости в группе детей в зависимости от возраста — от 270,5⁰/₀₀₀₀ (3 года) до 1268,0⁰/₀₀₀₀ (до года). Наиболее высокий уровень заболеваемости у мужчин отмечен в самой старшей возрастной группе (> 80 лет) — 1410,5⁰/₀₀₀₀. Максимальное значение показателя заболеваемости COVID-19 выявлено у мужчин в возрасте 74 лет — 1946,2⁰/₀₀₀₀.

Когорта женщин характеризовалась подобной тенденцией, но с максимальным уровнем заболеваемости COVID-19 в возрастной группе 50–69 лет — 1232,0⁰/₀₀₀₀. Заболеваемость в возрастных группах 70–79 и старше 80 лет, в отличие от мужчин, была несколько ниже и составила 1003,5 и 1016,6⁰/₀₀₀₀ соответственно. Как и среди мужчин, наиболее высокий показатель заболеваемости COVID-19 зафиксирован у женщин 74 лет — 1571,5⁰/₀₀₀₀.

Одним из основных параметров, по которым проводится оценка тяжести эпидемиологической ситуации, является определение удельного веса форм заболевания различной степени тяжести. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что в течение всего периода эпидемии COVID-19 в Российской Федерации у заразившихся людей превалировали бессимптомные и легкие формы заболевания. Суммарный удельный вес бессимптомной и легкой форм COVID-19 за периоды роста, затишья и сезонного роста составил 59,18% (95% ДИ 58,90–59,46); 56,04% (95% ДИ 55,89–56,19) и 58,46% (95% ДИ 58,18–58,74) соответственно. В табл. 2 приведены данные об удельном весе различных форм COVID-19 в различные периоды эпидемии в России, а также госпитализированных пациентов, которые отражают общую нагрузку на медицинскую инфраструктуру.

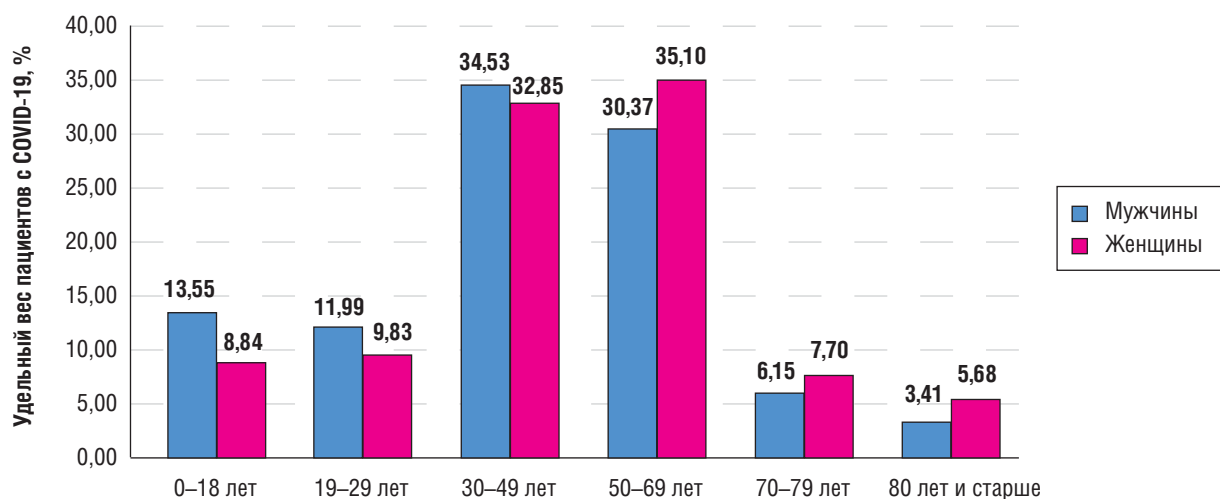


Рис. 2. Соотношение пациентов с COVID-19 различных возрастных групп в Российской Федерации в период с 6 марта по 22 октября 2020 г.

Таблица 1. Заболеваемость COVID-19 в РФ в различных возрастных группах населения (мужчины/женщины) (показатель на 100 тыс. населения возрастной группы, $\frac{0}{0000}$)

Возрастные группы, лет	Заболеваемость в возрастной группе, $\frac{0}{0000}$	Минимальный показатель (возраст)	Максимальный показатель (возраст)	Стандартное отклонение
<i>Мужчины</i>				
0–18	423,3	270,5 (3 года)	1268,0 (до года)	218,6
19–29	797,6	595,4 (19 лет)	894,8 (26 лет)	95,5
30–49	931,6	803,3 (30 лет)	1042,7 (48 лет)	66,6
50–69	1110,6	1051,1 (67 лет)	1170,1 (60 лет)	29,4
70–79	1256,0	836,7 (78 лет)	1946,2 (74 года)	365,6
> 80	1410,5	542,5 (100 лет и старше)	1847,4 (85 лет)	330,8
<i>Женщины</i>				
0–18	434,5	270,8 (3 года)	1634,0 (до года)	298,9
19–29	857,3	574,7 (19 лет)	1020,9 (26 лет)	135,8
30–49	1075,0	847,5 (30 лет)	1364,3 (48 лет)	157,3
50–69	1232,0	991,9 (67 лет)	1465,2 (50 лет)	153,8
70–79	1003,5	591,9 (78 лет)	1571,5 (74 года)	309,6
> 80	1016,6	635,5 (100 лет и старше)	1348,1 (97 лет)	184,9

416

Обращает на себя внимание уменьшение удельного веса бессимптомных форм COVID-19 в период осеннего подъема по сравнению с периодом роста и снижения уровня заболеваемости. У мужчин и женщин доля бессимптомных форм в период осеннего подъема составила 12,73% (95% ДИ 12,47–13,00) и 11,54% (95% ДИ 11,28–11,80), тогда как в период роста этот показатель составил 20,89% (95% ДИ 20,56–21,24) и 17,27% (95% ДИ 16,98–17,58) соответственно. Изменения в удельном весе бессимптомных форм COVID-19 произошли в основном за счет увеличения доли легких форм в период осеннего роста. У мужчин и женщин в период роста легкую форму диагностировали в 39,29% (95% ДИ 38,90–39,71) и 40,99% (95% ДИ 40,60–41,38) случаев, а в период осеннего роста — 45,92% (95% ДИ 45,52–46,31) и 46,73% (95% ДИ 46,33–47,14).

Со стабильно высоким удельным весом во все периоды эпидемии у мужчин (37,81%; 95% ДИ 35,51–39,10) и женщин (39,68%; 95% ДИ 37,72–41,62) регистрировали среднетяжелые формы COVID-19. Удельный вес пациентов с тяжелым течением заболевания в разные периоды эпидемии был относительно невелик, составляя у муж-

чин в период роста 4,31% (95% ДИ 4,14–4,48) и в период сезонного роста 2,73% (95% ДИ 2,60–2,86) и у женщин — 4,02% (95% ДИ 3,87–4,18) и 2,35% (95% ДИ 2,23–2,48) соответственно (см. табл. 2).

Отчетливо выражены изменения в удельном весе госпитализированных пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии. В начальный период завоза возбудителя и роста заболеваемости COVID-19 (до 15 мая 2020 г.) госпитализации подлежало большинство пациентов, у которых были выявлены маркеры инфицирования SARS-CoV-2, в связи с недостаточной изученностью новой инфекции и стратегией государства, направленной на максимально возможное сохранение здоровья людей и минимизацию числа летальных исходов. По мере изучения свойств возбудителя, его патогенеза и эпидемиологических особенностей, клинических испытаний различных групп препаратов и разработки протоколов лечения пациентов на дому долю госпитализированных больных стало возможным снизить примерно в 2,5 раза (см. табл. 2).

Наиболее существенное снижение удельного веса госпитализированных пациентов в период сезонного подъ-

Таблица 2. Удельный вес различных форм инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и госпитализированных пациентов на разных этапах эпидемии COVID-19 в Российской Федерации, %

Периоды пандемии	Форма COVID-19				Удельный вес госпитализированных пациентов
	Бессимптомная	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	
<i>Мужчины</i>					
Период роста	20,89 (20,56–21,24)	39,29 (38,90–39,71)	35,51 (35,11–35,90)	4,31 (4,14–4,48)	67,18 (66,90–67,47)
Период затишья (снижения)	19,13 (18,94–19,31)	38,00 (37,77–38,23)	39,10 (38,87–39,33)	3,77 (3,68–3,86)	38,36 (38,15–38,57)
Период сезонного роста	12,73 (12,47–13,00)	45,92 (45,52–46,31)	38,62 (38,23–39,01)	2,73 (2,60–2,86)	28,47 (28,06–28,88)
<i>Женщины</i>					
Период роста	17,27 (16,98–17,58)	40,99 (40,60–41,38)	37,72 (37,33–38,09)	4,02 (3,87–4,18)	66,2 (65,87–66,42)
Период затишья (снижения)	15,49 (15,34–15,64)	39,75 (39,55–39,75)	41,62 (41,42–41,82)	3,14 (3,07–3,22)	36,7 (36,53–36,86)
Период сезонного роста	11,54 (11,28–11,80)	46,73 (46,33–47,14)	39,38 (38,98–39,78)	2,35 (2,23–2,48)	26,1 (25,78–26,26,43)

ема по сравнению с начальным периодом роста заболеваемости COVID-19 (до 15 мая 2020 г.) имело место у пациентов с бессимптомными и легкими формами COVID-19 — с 40,88% (95% ДИ 39,15–42,63) до 18,8% (95% ДИ 17,2–20,5) и с 54,65% (95% ДИ 53,21–56,09) до 31,21% (95% ДИ 29,70–32,78) соответственно. Полученный опыт позволил разработать новые схемы маршрутизации пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения. В настоящее время допускается оказание медицинской помощи на дому взрослым пациентам со среднетяжелым течением заболевания при отсутствии неблагоприятных социально-бытовых условий. Если в период до 15 мая 2020 г. госпитализировали 74,87% (95% ДИ 73,63–76,08) таких больных, то в период осеннего подъема заболеваемости несколько меньше — 55,49% (95% ДИ 54,02–56,95) пациентов.

Важно отметить, что пациенты с установленным диагнозом или с подозрением на COVID-19, находящиеся в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, во все периоды эпидемии подлежали госпитализации в медицинские организации и их структурные подразделения в обязательном порядке. Доля таких пациентов в течение всех периодов эпидемии составляла на первом этапе 92,98% (95% ДИ 91,57–94,22), с 16 мая 2020 г. — 92,85% (95% ДИ 92,17–93,48) и с 25 сентября 2020 г. — 89,56% (95% ДИ 87,81–91,18).

Анализ удельного веса форм COVID-19 различной степени тяжести в отдельных возрастных группах показал, что наиболее проблемными являются пациенты старше 70 лет (табл. 3). Как следует из данных таблицы, отчетливо выражено нарастание частоты регистрации среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 по мере увеличения возраста пациентов независимо от их гендерной

принадлежности. Минимальная частота среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 диагностирована у пациентов от 0 до 18 лет. Среди пациентов этой возрастной группы (расчет выполнен для всей когорты пациентов) суммарно среднетяжелые и тяжелые формы COVID-19 диагностировали в 18,32% (95% ДИ 18,00–18,65) случаев, и удельный вес госпитализированных пациентов этого возраста составил 26,17% (95% ДИ 25,85–26,50).

С наибольшей частотой среднетяжелые и тяжелые формы COVID-19 регистрировали у пациентов старших возрастных групп. Так, суммарно и без гендерного разделения у пациентов старше 70 лет среднетяжелые и тяжелые формы диагностированы в 68,13% (95% ДИ 67,79–68,47), при этом следует отметить некоторые различия в частоте регистрации этих форм COVID-19 у мужчин и женщин этих возрастных групп. Так, у мужчин старше 70 лет доля среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 составила 70,95% (95% ДИ 70,40–71,49), тогда как у женщин — 67,99% (95% ДИ 67,56–68,42).

Частота госпитализации пациентов с COVID-19 различных возрастных групп различна и напрямую связана с тяжестью состояния. С максимальной частотой госпитализировали пациентов 70–79 и старше 80 лет независимо от гендерной принадлежности (см. табл. 3).

Определение целевых групп населения по социальному и профессиональному статусу, наиболее активно вовлеченных в эпидемический процесс COVID-19, показало, что SARS-CoV-2 распространен практически во всех слоях общества, что характерно для возбудителей, распространяющихся посредством воздушно-капельного механизма передачи. Вместе с тем, как показал анализ, удельный вес пациентов с COVID-19, принадлежащих к различным социальным и профессиональным слоям

417

Таблица 3. Удельный вес различных форм COVID-19 у пациентов отдельных возрастных групп в Российской Федерации, %

Возрастные группы, лет	Бессимптомная	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	Доля госпитализированных
<i>Мужчины</i>					
0–18	31,96 (31,92–32,51)	49,70 (49,12–50,29)	18,12 (17,67–18,57)	0,22 (0,17–0,28)	26,31 (25,86–26,76)
19–29	25,10 (24,63–25,58)	51,04 (50–49–51,51)	23,38 (22,92–23,84)	0,48 (0,41–0,51)	32,08 (31,65–32,52)
30–49	20,10 (19,84–20,36)	43,89 (43,58–44,21)	34,43 (34,12–34,73)	1,58 (1,50–1,66)	39,58 (39,31–39,85)
50–69	13,78 (13,55–14,02)	31,92 (31,61–32,23)	49,12 (48,79–49,46)	5,18 (5,03–5,32)	60,54 (60,24–60,83)
70–79	8,98 (8,56–9,42)	22,12 (21,50–22,75)	56,61 (55,86–57,35)	12,29 (11,80–12,79)	68,89 (68,29–69,49)
> 80	7,14 (6,63–7,68)	18,18 (17,40–18,97)	55,27 (54,25–56,28)	19,41 (18,62–20,23)	75,55 (74,79–76,29)
<i>Женщины</i>					
0–18	31,60 (31,04–32,16)	50,10 (49,49–50,70)	18,07 (17,61–18,53)	0,23 (0,18–0,30)	26,03 (25,56–26,50)
19–29	19,58 (19,17–20,01)	54,60 (54,07–55,12)	25,52 (25,06–25,98)	0,30 (0,24–0,36)	27,16 (26,75–27,58)
30–49	16,69 (16,48–16,91)	48,19 (47,91–48,48)	34,24 (33,96–34,51)	0,88 (0,83–0,93)	32,27 (32,03–32,50)
50–69	11,32 (11,15–11,50)	35,42 (35,16–35,69)	49,78 (49,50–50,05)	3,48 (3,38–3,58)	49,59 (49,36–49,83)
70–79	8,78 (8,45–9,12)	26,17 (25,65–26,69)	56,57 (55,98–57,16)	8,48 (8,15–8,82)	63,56 (63,06–64,05)
> 80	9,67 (9,26–10,08)	21,70 (21,13–22,28)	52,37 (51,67–53,07)	16,26 (15,75–16,78)	70,54 (69,99–71,08)

Таблица 4. Удельный вес пациентов с COVID-19, представляющих отдельные группы населения Российской Федерации, % (95% ДИ)

Социальный и профессиональный статус	Мужчины	Женщины
Пенсионеры	19,75 (19,62–19,88)	27,52 (27,40–27,65)
Рабочие	22,84 (22,70–22,98)	8,81 (8,73–8,89)
Медицинские работники	3,93 (3,87–4,00)	14,14 (14,04–14,23)
Дети	10,22 (10,12–10,32)	7,14 (7,07–7,21)
Служащие	7,8 (7,7–7,9)	8,2 (8,1–8,3)
Проживающие в организациях социальной защиты	0,71 (0,68–0,74)	0,67 (0,65–0,69)
Работники образовательных учреждений	1,11 (1,07–1,14)	4,62 (4,56–4,68)
Работники правоохранительных органов	1,33 (1,30–1,37)	0,50 (0,48–0,52)
Работники транспорта	1,93 (1,88–1,97)	0,40 (0,39–0,42)

населения, является различным и позволяет выделить отдельные группы повышенного риска заражения (табл. 4).

Наиболее высокий удельный вес среди пациентов с COVID-19 зафиксирован у пенсионеров, составив у мужчин 19,75% (95% ДИ 19,62–19,88) и у женщин — 27,52% (95% ДИ 27,40–27,65). Значительной оказалась доля рабочих, вовлеченных в эпидемический процесс, причем мужчины среди заболевших составляли 22,84% (95% ДИ 22,70–23,98), тогда как женщины существенно меньше — 8,81% (95% ДИ 8,73–8,89). Удельный вес детей в общей когорте заболевших COVID-19 оказался весьма высоким, несмотря на то что на начальных этапах пандемии сформировалась точка зрения о незначительном вовлечении детей в эпидемический процесс. В когорте мужчин доля мальчиков составила 10,22% (95% ДИ 10,12–10,32) и в когорте женщин доля девочек — 7,14% (95% ДИ 7,07–7,21). Особую группу риска представляют медицинские работники, особенно те, кто работает в «красной» зоне. Мужчины среди заболевших COVID-19 составили 3,93% (95% ДИ 3,87–4,00), а удельный вес женщин был значительно выше — 14,14% (95% ДИ 14,04–14,23). Работники образовательных учреждений, правоохранительных органов, транспорта, имеющие по долгу службы тесные контакты с населением, также составляют группы повышенного риска инфицирования, и их долю среди пациентов с COVID-19 следует признать весьма существенной (см. табл. 4).

Обсуждение

Анализ динамики выявления новых случаев COVID-19 в Российской Федерации за период с 6 марта по 22 октября 2020 г. позволил определить некоторые закономерности, характерные для данной пандемии. Важной особенностью эпидемического процесса COVID-19 явилось отсутствие межсезонного периода, характерного для большинства инфекций, передающихся посредством воздушно-капельного механизма. В период относительного затишья (16 мая — 24 сентября 2020 г.) ежедневно регистрировали не менее 4676 случаев COVID-19. Такое количество ежедневно выявляемых пациентов не соответствует понятию межэпидемического периода, во время которого при других инфекционных заболеваниях с воздушно-капельным механизмом передачи возбудителей регистрируются единичные (спорадические) случаи заболевания. Сложившуюся в этот период эпидемиологическую ситуацию нельзя расценивать как межэпидемический период, а ежедневно

регистрируемое число новых случаев COVID-19 в стране свидетельствует о продолжении эпидемии с несколько меньшей интенсивностью за счет снижения активности комплекса факторов, определяющих распространение SARS-CoV-2.

Еще одной особенностью эпидемии COVID-19 в Российской Федерации явилось весьма неравномерное вовлечение в эпидемический процесс населения различных ее регионов. Можно констатировать, что «входными воротами» для SARS-CoV-2 послужила Москва, поскольку именно через аэропорты Москвы осуществлялся возврат туристов из стран, где эпидемия COVID-19 достигла пика развития. В результате в Московском регионе в периоды завоза SARS-CoV-2 и роста заболеваемости (6 марта — 15 мая 2020 г.) зарегистрировано наибольшее количество пациентов с COVID-19 — 61,3% (95% ДИ 61,1–61,4), тогда как суммарная доля остальных регионов составила 38,7% (95% ДИ 38,6–38,9). Предпринятые меры по предотвращению импорта SARS-CoV-2 и последующего расширения его ареала были адекватны, но в силу объективных причин привели лишь к замедлению распространения нового вируса по стране, что оказалось исключительно важным, позволив подготовить медицинскую инфраструктуру к приему большого количества пациентов [1]. Далее эпидемиологическая ситуация менялась в сторону более активного вовлечения в эпидемический процесс остальных субъектов Российской Федерации.

Следует отметить, что в период сезонного подъема заболеваемости COVID-19, начавшегося на территории России с 25 сентября 2020 г., доля пациентов Московского региона составила 29,4% (95% ДИ 29,3–29,6), что весьма значительно, но при этом основной прирост новых случаев COVID-19 зарегистрирован в других субъектах страны, преимущественно в крупных городах. Тем не менее Московский регион на всех этапах развития эпидемии COVID-19 с учетом численности проживающего населения является наиболее вовлеченным в эпидемический процесс. Иллюстрируют этот тезис общее число заболевших и уровни заболеваемости COVID-19, зарегистрированные в крупных городах и субъектах Российской Федерации. По состоянию на 28 декабря 2020 г. лидируют по этому показателю Москва (6336,4 на 100 тыс. населения), Санкт-Петербург (4313,3 на 100 тыс. населения), Нижегородская (2111,9 на 100 тыс. населения) и Московская (2008,3 на 100 тыс. населения) области. Можно констатировать, что COVID-19 является заболеванием, характерным для больших городов с высокой плотностью населения, развитой промышленностью и транспортной инфраструктурой.

Определение возрастных групп населения, наиболее активно вовлеченных в эпидемический процесс COVID-19, является важной задачей, решение которой позволяет установить контингенты, которые, с одной стороны, являются ключевыми в формировании эпидемиологической ситуации, а с другой — нуждаются в максимальной защите. В возрастной структуре заболевших COVID-19 очевидно преобладание пациентов в возрасте 30–69 лет, чей суммарный удельный вес составил 66,61% (95% ДИ 66,53–66,69), в том числе мужчин — 64,90% (95% ДИ 64,78–65,02) и женщин — 67,95% (95% ДИ 67,85–68,06).

Расчеты уровня заболеваемости (на 100 тыс. населения каждой возрастной группы) в Российской Федерации за анализируемый период отдельно для мужчин и женщин дают основания утверждать, что наиболее уязвимыми группам населения являются пожилые люди старше 70 лет. У мужчин 70–79 и старше 80 лет зарегистрировано максимальное и нарастающее с возрастом значение показателя заболеваемости COVID-19, составившее 1256,0 и 1410,5 на 100 тыс. человек данных возрастных групп соответственно. В группе женщин выявлена несколько иная ситуация. Максимальное значение показателя заболеваемости отмечено в возрастной группе 50–69 лет — 1232,0 на 100 тыс. возрастной группы, тогда как уровень заболеваемости более старших возрастных групп был немного ниже. Усугубляет этот факт то обстоятельство, что у пациентов старше 70 лет с максимальной частотой развиваются тяжелые формы COVID-19, причем у мужчин чаще, чем у женщин. Следует отметить, что такая ситуация характерна для COVID-19 и является универсальной, на что указывают исследователи различных стран мира [14–18]. Очевидно, что люди старше 70 лет — это группа населения, требующая особого подхода при планировании противоэпидемических мероприятий. В настоящее время в отношении этой возрастной группы граждан эффективной может быть единственная мера, которая диктуется эпидемиологической ситуацией в стране, а именно физическое разобщение. Аналогичную позицию занимают специалисты многих стран со схожей эпидемиологической ситуацией по COVID-19 [19–23].

Анализ принадлежности пациентов с COVID-19 к отдельным социальным и профессиональным группам показал всеобщую подверженность заражению SARS-CoV-2, подобно гриппу, но с некоторыми особенностями. Наибольший удельный вес среди заболевших COVID-19 отмечен у пенсионеров, при этом доля мужчин составляла 19,8% (95% ДИ 19,6–19,9) и женщин — 27,5% (95% ДИ 27,4–27,7). Также высоким оказался удельный вес рабочих, особенно среди мужчин — 22,8% (95% ДИ 22,7–23,0). Медицинские работники активно вовлечены в эпидемический процесс, и в настоящее время COVID-19 является профессиональным заболеванием, что признано во всем мире [24–28]. Вместе с тем важно отметить, что среди социальных и профессиональных групп населения нет целевых контингентов, которые требуют особого внимания и поддержки (кроме пенсионеров и медицинских работников).

Уровень заболеваемости COVID-19 взрослого населения независимо от возрастной группы следует расценивать как высокий. Показатели трудоспособного населения и лиц пенсионного возраста не столь значительно различаются как у мужчин, так и у женщин, что дает основания утверждать, что COVID-19 является болезнью не только крупных городов, а также преимущественно взрослого и пожилого населения. Вместе с тем необходимо сделать следующее уточнение. На ранних стадиях развития пан-

демии COVID-19 поступало много сообщений о минимальной вовлеченности детей в эпидемический процесс. Это объяснялось незрелостью рецепторного аппарата, что являлось естественным барьером на пути проникновения вируса в клетку. В последующем была установлена ошибочность такой точки зрения, поскольку, как показал дальнейший анализ, у детей преобладают бессимптомные и легкие формы COVID-19, которые на фоне тяжелой эпидемиологической ситуации и при отсутствии возможностей достоверной этиологической диагностики не были выявлены. Анализ эпидемиологических характеристик COVID-19 в России показал, что дети достаточно активно вовлечены в эпидемический процесс, на что указывает несколько показателей. Уровень заболеваемости детей до 18 лет составил 423,3 (мальчики) и 434,5 (девочки) на 100 тыс. каждой возрастной группы. Из числа заболевших детей до 18 лет в госпитализации нуждались 26,31% (95% ДИ 25,86–26,76) мальчиков и 26,0% (95% ДИ 25,56–26,50) девочек. Удельный вес детей до 18 лет в структуре социально значимых и профессиональных групп населения был значительным и составлял среди мужчин и женщин с COVID-19 10,22% (95% ДИ 10,12–10,32) и 7,14% (95% ДИ 7,07–7,12) соответственно.

Эпидемия COVID-19 в России начала развиваться с конца зимнего периода, когда были зарегистрированы первые случаи заболевания в разных субъектах страны. К настоящему времени выявлены основные закономерности эпидемического процесса, определены его особенности и отличия от традиционных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем. Вместе с тем следует понимать, что систематическое изучение этой новой инфекции находится еще только в начальной фазе и очень многое предстоит узнать. Требуется уточнения длительность инкубационного периода COVID-19, принятая в настоящее время за интервал 2–14 дней. Необходимо выяснить, как долго происходит выход вируса во внешнюю среду и, соответственно, может ли реконвалесцент являться источником инфекции для окружающих. Сегодня еще не ясна значимость серологических методов исследования для решения эпидемиологических задач. Возможны ли повторные случаи COVID-19 и с какой частотой и есть ли особенности их течения? Остаются неясным и значение базового репродуктивного числа, сообщения различных групп авторов неоднозначны [29, 30]. Таким образом, в настоящее время ряд фундаментальных позиций по инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, еще не ясен, что не позволяет разработать адресные и эффективные профилактические мероприятия, а также весьма ограничены возможности компьютерного моделирования. Сегодня широко применяются меры, которые можно считать административными, что в ряде случаев вызывает социальные протесты, о чем регулярно сообщается в средствах массовой информации.

Проведенный анализ эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации и уже накопленная информация позволяют определить контуры будущей системы эпидемиологического надзора за этой инфекцией. Гендерно-возрастная пропорция заболевших COVID-19 в сопряжении с тяжестью состояния пациентов обосновывает выделение трех возрастных групп пациентов, в отношении которых возможно применение различной тактики в интенсивную фазу эпидемии. Если для лиц старше 70 лет требуется физическое разобщение в сочетании с социально-психологической поддержкой, о чем, как отмечено выше, мнение специалистов во всем мире единодушно [19–23], то в отношении населения

до 50 лет ситуация не столь однозначна. Согласно полученным данным, у людей до 50 лет в случае заражения SARS-CoV-2 в большинстве случаев, а у детей до 18 лет — в подавляющем развигаются бессимптомные и легкие формы COVID-19, притом что на тяжелые формы приходится менее 1% случаев. Представляется, что в качестве адекватных противоэпидемических мер для лиц до 50 лет могут быть признаны социальное дистанцирование и при возможности режим удаленной учебы и работы.

Еще одна возрастная группа населения (50–69 лет) является наиболее сложной, поскольку тяжесть течения COVID-19 у нее значительно выше и, согласно нашим данным, сумма среднетяжелых и тяжелых форм превышает 50% от всех случаев заболевания. Значительную часть населения в этой возрастной группе составляют пенсионеры, в том числе работающие, и применение мероприятий по разобщению требует соблюдения довольно сложного баланса эпидемиологической эффективности и социального напряжения. По нашему мнению, строгие меры по физическому разобщению для этой группы населения применять нецелесообразно, но в то же время есть необходимость в научном обосновании нескольких уровней дистанцирования и ограничения доступа в объекты социального и культурного назначения, которые следует применять в зависимости от тяжести эпидемиологической ситуации. Представляется целесообразным для COVID-19 ввести в каждом субъекте Российской Федерации понятие эпидемического порога (количества заболевших в день), который определял бы уровень противоэпидемических мероприятий в регионе, направленных в первую очередь на профилактику передачи SARS-CoV-2 в этой возрастной группе населения.

Заключение

Одной из основных задач, стоящих перед специалистами профилактической медицины, является разработка системы эпидемиологического надзора за COVID-19, которая позволяла бы с высокой степенью точности оперативно отслеживать ситуацию в регионах Российской Федерации и принимать эффективные управленческие решения. Важно отметить, что в настоящее время COVID-19 имеет все признаки социально значимой инфекции, что диктует необходимость придать статус

государственного приоритета мероприятиям по борьбе с этим заболеванием.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Рукопись подготовлена за счет финансирования по месту работы авторов

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

Участие авторов. В.Г. Акимкин — анализ и обобщение полученных данных, написание статьи; С.Н. Кузин — анализ и обобщение данных, написание статьи; Т.А. Семенов — анализ и обобщение данных, написание статьи; А.А. Плоскирева — анализ и обобщение данных; Д.В. Дубоделов — работа с базой данных, статистическая обработка, анализ данных; Е.В. Тиванова — работа с базой данных, подготовка иллюстративного материала; Н.Ю. Пшеничная — анализ данных заболеваемости, написание раздела «Обсуждение»; А.В. Каленская — работа с базой данных; С.Б. Яцышина — анализ данных, написание статьи; О.Ю. Шипулина — анализ данных, написание статьи; Е.Н. Родионова — анализ данных, написание статьи; Н.С. Петрова — анализ данных, статистическая обработка; И.В. Соловьева — анализ данных, статистическая обработка; О.А. Квасова — аналитическая работа с данными, статистическая обработка, написание статьи; М.А. Вершинина — работа с базой данных, подготовка иллюстративного материала; М.В. Мамошина — работа с базой данных, подготовка иллюстративного материала; В.В. Клушкина — аналитическая работа с данными, статистическая обработка, написание статьи; Е.Н. Кудрявцева — работа с базой данных, анализ и обобщение, написание статьи; Н.С. Чурилова — обработка данных, статистическая обработка, написание статьи; Я.В. Панасюк — обработка данных, статистическая обработка, написание статьи; Н.В. Власенко — обработка данных, статистическая обработка, написание статьи; А.А. Остроушко — формирование базы данных для аналитической работы; Е.С. Балмасов — формирование базы данных для аналитической работы; А.В. Мосунов — формирование базы данных для аналитической работы. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса // *Вопросы вирусологии*. — 2020. — Т. 65. — № 4. — С. 203–211. [Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, et al. Patterns of the SARS-CoV-2 epidemic spread in a megacity. *Problems of Virology (Voprosy virusologii)*. 2020;65(4):203–211. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>
- Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2020. — № 3. — С. 27–35. [Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, et al. Gender-Age Distribution of Patients with COVID-19 at Different Stages of Epidemic in Moscow. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(3):27–35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
- Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2020. — № 2. — С. 6–12. [Kutyrev VV, Popova AYu, Smolenskiy VYu, et al. Epidemiological Peculiarities of New Coronavirus Infection (COVID-2019). Communication 2: Peculiarities of epidemic process development in conjunction with performed anti-epidemic measures around the world and in the Russian Federation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):6–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-2-6-12>
- Bimonte S, Crispo A, Amore A, et al. Potential Antiviral Drugs for SARS-Cov-2 Treatment: Preclinical Findings and Ongoing

- Clinical Research. *In Vivo*. 2020;34(3Suppl):1597–1602. doi: <https://doi.org/10.21873/invivo.11949>
5. Martinez MA. Clinical Trials of Repurposed Antivirals for SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01101–e01120. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.01101-20>
 6. Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1). doi: <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1289>
 7. Henning U, Micheli MP. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev Rep*. 2020;16(3):434–440. doi: <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>
 8. Casares M, Khan H. The Timing and Intensity of Social Distancing to Flatten the COVID-19 Curve: The Case of Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):E7283. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17197283>
 9. Zongo P, Zorom M, Mophou G, et al. A model of COVID-19 transmission to understand the effectiveness of the containment measures: application to data from France. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e221. doi: <https://doi.org/10.1017/S0950268820002162>
 10. Kaur S, Sonali S. India fights COVID-19. *Review Psychol Trauma*. 2020;12(6):579–581. doi: <https://doi.org/10.1037/tra0000615>
 11. Brooks ZC, Das S. COVID-19 Testing. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(5):575–584. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa141>
 12. Qeadan F, Mensah NA, Tingey B, et al. What Protective Health Measures Are Americans Taking in Response to COVID-19? Results from the COVID Impact Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6295. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17176295>
 13. da Silva LLS, Lima AFR, Polli DA, et al. Social distancing measures in the fight against COVID-19 in Brazil: description and epidemiological analysis by state. *Cad Saude Publica*. 2020;36(9):e00185020. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00185020>
 14. Banerjee A, Pasea L, Harris S, et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10238):1715–1725. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30854-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30854-0)
 15. Promislow DEL. A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(9):e30–e33. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa094>
 16. Hur K, Price CPE, Gray EL, et al. Factors Associated with Intubation and Prolonged Intubation in Hospitalized Patients with COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):170–178. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599820929640>
 17. Bravi F, Flacco ME, Carradori T, et al. Predictors of severe or lethal COVID-19, including Angiotensin Converting Enzyme inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers, in a sample of infected Italian citizens. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235248. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235248>
 18. do Nascimento IJB, von Grooten TC, O’Mathúna DP, et al. Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239235. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239235>
 19. Flint AJ, Bingham KS, Iaboni A. Effect of COVID-19 on the mental health care of older people in Canada. 2020;32(10):1113–1116. doi: <https://doi.org/10.1017/S1041610220000708>
 20. van Tilburg TG, Steinmetz S, Stolte E, et al. Loneliness and mental health during the COVID-19 pandemic: A study among Dutch older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;76(7):e249–e255. doi: <https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa111>
 21. García-Fernández L, Romero-Ferreiro V, López-Roldán PD, et al. Mental Health in Elderly Spanish People in Times of COVID-19 Outbreak. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(10):1040–1045. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.06.027>
 22. Skoog I. COVID-19 and mental health among older people in Sweden. *Int Psychogeriatr*. 2020;32(10):1173–1175. doi: <https://doi.org/10.1017/S104161022000143X>
 23. Nwachukwu I, Nkire N, Shalaby R, et al. COVID-19 Pandemic: Age-Related Differences in Measures of Stress, Anxiety and Depression in Canada. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6366. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17176366>
 24. Saurabh S, Verma MK, Gautam V, et al. Transmission Dynamics of the COVID-19 Epidemic at the District Level in India: Prospective Observational Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(4):e22678. doi: <https://doi.org/10.2196/22678>
 25. Spinazzè A, Cattaneo A, Cavallo DM. COVID-19 Outbreak in Italy: Protecting Worker Health and the Response of the Italian Industrial Hygienists Association. *Ann Work Expo Health*. 2020;64(6):559–564. doi: <https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa044>
 26. Firew T, Sano ED, Lee JW, et al. Protecting the front line: a cross-sectional survey analysis of the occupational factors contributing to healthcare workers’ infection and psychological distress during the COVID-19 pandemic in the USA. *BMJ Open*. 2020;10(10):e042752. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042752>
 27. Yoshida I, Tanimoto T, Schiever N, et al. Characteristics of doctors’ fatality due to COVID-19 in Western Europe and Asia-Pacific countries. *QJM*. 2020;113(10):713–714. doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa159>
 28. Ren Y, Feng C, Rasubala L, et al. Risk for dental health-care professionals during the COVID-19 global pandemic: An evidence-based assessment. *Dent*. 2020;101:103434. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103434>
 29. Ahmad N. COVID-19 Modeling in Saudi Arabia Using the Modified Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered (SEIR) Model. *Cureus*. 2020;12(9):e10452. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.10452>
 30. Nienhaus A., Hod R. COVID-19 among Health Workers in Germany and Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4881. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17134881>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Акимкин Василий Геннадиевич, д.м.н., академик РАН [Vasily G. Akimkin, MD, PhD, Academician of the RAS]; адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3А [address: 3A, Novogireyevskaya street, Moscow, 111123]; e-mail: akimkin@pcr.ms, SPIN-код: 4038-7455, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Кузин Станислав Николаевич, д.м.н., профессор [Stanislav N. Kuzin, MD, PhD, Professor]; e-mail: drkuzin@list.ru, SPIN-код: 1372-7623, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>

Семененко Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор [Tatiana A. Semenenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: semenenko@gamaleya.org, SPIN-код: 8375-2270, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н. [Antonina A. Ploskireva, MD, PhD]; e-mail: zdk@pcr.ru, SPIN-код: 1364-1257, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

Дубоделов Дмитрий Васильевич, к.м.н., с.н.с. [Dmitriy V. Dubodelov, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: dubodelov@cmd.su, SPIN-код: 4860-7909, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>

Тиванова Елена Валерьевна [Elena V. Tivanova]; e-mail: tivan@cmd.su, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1286-2612>

Пшеничная Наталья Юрьевна, д.м.н. [Natalia Yu. Pshenichnaya, MD, PhD]; e-mail: pshenichnaya@cmd.su, **SPIN-код:** 5633-7265, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Каленская Анна Валентиновна [Anna V. Kalenskaya]; e-mail: kalenskaya@cmd.su, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9126-1155>

Яцьшина Светлана Борисовна, к.б.н., с.н.с. [Svetlana B. Yacyshina, PhD in Biology, Senior Research Associate]; e-mail: Svetlana.yatsyshina@pcr.ma, **SPIN-код:** 7156-2948, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4737-941X>

Шипулина Ольга Юрьевна, к.м.н. [Olga Yu. Shipulina, MD, PhD]; e-mail: Olga.Shipulina@pcr.ms, **SPIN-код:** 9235-1239, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4679-6772>

Родионова Елена Николаевна, к.м.н. [Elena N. Rodionova, MD, PhD]; e-mail: rodionova@cmd.su, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0192-1832>

Петрова Наталья Сергеевна, к.б.н. [Natalia S. Petrova, PhD in Biology]; e-mail: petrova@cmd.su, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0166-555X>

Соловьева Ирина Владимировна [Irina V. Solov'eva]; e-mail: soloviova iv@cmd.su, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3136-9500>

Квасова Ольга Андреевна [Olga A. Kvasova]; e-mail: kvasova@cmd.su, **SPIN-код:** 2082-4851, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4545-1804>

Вершинина Марина Анатольевна [Marina A. Vershinina]; e-mail: vershinina@cmd.su, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8582-5199>

Мамошина Марина Васильевна, м.н.с. [Marina V. Mamoshina, junior research associate]; e-mail: grya@cmd.su, **SPIN-код:** 7123-8874, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1419-7807>

Клушкина Виталина Владимировна, к.м.н. [Vitalina V. Klushkina, MD, PhD]; e-mail: klishkina@cmd.su, **SPIN-код:** 8008-7924, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8311-8204>

Кудрявцева Елена Николаевна, д.б.н. [Elena N. Kudryavceva, PhD in Biology]; e-mail: kudravtseva@mail.ru, **SPIN-код:** 6487-9964, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7325-8577>

Чурилова Надежда Сергеевна [Nadezhda S. Churilova]; e-mail: churilova@cmd.su, **SPIN-код:** 8657-9687, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5344-5829>

Панасюк Ярина Васильевна [Yarina V. Panasyuk]; e-mail: panasyuk@cmd.su, **SPIN-код:** 8983-7979, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9335-4953>

Власенко Наталья Викторовна [Natal'ya V. Vlasenko]; e-mail: vlasenko@cmd.su, **SPIN-код:** 1933-5968, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

Остроушко Алексей Александрович [Aleksey A. Ostroushko]; e-mail: ostroushko@cmd.su, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0803-5630>

Балмасов Евгений Сергеевич [Evgeniy S. Balmasov]; e-mail: balmasov@cmd.su, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3382-2441>

Мосунов Артем Васильевич [Artem V. Mosunov]; e-mail: Mosunov@cmd.su, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6743-3650>



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

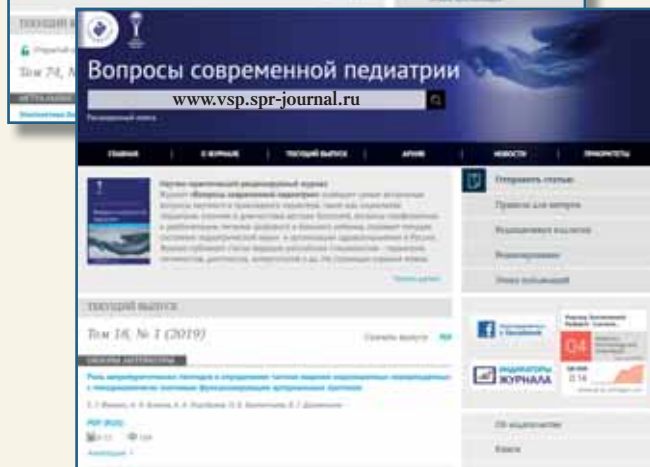
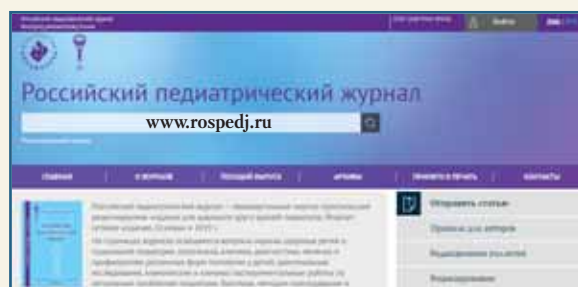
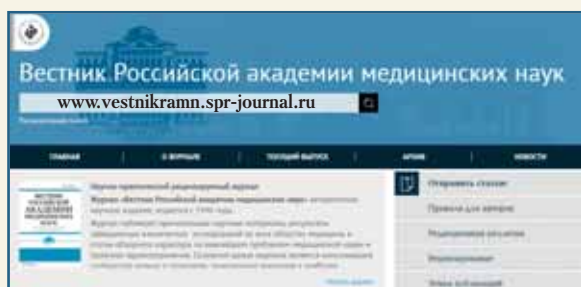
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на журналы последнего года выпуска (на статью, номер, год) — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademic Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-02-07
+7 (916) 650-01-27



sales@spr-journal.ru

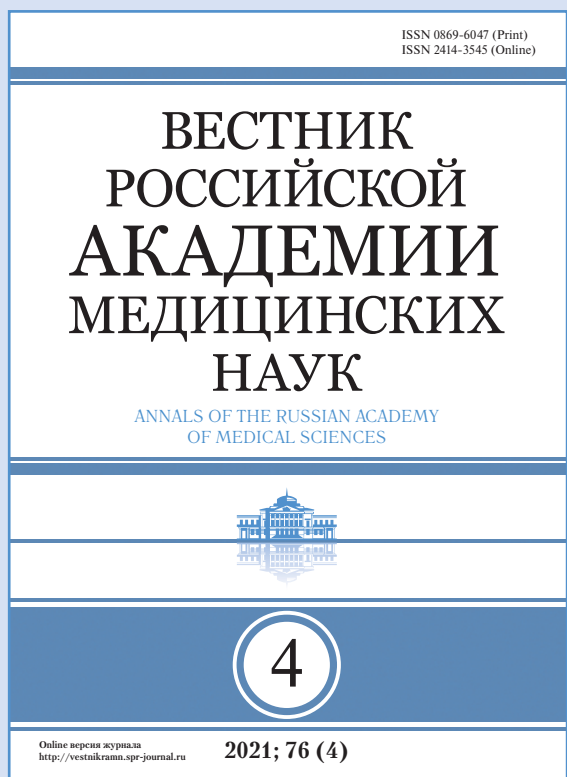


www.spr-journal.ru

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издается с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершенных клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

Подписка через агентства:

- **«Роспечать»**
Подписной индекс 71488
Оплата по квитанции через отделения Почты России.
- **«Почта России»**
Подписной индекс П4838
Оплата по квитанции через отделения Почты России.



Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 750 руб.
- одна статья — 450 руб
- полгода (3 номера) — 2 250 руб.,
- год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться
по электронной почте sales@spr-journal.ru
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции:
117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1.