

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



1

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

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

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

Учредители:

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

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,382
- 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

2022/ТОМ 77/№ 1

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

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

Знаком информационной продукции не маркируется.

Адрес редакции: 127254, г. Москва, ул. Добролюбова, 11
Издательство «ПедиатрЪ»: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помеш. № XLIX, офис 2–8,

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

Отпечатано ООО «ТИПОГРАФИЯ», 115477, Москва, ул. Кантемировская, д. 60,

тел.: +7 (495) 730-16-51, www.tipografia.moscow

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

2022/ 77 (1)

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 Tipografiya Printing House, 60 Kantemirovskaya Str., Moscow, Russia, 115477;

tel.: +7 (495) 730-16-51, www.tipografia.moscow.

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

*Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.А. Дутов,
М.Р. Оразов, М.А. Союнов*

Прогнозирование изменений овариального резерва после цистэктомии при эндометриомах с помощью балльной диагностической шкалы

5

Д.Е. Галкина, Т.А. Макаренко, Д.В. Окладников

Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности

13

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

*К.И. Карноух, В.Н. Дроздов, Е.В. Ших,
С.В. Жилина, Н.Б. Лазарева*

Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ

25

*И.А. Лакман, Т.И. Мусин, А.Р. Галиуллина, А.В. Тюрин,
З.А. Багманова, Р.М. Гумеров, П.И. Миронов,
И.И. Лутфрахманов, П.А. Давтян, Ш.З. Загидуллин,
С.В. Новиков, В.Н. Павлов, Ю.О. Уразбахтина,
Б. Цай, Н.Ш. Загидуллин*

Факторы риска перевода больных с COVID-19 на искусственную вентиляцию легких в ретроспективном нерандомизированном исследовании

33

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

А.М. Чаулин

Прогностическая значимость и патофизиологические механизмы повышения уровней кардиоспецифических тропонинов в биологических жидкостях при артериальной гипертензии (обзор литературы)

43

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*М.Д. Нигматкулова, Е.Б. Клейменова,
Л.П. Яшина, Д.А. Сычев*

Влияние сверки лекарственных назначений на преемственность фармакотерапии в периоперационном периоде

53

CONTENTS

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY:
CURRENT ISSUES

*E.D. Dubinskaya, A.S. Gasparov, A.A. Dutov,
M.R. Orazov, M.A. Soyunov*

The Prediction of Ovarian Reserve Changes after Cystectomy in Patients with Endometrioma Using the Point Scale System

5

D.E. Galkina, T.A. Makarenko, D.V. Okladnikov

Immunological Aspects of Normal and Pathological Pregnancy

13

INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES

*K.I. Karnoukh, V.N. Drozdov, E.V. Shikh,
S.V. Zhilina, N.B. Lazareva*

Etiology and Antimicrobial Resistance of Secondary Bacterial Infections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Analysis

25

*I.A. Lakman, T.I. Musin, A.R. Galiullina, A.V. Tyurin,
Z.A. Bagmanova, R.M. Gumerov, P.I. Mironov,
I.I. Lutfrahmanov, P.A. Davtyan, Sh.Z. Zagidullin,
S.V. Novikov, V.N. Pavlov, U.O. Urazbahtina,
B. Cai, N.Sh. Zagidullin*

Risk Factors of Transfer to Mechanical Ventilation of COVID-19 Patients in a Retrospective Non-Randomized Study

33

CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR
SURGERY: CURRENT ISSUES

A.M. Chaulin

Prognostic Significance and Pathophysiological Mechanisms of Increasing the Levels of Cardiospecific Troponins in Biological Fluids in Arterial Hypertension (Literature Review)

43

HEALTH CARE MANAGEMENT:
CURRENT ISSUES

*M.D. Nigmatkulova, E.B. Kleymenova,
L.P. Yashina, D.A. Sychev*

The Impact of Medication Reconciliation on Continuity of Drug Therapy during Perioperative Period

53

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
РЕВМАТОЛОГИИ**

*Е.С. Арькова, А.И. Загребнева, М.Э. Холонья-Волоскова,
А.Г. Толкушин*

Особенности лекарственной терапии пациентов
с анкилозирующим спондилитом в г. Москве

**RHEUMATOLOGY:
CURRENT ISSUES**

*E.S. Arkova, A.I. Zagrebneva, M.E. Holownia-Voloskova,
A.G. Tolkushin*

62 Features of Drug Therapy for Patients with Ankylosing
Spondylitis in Moscow

ЮБИЛЕИ

К 80-летию академика РАН
Валерия Васильевича Береговых

К 75-летию академика РАН
Александра Григорьевича Румянцева

К 80-летию академика РАН
Виктора Александровича Тутельяна

JUBILEE

70 To the 80th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Valery Vasilievich Beregovykh

71 To the 75th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Alexander Grigorievich Rumyantsev

73 To the 80th Anniversary of Academician of the Russian
Academy of Sciences Viktor Alexandrovich Tutelyan

Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.А. Дутов,
М.Р. Оразов, М.А. Союнов

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Прогнозирование изменений овариального резерва после цистэктомии при эндометриомах с помощью балльной диагностической шкалы

Обоснование. Эндометриоз яичников наиболее агрессивно влияет на овариальный резерв в сравнении с другими типами доброкачественных новообразований яичников. «Золотым стандартом» диагностики эндометриоза в клинической практике на сегодняшний день остается лапароскопия с патоморфологической верификацией. Отсутствие четких критериев прогнозирования повреждения овариального резерва после хирургического лечения и будущего репродуктивного потенциала женщины, а также невозможность персонализации лечения обусловили цель и задачи настоящего исследования. **Цель исследования** — разработать балльную шкалу прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии при эндометриоме яичников на основании комплексной предоперационной оценки базовых клинических, ультразвуковых и молекулярно-биохимических параметров. **Методы.** Проводилось одноцентровое наблюдательное когортное проспективное сравнительное исследование в течение 5 лет. В исследование было включено 238 женщин в возрасте $24,4 \pm 3,1$ года с патоморфологически верифицированным эндометриозом яичников, обратившихся в клинику с жалобами на боли различной интенсивности. **Результаты.** Содержание антимюллера гормона (АМГ) менее 1,5 нг/мл достоверно высоко коррелировало с неблагоприятным исходом оперативного вмешательства ($r = 0,723$). Наиболее сильно со снижением овариального резерва и интраовариального кровотока после цистэктомии коррелировали наибольший диаметр образования более 5 см ($r = 0,826$) и его «магистральная» локализация ($r = 0,743$). При ROC-анализе (receiver operating characteristic) и оценке площади под ROC-кривой (показатель AUC — area under ROC curve) было выявлено, что определяющим значением точки «cut off» для ЛДГ сыворотки крови явилось значение 107,35 Ед/л, для ИЛ-8 — 94,55 пг/мл и ИЛ-6 — 82,4 пг/мл, при повышении которого вероятность снижения АМГ возрастает более чем на 50%. **Заключение.** Разработанная балльная шкала, включающая в себя комплексную дооперационную оценку ультразвуковых параметров (размеры эндометриомы, локализация, билатеральность) и молекулярно-биохимических маркеров токсичности на системном уровне (ЛДГ, ИЛ-6 и ИЛ-8), позволяет прогнозировать изменения овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников.

Ключевые слова: овариальный резерв, эндометриоз яичников, цистэктомия

Для цитирования: Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дутов А.А., Оразов М.Р., Союнов М.А. Прогнозирование изменений овариального резерва после цистэктомии при эндометриомах с помощью балльной диагностической шкалы. Вестник РАМН. 2022;77(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1533>

E.D. Dubinskaya, A.S. Gasparov, A.A. Dutov, M.R. Orazov, M.A. Soyunov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

The Prediction of Ovarian Reserve Changes after Cystectomy in Patients with Endometrioma Using the Point Scale System

Background. Ovarian endometriosis has the most aggressive effect on the ovarian reserve compared to other types of benign ovarian neoplasms. Laparoscopic cystectomy with pathomorphological verification remains the “gold standard” for the diagnosis of endometriosis in clinical practice. It is the lack of clear criteria for predicting damage to the ovarian reserve after surgical treatment and the future reproductive potential of a woman, as well as the inability to personalize treatment, that determined the purpose and objectives of this study. **Aims** — to develop a score scale for predicting changes in the ovarian reserve after cystectomy in ovarian endometriosis based on a comprehensive preoperative assessment of basic clinical, ultrasound, and molecular-biochemical parameters. **Materials and methods.** A single-center observational cohort prospective comparative study was conducted for 5 years. The study included 238 women aged 24.4 ± 3.1 years with pathomorphologically verified ovarian endometriosis, who came to the clinic with complaints of pain of varying intensity. **Results.** The content of anti-Muller hormone (AMH) less than 1.5 ng/ml was significantly highly correlated with the unfavorable outcome of surgery ($r = 0.723$). The largest diameter of the formation more than 5 cm ($r = 0.826$) and its “main” localization ($r = 0.743$) correlated most strongly with a decrease in HR and intraovarian blood flow after cystectomy. The ROC analysis (receiver operating characteristic) and the evaluation of the area under the curve — the AUC indicator (area under ROC curve) revealed that the determining value of the “cut off” point for serum LDH was 107.35 U/l, for IL-8 — 94.55 pg/ml and IL-6 — 82.4 pg/ml, with an increase in which the probability of reducing AMH increases by more than 50%. **Conclusions.** The point scale system including preoperative assessment of ultrasound parameters (endometrioma size, localization, and bilaterality) and biochemical markers of toxicity in serum helps to predict changes of ovarian reserve after cystectomy (LDH, IL-6, IL-8).

Keywords: ovarian reserve, ovarian endometriosis, cystectomy

For citation: Dubinskaya ED, Gasparov AS, Dutov AA, Orazov MR, Soyunov MA. The Prediction of Ovarian Reserve Changes after Cystectomy in Patients with Endometrioma Using the Point Scale System. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022;77(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1533>

Обоснование

По данным российских и зарубежных авторов, около 176 млн женщин репродуктивного возраста в мире страдают эндометриозом [1]. Из них у 17–44% диагностируют эндометриоз яичников (ЭЯ) (N80.1) [2]. Более точно характер этой болезни отражает МКБ-11, в которой этот вариант представлен как «Глубокий эндометриоз яичников» (GA10.3).

Известно, что эндометриоз яичников наиболее агрессивно влияет на овариальный резерв (ОР) в сравнении с другими типами доброкачественных новообразований яичников (дермоидные кисты, цистаденомы), при этом и цистэктомия при эндометриозе также является наиболее травматичной [3].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о роли и месте хирургических методов лечения ЭЯ: отсутствуют данные о размерах кисты, при которых можно безопасно избежать оперативного лечения [4]. С одной стороны, очевидно травмирующее действие цистэктомии на овариальный резерв, с другой — не установлен баланс между пользой для репродуктивной системы и риском малигнизации образования [5, 6].

«Золотым стандартом» диагностики ЭЯ в клинической практике на сегодняшний день остается лапароскопия с патоморфологической верификацией [7]. В то же время не существует однозначного решения о целесообразности цистэктомии при размерах кист до 3–4 см. Так, согласно Глобальному консенсусу по современному ведению эндометриоза (2013), лапароскопическую экцизию следует проводить при эндометриозах размером более 4 см в диаметре. При этом, в соответствии с утвержденными Минздравом России в 2020 г. клиническими рекомендациями по эндометриозу, оперативное лечение лапароскопическим доступом является преимущественным для диагностики и лечения впервые выявленного ЭЯ с целью верификации диагноза, при этом не указаны размеры ЭЯ, подлежащих хирургическому лечению.

Именно отсутствие четких критериев прогнозирования повреждения овариального резерва после хирургического лечения и будущего репродуктивного потенциала женщины, а также невозможность персонализации лечения на основании клинических, инструментальных и лабораторных исследований обусловили цель и задачи настоящего исследования.

Методы

Дизайн исследования

Одноцентровое, наблюдательное, когортное, проспективное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения пациенток в основную группу исследования являлись:

- репродуктивный возраст от 20 до 35 лет;
- эндометриоз яичников более 3 см в диаметре, верифицированный при лапароскопии и гистологическом исследовании;
- отсутствие в анамнезе использования гормональных препаратов в течение последних 3 мес и более;
- регулярный менструальный цикл;
- отсутствие других патологических изменений со стороны органов репродуктивной системы по данным УЗИ;

- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Из исследования во избежание искажения его результатов были исключены пациентки, ранее перенесшие оперативные вмешательства на яичниках, с эндокринными заболеваниями, с сочетанными гинекологическими заболеваниями.

Условия проведения

Настоящее исследование выполнено в период 2014–2019 гг. на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», г. Москва, и Университетской клиники «Я Здорова» — клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО РУДН (зав. кафедрой — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор В.Е. Радзинский) в рамках основной научно-исследовательской деятельности «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70007346, шифр темы 317712).

Продолжительность исследования

Обследование и хирургическое лечение проводились в период с января 2014 по декабрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациенткам было выполнено удаление эндометриом (цистэктомия) в первую фазу менструального цикла, лапароскопическим доступом в пределах здоровой ткани яичника, с использованием эндовидеохирургической системы Karl Storz (Германия) по разработанной оригинальной методике, сочетающей в себе технологию striping и абляции.

Разработанная технология выполнения цистэктомии была представлена в следующем виде:

- 1) адгезиолизис и восстановление нормальной анатомии яичника;
- 2) вскрытие капсулы кисты с помощью ножниц без использования какой-либо энергии в месте, наиболее удаленном от мезовариума;
- 3) тщательная ирригация и аспирация содержимого кисты;
- 4) отделение капсулы кисты от коркового слоя яичника с помощью бережных контртракций без использования какой-либо энергии (striping);
- 5) при достижении зоны плотного прикрепления капсулы (основания) тракции прекращают, и после аргоноплазменной коагуляции капсулы в зоне прикрепления отсекают от яичника с помощью ножниц (ablation);

6) «точечный» гемостаз с помощью высокочастотной аргоноплазменной коагуляции (аппарат «ФОТЕК EA 142» производственного объединения «Фотек» (г. Екатеринбург, Россия)) в режиме «СПРЕЙ» (36–40 Вт с экспозицией от 2 до 4 с) для «мягкой», плавной аргоноплазменной коагуляции на глубину от 0,1 мм.

Для выполнения всех этапов операции использовали три манипуляционных 5-миллиметровых троакара, что позволяло обеспечить адекватную визуализацию сосудов ложа кисты и осуществлять своевременную ирригацию операционного поля в требуемом режиме. Техника выполнения цистэктомии описана нами ранее [8]. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не выявлено ни в одном случае.

Исходы исследования

Основным исходом исследования считали показатель уровня АМГ через 3 мес после цистэктомии: при его снижении более чем на 50% от первоначальных значений исход классифицировали как неблагоприятный; при снижении АМГ менее чем на 50% от первоначальных значений считали, что цистэктомия в данном случае не оказала выраженного влияния на овариальный резерв.

Методы регистрации исходов

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н. Согласно статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) формулировался клинический диагноз.

Для оценки овариального резерва определяли содержание уровня антимюллерова гормона (АМГ) на 2–3-й день менструального цикла, до операции и через 3 мес после операции, в сыворотке крови на автоматическом иммунохимическом анализаторе (UniCel D×I 800, США).

Эхографические исследования проводились на аппарате экспертного класса Voluson E6 GE Healthcare, обеспечивающем трехмерную реконструкцию, с использованием конвексных мультисрежистотных эндовагинальных трансдьюсеров частотой 3,6–8,8 МГц, с углом обзора 121–1800 в режиме реального времени по стандартной методике, одним специалистом. С помощью прикладной программы VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) определяли объем яичниковой ткани, прилежащей к образованию, в дооперационном периоде, и объем интактного яичника в ручном режиме (Manual). После выполнения расчетов объема яичника в программе визуализации VOCAL™ на экран выводилась автоматически рассчитанная гистограмма трехмерного изображения (Color Angio) с показателями кровотока — индексом васкуляризации (VI) и индексом кровотока (FI). Особое внимание при проведении УЗИ обращали на локализацию кисты в яичнике относительно магистральных сосудов. В том случае, если полюс образования располагался более 5 мм от зоны магистральных сосудов яичника, то такую локализацию расценивали как «краевое» расположение кисты; если киста локализовалась менее 5 мм от зоны магистральных сосудов яичника, такую локализацию кисты классифицировали как «магистральное» расположение.

Для объективной оценки «токсичности» эндометриом определяли содержание искомым молекулярно-биохимических маркеров токсичности (лактатдегидрогеназа (ЛДГ), цитокины (интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8)), ионы железа (Fe^{2+})) в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Материалом для этого исследования служили образцы сыворотки крови, полученной центрифугированием венозной крови в течение 20 мин со скоростью вращения 3500 оборотов в минуту, а также образцы перитонеальной жидкости, центрифугированные в течение 20 мин со скоростью вращения 3500 оборотов в минуту (лабораторная центрифуга Elmi CM-6MT.02 (Латвия)).

ЛДГ и Fe^{2+} в сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли на полностью автоматизированном биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 5800 (США). Достоверная проверка проб гарантировалась датчиком сгустка и системой предотвращения аварий анализатора AU5800.

Цитокины (IL-6, IL-8) в полученной сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли на полностью

автоматизированной аналитической системе Immulite 2000 XPI (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). Метод анализа — твердофазный пробирочный — имеет высокую аналитическую чувствительность.

Этическая экспертиза

Все пациентки добровольно подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике Медицинского института РУДН (протокол № 22 от 30.10.2020). Обследования выполнялись в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, SPSS Statistics v. 18 for Windows (США). Анализировали количественные и качественные параметры.

В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t -критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей), так и непараметрические методы прикладной математической статистики (U -критерий Манна–Уитни, Уилкоксона, Колмогорова–Смирнова). Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса, а также точный критерий Фишера для малых выборок. Нормальность распределения в группах оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (W -тест). Для количественных показателей рассчитывали: среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), ошибку среднего (m), медиану (Me), 95%-й доверительный интервал и интерквартильный размах ($Q_1–Q_3$). В работе применялся ROC-анализ (receiver operating characteristic) с построением ROC-кривых. При этом если площадь под ROC-кривой составляла 0,9–1,0, то диагностическая ценность признака была очень высокой; если площадь была равна 0,5–0,6 — неудовлетворительной. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости). Связь между изучаемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r) и Спирмена (R).

Для построения прогностической модели был использован метод линейной регрессии. Модель линейной регрессии применяли для определения характеристик, ассоциированных с овариальным резервом. Логистическая регрессия использовалась для моделирования факторов, связанных со снижением овариального резерва после оперативного лечения. Значение коэффициента детерминации (R^2 — R -квадрат) принимали от 0 до 1 для модели с константой. Модель считалась приемлемой, если коэффициент детерминации был не менее 50% (в этом случае коэффициент множественной корреляции превышал по модулю 70%). Модели с коэффициентом детерминации выше 80% признавались достаточно хорошими (коэффициент корреляции превышал 90%). Значение коэффициента детерминации 1 означал функциональную зависимость между переменными.

Работа выполнена в рамках одного из основных направлений научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения

Таблица 1. Основные характеристики объектов исследования, *n*, %

Параметр	<i>n</i> = 340 (100)
Возраст, лет	24,4±3,1
ИМТ, кг/м ²	26,4±4,8
Продолжительность менструального цикла, дни	28,3±2,4
Хроническая тазовая боль	340 (100)
Овуляторные боли	111 (32,6)
Дисменорея	60 (17,6)
Диспареуния	16 (4,7)
Количество беременностей Из них:	60 (17,6)
• физиологические роды	40 (1,2)
• искусственные аборты	14 (4,1)
• самопроизвольные аборты	6 (1,8)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации 01.9.70007346, шифр темы 317712).

8

Результаты

Объекты (участники) исследования

В соответствии с поставленными задачами в период 2014–2019 гг. было проведено обследование пациенток основной группы — 238 женщин с патоморфологически верифицированным эндометриозом яичников, обратившихся в клинику с жалобами на боли различной интенсивности.

Основные характеристики объектов исследования представлены в табл. 1.

Основные результаты исследования

Результаты анализа содержания молекулярно-биохимических маркеров токсичности на системном и локальном уровнях и лапароскопические особенности ЭЯ в зависимости от состояния овариального резерва представлены нами ранее [9].

В рамках данного исследования линейные регрессии были определены для выявления демографических (возраст, паритет, индекс массы тела, характеристики менструального цикла и болевого синдрома), и/или ультразвуковых (размер, локализация кисты в яичнике, доплерометрические характеристики овариальной ткани), и/или молекулярно-биохимических (сывороточные показатели ЛДГ, ИЛ-6, ИЛ-8) характеристик, ассоциированных со степенью снижения уровня АМГ после цистэктомии.

Анализ демографических и клинических параметров не выявил достоверной взаимосвязи со снижением овариального резерва более чем на 50% после цистэктомии ($r = 0,32$). Содержание АМГ менее 1,5 нг/мл достоверно высоко коррелировало с неблагоприятным исходом оперативного вмешательства ($r = 0,723$).

Анализ ультразвуковых характеристик в моделях с одной переменной показал, что наиболее сильно со снижением овариального резерва и интраовариального кровотока после цистэктомии коррелировали наибольший диаметр образования — более 5 см ($r = 0,826$) и его «магистральная» локализация ($r = 0,743$). По всей вероятности, полученные данные можно объяснить необходимостью

более агрессивного гемостаза в области магистральных сосудов яичника при больших размерах и подобной локализации.

Согласно задачам исследования, были также определены значения молекулярно-биохимических маркеров токсичности, изначально влияющих на овариальный резерв, а также их пороговые значения, ассоциированные с неблагоприятным исходом операции.

При ROC-анализе (receiver operating characteristic) и оценке площади под ROC-кривой (показатель AUC — area under ROC curve) было выявлено, что определяющим значением точки «cut off» для ЛДГ сыворотки крови явилось значение 107,35 Ед/л, при повышении которого вероятность снижения АМГ более чем на 50% возрастает в 10,1 раза (точность — 90,00%; чувствительность — 93,10%; специфичность — 85,71%) (рис. 1). Для ИЛ-8 определяющее значение точки «cut off» составило 94,55 пг/мл, при повышении которого вероятность снижения АМГ более чем на 50% возрастает в 6,28 раза (точность — 88,00%; чувствительность — 89,66%; специфичность — 85,71%). Определяющее значение точки «cut off» по показателю ИЛ-6 составило 82,4 пг/мл, при повышении которого вероятность снижения АМГ более чем на 50% возрастает в 6,5 раза (точность — 90,00%; чувствительность — 93,10%; специфичность — 85,71%).

Суммируя полученные данные, удалось установить, что при прогнозировании снижения АМГ более чем на 50% окончательная модель логистической регрессии включает такие показатели, как базовые значения АМГ, размер и локализация образования, а также определенные пороговые значения системных показателей молекулярно-биохимических маркеров токсичности (ЛДГ, ИЛ-8, ИЛ-6). Полученные результаты представлены в виде балльной диагностической шкалы, позволяющей прогнозировать влияние цистэктомии на овариальный резерв (табл. 2).

Установлено, что наиболее значимыми факторами являются ультразвуковые и молекулярно-биохимические маркеры. Максимальная оценка составила 15 баллов. При суммарном наборе 7 баллов и более прогнозируется риск повреждения овариального резерва после цистэктомии на 50% и более (высокий риск).

Пример 1. Пациентка М., 36 лет. Диагноз: эндометриоза правого яичника. Данные УЗИ: эндометриоза правого яичника максимальным диаметром 6,0 см, магистральная локализация. Лабораторные показатели

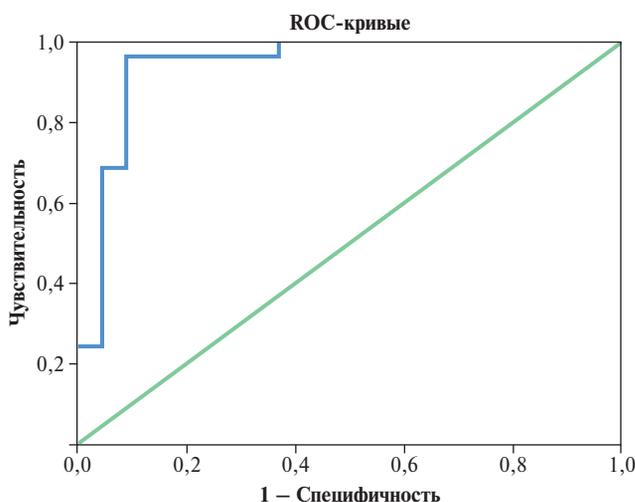


Рис. 1. ROC-кривая для ЛДГ сыворотки крови в прогнозе снижения АМГ

Таблица 2. Шкала прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ

Параметр	ОП	ОР (95%-й ДИ)	ОШ (95%-й ДИ)	<i>p</i>	Баллы
<i>Ультразвуковые маркеры</i>					
Наибольший диаметр кисты > 5 см	1,75	7,97 (3,09–20,53)	26,25 (4,96–30,43)	<0,001	2
Билатеральность	1,5	6,83 (2,63–17,96)	9,45 (3,11–11,52)	<0,001	1
Магистральная локализация кисты	1,94	10,62 (5,83–13,89)	28,12 (3,73–15,11)	<0,001	2
<i>Молекулярно-биохимические маркеры</i>					
АМГ <1,5 нг/мл	1,91	4,36 (1,29–4,54)	9,36 (1,49–5,84)	<0,001	3
ЛДГ(С) >107,35 Ед/л	1,64	3,92 (2,68–7,05)	12,92 (3,78–10,05)	<0,001	3
ИЛ-6(С) >82,4 пг/мл	1,5	6,83 (3,37–11,63)	85,50 (13,01–62,03)	<0,001	2
ИЛ-8(С) >94,55 пг/мл	1,45	6,57 (3,28–8,96)	54,89 (2,97–12,32)	<0,001	2

Примечание. ОП — отношение правдоподобия; ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов; ЛДГ(С) — ЛДГ сыворотки крови; ИЛ-6(С) — ИЛ-6 сыворотки крови; ИЛ-8(С) — ИЛ-8 сыворотки крови.

ли: уровень АМГ — 1,35 нг/мл; ЛДГ — 385,54 Ед/л; ИЛ-6 — 95,4 пг/мл; ИЛ-8 — 115,3 пг/мл. Сумма баллов: 2+0+2+3+3+2+2 = 14. Заключение: пациентка относится к группе высокого риска снижения РО после цистэктомии.

Пример 2. Пациентка Н., 25 лет. Диагноз: эндометриома левого яичника. Данные УЗИ: эндометриома левого яичника максимальным диаметром 4,0 см, магистральная локализация. Лабораторные показатели: уровень АМГ — 2,5 нг/мл; ЛДГ — 87,64 Ед/л; ИЛ-6 — 85,4 пг/мл; ИЛ-8 — 95,3 пг/мл. Сумма баллов: 0+0+2+0+0+2+2 = 6. Заключение: пациентка относится к группе низкого риска снижения овариального резерва после цистэктомии по разработанной оригинальной технологии.

Ретроспективно в ходе проверки эффективности предложенного алгоритма было установлено, что при выполнении операции по разработанной оригинальной технологии и количестве менее 7 баллов (т.е. при отсутствии базовых неблагоприятных условий) у 74,6% пациенток через 3 мес после операции достоверных отличий показателей АМГ от исходных уровней выявлено не было ($p > 0,05$). При этом в группе неблагоприятного прогноза у 67,5% пациенток зарегистрировано снижение АМГ в 1,3–1,5 раза. Исходя из полученных данных точность представленной модели составляет 90,0%; чувствительность — 93,1%; специфичность — 87,3%.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Разработанная шкала прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ, включающая комплексную дооперационную оценку ультразвуковых параметров (размеры эндометриомы, локализация, билатеральность) и молекулярно-биохимических маркеров токсичности на системном уровне (ЛДГ, ИЛ-6 и ИЛ-8), позволяет прогнозировать отдаленные результаты лечения.

Обсуждение основного результата исследования

На сегодняшний день АМГ признан биомаркером «золотого стандарта» для оценки овариального резерва и коррелирует с количеством ооцитов в яичниках [10], именно поэтому этот показатель был выбран как ос-

новной фактор, характеризующий влияние цистэктомии на овариальный резерв.

В настоящее время лапароскопию следует рассматривать как «золотой стандарт» при лечении эндометриодных кист яичников [7]. Однако вопросы влияния хирургического лечения ЭЯ на овариальный резерв также, как и показания к хирургическому лечению, до настоящего времени остаются дискуссионными.

В целом хирургическая тактика лечения эндометриом соответствует таковой, как и при любой доброкачественной опухоли яичника. Но при этом должны соблюдаться все принципы щадящей микрохирургии с использованием современных методов лечения с целью максимального сохранения здоровой ткани яичника, особенно у женщин репродуктивного возраста, для сохранения овариального резерва. В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях указано, что если размер кисты более 3 см, то ее удаляют, так как спонтанно регрессировать эндометриома не может, возможна малигнизация, а также для улучшения результатов лечения с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [11, 12]. Согласно Глобальному консенсусу по современному ведению эндометриоза (2013), лапароскопическую экцизию следует проводить при ЭЯ размером более 4 см в диаметре. При этом, в соответствии с утвержденными Минздравом России в 2020 г. клиническими рекомендациями по эндометриозу, оперативное лечение лапароскопическим доступом является преимущественным для диагностики и лечения впервые выявленного ЭЯ с целью верификации диагноза, но не указаны размеры ЭЯ, подлежащих хирургическому лечению [12].

Вопросы влияния хирургического лечения эндометриом на овариальный резерв до настоящего времени остаются дискуссионными. Повреждение овариального резерва при выполнении операции тревожит, но в балансе между пользой для репродуктивной системы и рисками малигнизации образования. В литературе обсуждаются различные варианты оперативных вмешательств на яичниках (цистэктомия, фенестрация, двух-трехшаговая техника, а также использование различных видов энергий), однако единого мнения относительно использования того или иного метода лечения нет [5, 6].

Литературные данные в целом свидетельствуют о том, что хирургическое лечение эндометриом негативно влияет на овариальный резерв. Так, уровень АМГ снижается в послеоперационном периоде при кистах размерами не менее 5 см, особенно с двусторонним поражением яичников. В то же время другие исследования свидетель-

ствуют о том, что снижение овариального резерва отмечается при эндометриомах любого размера, к тому же предоперационный уровень АМГ не позволяет надежно прогнозировать результаты последующего лечения бесплодия у этих пациенток [13].

Проведенный аудит научных исследований позволил также выделить работы, посвященные коррелятивному анализу отдельных характеристик эндометриом и воздействия цистэктомии на овариальный резерв. В частности, некоторые работы посвящены влиянию типа кисты (эндометриома/неэндометриома), размеров, билатеральности, а также использования различных технологий гемостаза на овариальный резерв [14].

Таким образом, в рамках настоящего исследования впервые была предпринята попытка объединить хорошо известные параметры в единую шкалу, позволяющую уже на дооперационном этапе прогнозировать изменения овариального резерва после цистэктомии.

Дискуссионным остается также и использование различных технологий удаления эндометриом параллельно с характеристиками применяемых хирургических энергий.

На сегодняшний день существует несколько вариантов хирургического лечения эндометриом. К органосохраняющим относят: трансвагинальную пункцию и аспирацию под контролем УЗИ, лапароскопическую аспирацию, фенестрацию и абляцию, тотальную цистэктомию. Доказано, что любая техника с сохранением псевдокапсулы кисты ассоциирована с высоким риском рецидива, а также высокой вероятностью сохранения сопутствующих эндометриозу симптомов [15]. Главная проблема цистэктомии при эндометриоидных кистах яичников вызвана наличием плотных подэпителиальных сращений между капсулой кисты и воротами яичников — места прохождения основных кровеносных и лимфатических сосудов, питающих яичник.

Эксцизия капсулы кисты с помощью техники “stripping” (цистэктомия) в настоящее время большинством исследователей считается наиболее оптимальной в сравнении с техниками дренирования и абляции, поскольку обеспечивает минимальное количество рецидивов и увеличивает вероятность спонтанной маточной беременности [16]. В то же время показано, что эксцизия капсулы кисты негативно влияет на состояние овариального резерва в оперированном яичнике за счет термальной деструкции здоровой яичниковой ткани, приводящей к потере антральных фолликулов [17].

После публикации Кохрановского обзора в 2008 г. большинство хирургов отдавали предпочтение методу абляции. Однако, по мнению ряда авторов, результаты данного обзора сомнительны, поскольку основаны только на анализе исследований, включающих использование биполярной энергии без учета результатов CO₂, лазерной и плазменной энергии [18].

В собственной практике, учитывая данные о повреждении овариальной ткани биполярной энергии, уже с 2011 г. мы применяем аргоноплазменную энергию, получая воодушевляющие отдаленные результаты в отношении рецидивов и частоты спонтанной маточной беременности [19]. Использование этой технологии позволяет уменьшить травматичность цистэктомии: контролировать глубину коагуляции и степень термального повреждения. Полученные нами данные корреспондируются с результатами других исследователей, показавших, что использование аргоноплазменной коагуляции при выполнении цистэктомии обладает меньшей травматичностью и приводит к увеличению

частоты наступления беременности у пациенток репродуктивного возраста [5].

Анализ литературных источников, оценивающих влияние эксцизии эндометриоидных образований яичников на овариальный резерв, показал, что цистэктомия действительно снижает овариальный резерв, оцениваемый на основании уменьшения содержания АМГ на 40%, однако ввиду отсутствия гомогенности проведенных исследований данный вопрос требует дальнейшего изучения [20].

В настоящем исследовании впервые проведен анализ, в котором с помощью модели логистической регрессии выделены значимые характеристики эндометриом, достоверно определяющие при комплексной оценке вероятностные риски снижения овариального резерва после проведенного хирургического лечения. Особый акцент в рамках данного исследования следует сделать на разработанной технологии оперативного вмешательства, включающей комбинированную технику и минимизацию применения хирургических энергий.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- 1) ряд клинических, ультразвуковых и молекулярно-биохимических предикторов, определяемых на дооперационном этапе, могут быть использованы в комплексной оценке с помощью балльной диагностической шкалы для прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии при эндометриоме;
- 2) разработанная технология оперативного лечения при наличии благоприятных базовых параметров эндометриом позволяет выполнять цистэктомию с минимальными последствиями для овариального резерва.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с отсутствием сравнения различных технологий оперативного вмешательства и их влияния на овариальный резерв с помощью разработанной диагностической шкалы. Перспективно также углубленное изучение генетических детерминант, предопределяющих тот или иной вариант развития заболевания.

Заключение

Таким образом, при выборе тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников индивидуальный риск прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии возможно оценить с помощью разработанной балльной диагностической шкалы.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.А. Дутов, М.Р. Оразов, М.А. Союнов — написание текста, проведение исследования, финальная вычитка. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Сонова М.М., Арсланян К.Н., и др. Особенности хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Лечащий врач*. — 2019. — № 9. — С. 83–87. [Adamyany LV, Sonova MM, Arslanyan KN., et al. Features of chronic pelvic pain in patients with external genital endometriosis. *Lechashhij Vrach*. 2019;9:83–87. (In Russ.)].
2. Younis JS, Shapso N, Fleming R, et al. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(3):375–391. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy049>
3. Karadağ C, Demircan S, Turgut A, et al. Effects of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with endometrioma and dermoid cyst. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020;17(1):15–20. doi: <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2020.37605>
4. Анненкова Е.И. Версии и контраверсии лечения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 6. — № 3. — С. 97–104. [Annenkova EI. Versions and controversions of patients with endometrioid cysts and infertility treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;6(3):97–104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13011>
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Мусаев Р.Д. Овариальный резерв у больных с эндометриоидными кистами яичников после лапароскопических операций с использованием высоких хирургических энергий. *Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*. — М., 2011. — С. 101–102. [Strizhakov AN, Davydov AI, Musaev RD. Ovarial'nyj rezerv u bol'nyh s endometrioidnymi kistami yaichnikov posle laparoskopicheskikh operacij s ispol'zovaniem vysokih hirurgicheskikh energij. *Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanij*. Moskva; 2011. S. 101–102. (In Russ.)].
6. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Абитова М.З., и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему // *Гинекология*. — 2020. — Т. 22. — № 5. — С. 44–49. [Orazov MR, Khamoshina MB, Abitova MZ, et al. Ovarian endometriosis associated infertility: A modern view to the problem. *Gynecology*. 2020;22(5):44–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.5.200405>
7. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г., и др. «Агрессивность» цистэктомии при эндометриоидных кистах яичников // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 5–12. [Dubinskaya ED, Gasparov AS, Kosachenko AG, et al. “Aggressiveness” of cystectomy in endometrioid ovarian cysts. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018;17(1):5–12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-1-5-12>
8. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дутов А.А., и др. Молекулярно-биохимические факторы токсичности эндометриоидных кист и их влияние на овариальный резерв // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2020. — Т. 19. — № 1. — С. 45–51. [Dubinskaya ED, Gasparov AS, Dutov AA, et al. Molecular-biochemical factors of toxicity of endometriomas and their influence on ovarian reserve. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(1):45–51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-45-51>
9. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дутов А.А., и др. Овариальный резерв и эндометриоидные кисты яичников: клинические и ультразвуковые аспекты // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 24–31. [Dubinskaya ED, Gasparov AS, Dutov AA, et al. Ovarian reserve and endometrioid ovarian cysts: clinical and ultrasound aspects. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2017;19(1):45–51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-4-27-34>
10. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:281. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00281>
11. Delbos L, Legendre G, Rousseau M, et al. Prise en charge de l'endométriose par les chirurgiens gynécologues français: résultats d'une enquête de pratique [Surgical management of endometrioma: Result of French practice survey]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(8):936–941. (In French). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.06.005>
12. Эндометриоз: клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. 02.11.2020. [Endometrioz: Klinicheskie rekomendacii. Utverzhdeny Minzdravom Rossii. 02.11.2020. (In Russ.)]
13. Stochino-Loi E, Darwish B, Mircea O, et al. Does preoperative anti-müllerian hormone level influence postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? *Fertil Steril*. 2017; 107(3):707–713.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.013>
14. Ding Y, Yuan Y, Ding J, et al. Comprehensive Assessment of the Impact of Laparoscopic Ovarian Cystectomy on Ovarian Reserve. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(7):1252–1259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.07.011>
15. Давыдов А.И., Таирова М.Б., Шахламова М.Н. Абляция, эксцизия, склерозирование: что лучше при эндометриомах яичников малых размеров? // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 138–140. [Davydov AI, Tairova MB, Shahlamova MN. Ablation, excision, sclerosis: what is better for small ovarian endometriomas? *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(4):138–140. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-138-140>
16. Dubinskaya ED, Gasparov AS, Radzinsky VE, et al. Surgery for endometriomas within the context of infertility treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;241:77–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.08.009>
17. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med*. 2015;33(6):422–428. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1567820>
18. Candiani M, Ottolina J, Posadzka E, et al. Assessment of ovarian reserve after cystectomy versus “one-step” laser vaporization in the treatment of ovarian endometrioma: A small randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2018;33(12):2205–2211. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey305>
19. Гаспаров А.С., Титов Д.С., Дубинская Е.Д., и др. Клиническая оценка травматичности применения различных видов энергий при хирургическом лечении доброкачественных опухолей яичников // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 9. — С. 25–29. [Gasparov AS, Titov DS, Dubinskaya ED, et al. Clinical evaluation of the traumaticity of the use of various types of energy in the surgical treatment of benign ovarian tumors. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;9:25–29. (In Russ.)]
20. Wang Y, Ruan X, Lu D, et al. Effect of laparoscopic endometrioma cystectomy on anti-Müllerian hormone (AMH) levels. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):494–497. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1549220>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дубинская Екатерина Дмитриевна, д.м.н., профессор [*Ekaterina D. Dubinskaya*, MD, PhD, Professor];
адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8 [address: 8 Miklukho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russia];
e-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru, SPIN-код: 9462-1471, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-0381>

Гаспаров Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [*Alexander S. Gasparov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: 13513522@mail.ru, SPIN-код: 9320-5417, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6301-1880>

Дутов Александр Александрович, к.м.н., ассистент кафедры [*Alexander A. Dutov*, MD, Assistant of the Department];
e-mail: aleks.dutov@yandex.ru, SPIN-код: 9320-5417, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-6323>

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор [*Mekan R. Orazov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: omekan@mail.ru, SPIN-код: 1006-8202, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>

Союнов Мухаммедназар Аманович, д.м.н., профессор [*Mukhammednazar A. Soyunov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: msoiunov@mail.ru, SPIN-код: 4159-5812, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9156-6936>

Д.Е. Галкина, Т.А. Макаренко, Д.В. Окладников

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

Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности

В данной статье представлен обзор зарубежных и отечественных данных (Web of Science, e-LIBRARY, Scopus, PubMed) за период 1998–2021 гг., посвященных системе иммунной защиты матери и плода во время нормальной и патологически протекающей беременности. По результатам анализа литературных данных были выявлены изменения, происходящие на уровне клеточного и гуморального иммунитета, а также описаны механизмы работы врожденного и адаптивного иммунитета, системы комплемента при таких патологиях беременности, как невынашивание, угроза прерывания, преэклампсия, инфекционные осложнения. Сложно устроенная система защиты от отторжения плода является определенным регулирующим фактором в поддержании иммунологического баланса во время всего периода гестации, а нарушение в его работе лежит в основе формирования осложнений раннего и позднего послеродового периода, а также неонатальных патологий.

Ключевые слова: беременность, имплантация, врожденный иммунитет, трофобласт, T-лимфоциты, $\gamma\delta$ T-клетки, система комплемента, преэклампсия

Для цитирования: Галкина Д.Е., Макаренко Т.А., Окладников Д.В. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности. *Вестник РАМН.* 2022;77(1):13–24. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1507>

13

Введение

В настоящее время общепризнано, что успешная беременность требует фетопротективной иммунной системы матери, однако до сих пор до конца не изучены некоторые соматические, акушерские и главным образом факторы иммунной системы беременной женщины, способствующие нормально протекающей беременности и неосложненному течению послеродового периода, а также исключаящие формирование перинатальной патологии [1]. Важно понимать, что при нормально протекающей беременности достигается и поддерживается тонкий иммунологический баланс, при котором иммунная система матери переносит полуаллогенный плод, но сохраняет иммунитет против инфекционных агентов [2]. Однако эта иммунологическая парадигма может приводить к повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям как во время беременности, так и в послеродовом периоде.

Воспалительный процесс, вызванный определенными инфекционными агентами, а также некоторые неинфекционные осложнения беременности (преэклампсия (ПЭ), фетоплацентарная недостаточность, гестационный сахарный диабет) могут нарушить иммунологическое равновесие в системе взаимодействия плацента–плод и, в свою очередь, привести к состоянию неконтролируемого воспаления, активации иммунитета и дисрегуляции с трагическими последствиями для здоровья матери и плода [3].

Однако для объяснения механизмов иммунологической защиты необходимо четко понимать, что беременность — это состояние, при котором необходима высокая, зависящая от триместра пластичность иммунной системы матери, для того чтобы уравновесить иммуносупрессию негативных реакций по отношению к плоду и повысить резистентность к воздействию инфекционных агентов [3, 4].

D.E. Galkina, T.A. Makarenko, D.V. Okladnikov

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky,
Krasnoyarsk, Russian Federation

Immunological Aspects of Normal and Pathological Pregnancy

This article presents an overview of foreign and domestic data (Web of Science, e-LIBRARY, Scopus, PubMed) for the period 1998–2021, devoted to the system of immune protection of the mother and fetus during normal and pathologically occurring pregnancy. According to the results of the analysis of the literature data, changes occurring at the level of cellular and humoral immunity were revealed, and the mechanisms of innate and adaptive immunity, complement systems in such pathologies of pregnancy as miscarriage, threat of termination, preeclampsia, infectious complications were described. A complex system of protection against fetal rejection is a certain regulatory factor in maintaining the immunological balance during the entire gestation period, and a violation in its work underlies the formation of complications of the early and late postpartum period, as well as neonatal pathologies.

Keywords: pregnancy, implantation, innate immunity, trophoblast, T-lymphocytes, $\gamma\delta$ T cells, complement system, preeclampsia

For citation: Galkina DE, Makarenko TA, Okladnikov DV. Immunological Aspects of Normal and Pathological Pregnancy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(1):13–24. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1507>

Иммунологические особенности взаимодействия матери и плода

Имплантация как первый этап беременности представляет собой динамический процесс, при котором полуаллогенный эмбрион «информирует» о своем присутствии в матке и должен быть распознан и адекватно воспринят иммунной системой матери. В то же время материнские иммунные клетки должны иметь способность вырабатывать определенную защитную реакцию против бактерий или патогенов, которые могут нанести вред плоду [4]. При интерстициальной (инвазивной) имплантации и гемохориальном типе плаценты формируются две поверхности контакта: первая — базальный слой эндометрия матери и плода, при этом происходит установление взаимосвязи материнской клетки иммунной системы с цитотрофобластом; под второй поверхностью контакта на более поздних сроках беременности понимается взаимосвязь между ворсинами хориона и материнской кровью, в которой циркулируют иммунокомпетентные клетки [5].

Определяющую роль в формировании иммунологической толерантности в системе мать—плод играют клетки иммунной системы матери, участвующие в трансформации эндометрия перед имплантацией бластоцисты. Следует помнить, что существуют налаженные иммунологические механизмы взаимодействия между плацентой и трофобластом, которые обеспечивают нормальное течение беременности, тогда как при патологической беременности (преэклампсии, воспалительных осложнениях, невынашивании) все алгоритмы взаимодействия двух этих иммунных систем остаются еще недостаточно изученными [6].

После того как происходит адгезия бластоцисты к эндометрию, начинается этап формирования трофобласта, при этом клетки трофоэктодермы дифференцируются на синцитио- и цитотрофобласт, имеющие разные функциональные свойства. Так, синцитиотро-

фобласт лежит в основе образования ворсинчатого цитотрофобласта, является источником стволовых клеток, также выполняя трофическую и метаболическую функцию в системе мать—плод. При этом определяющими структурными элементами, которые лежат в основе формирования плаценты, являются ворсины, часть которых закрепляется за децидальную оболочку матки и формирует трофобластические колонки, а часть не закрепляется и дифференцируется в синцитиотрофобласт. Следует отметить, что фиксированные ворсины обладают выраженными инвазивными свойствами, приводящими к экспрессии рецепторов и цитокинов (табл. 1).

Влияние цитокинов на функциональную активность трофобласта при нормальной и патологически протекающей беременности

При нормально протекающей беременности существуют закономерности влияния секреции определенных цитокинов на функциональную активность клеток трофобласта. При этом поддержанию жизнеспособности клеток трофобласта опосредованно способствуют интерлейкины IL-10, IL-1 β и плацентарный фактор роста (PIGF), антиапоптотическое действие оказывает stroma derived factor (SDF), тогда как фактор некроза опухоли α (TNF- α) ингибирует рост первичной культуры клеток трофобласта [6].

Дифференцировку клеток трофобласта контролируют такие цитокины, как эпидермальный фактор роста (EGF), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Установлено, что EGF, M-CSF, GM-CSF, IGF-I участвуют в стимуляции дифференцировки цитотрофобласта в направлении ворсинчатого цитотрофобласта, тогда как трансформирующий фактор роста β (TGF- β) способствует формированию трофобластических колонок. Фактор ингибирования

14

Таблица 1. Экспрессия рецепторов и секреция цитокинов различными субпопуляциями клеток трофобласта [6]

Субпопуляция клеток трофобласта	Экспрессия рецепторов для цитокинов	Экспрессия адгезионных молекул	Секреция цитокинов
Синцитиотрофобласт	Vascular endothelial growth factor (VEGFR-1), интерфероны: IFN- γ R1, IFN- γ R2, leukemia inhibitory factor receptor (LIFR)	Н/д	IL-10, Stroma derived factor (SDF-1), IL-4, CSF-1, фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-1 β , VEGF, VEGF-C
Цитотрофобласт	VEGFR-1, IFN- γ R1, LIFR, интерлейкины: IL-10R, IL-4R, цитокин CXCR4, инсулиноподобный фактор роста (IGF-1R)	Е-кадгерин, α 6 β 4	IL-10, SDF-1, IFN γ , IL-1 β , IL-4, IGF-II, VEGF, VEGF-C
Цитотрофобласт колонок	IFN- γ R1, IFN- γ R2	α v β 6, platelet/endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1), α 1 β 1, α 5 β 1 и α 2 β 1	IGF-II, VEGF
Эндоваскулярный цитотрофобласт	LIFR, bFGFR	α 4 β 1, α v β 6, α v β 3 VCAM-1, PECAM-1	VEGF-C
Интерстициальный цитотрофобласт	LIFR	Н/д	VEGF-C
Вневорсинчатый трофобласт	CCR1 (рецептор MCP-1), VEGFR-1, IFN- γ R1, LIFR, CXCR4	α 5, α 1 β 1, α 5 β 1, α v β 3 и vascular cell adhesion molecule (VCAM-1)	VEGF, SDF-1, трансформирующий фактор роста (TGF β 2), Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed (RANTES), IGF-I, IGF-II

лейкозных клеток (LIF) участвует в процессе образования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта [6].

Стимулирующее действие на миграцию трофобласта оказывают следующие цитокины: HGF, EGF, IL-11, LIF, SDF, IL-1 β , IL-6, IP-10 (CXCL10), IL-8. Тогда как IFN- γ , TGF- β , TNF- α в условиях *in vitro*, IL-11 приводят к ингибированию процесса миграции трофобласта. Пролиферацию клеток трофобласта стимулируют EGF, HGF, VEGF, PlGF, LIF, GM-CSF, PDGF, bFGF, SDF [6].

Очевиден тот факт, что цитокины, секретируемые клетками в зоне маточно-плацентарного контакта, влияют на функциональное состояние клеток трофобласта. В табл. 2 представлены стимулирующие и ингибирующие влияния на клетки трофобласта различных цитокинов [6].

К иммунологическим факторам нарушения механизмов фетопротекции при патологически протекающей беременности относятся: увеличение содержания провоспалительных цитокинов (IL-6, IFN- γ , IL-8) и уровня белков острой фазы (С-реактивного белка, гаптоглобина, церулоплазмينا, α 1-антитрипсина) в течение всего периода гестации [7, 8]. Провоспалительная направленность клеточных реакций системы иммунитета выявлена при угрозе прерывания беременности с ранних сроков, при этом она сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы на фоне снижения синтеза противовоспалительных медиаторов [8]. Соотношение факторов апоптоза и патологической гибели клеток свидетельствует о том, что при выкидыше и невынашивании отсутствует преобладание процессов позитивной активации иммунокомпетентных клеток, о чем говорит снижение уровня IL-2 и абсолютной численности лимфоцитов, несущих маркеры готовности к пролиферации CD25 (отражают способность активированных Т-лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке, стимулируют антителообразование и цитотоксичность), CD71 (обнаруживается на большинстве делящихся клеток, появляется на лейкоцитах при их активации) [8, 9].

При преэклампсии определяющее значение имеет снижение функциональной активности факторов неспецифической резистентности на фоне увеличения уровня провоспалительных цитокинов. Выявлено, что с нарастанием тяжести преэклампсии снижаются метаболическая активность моноцитов, фагоцитарное число нейтрофилов и общая поглотительная емкость крови [16, 21]. Наряду со снижением уровня экспрессии молекул адгезии и чувствительности лимфоцитов к активационной гибели, имеет место рост гемолитической активности комплемента, повышающей риски развития тромботической микроангиопатии [8, 9]. Следует обратить внимание, что ключевая роль в развитии тромботической микроангиопатии принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции, при которой происходит нарушение физиологической тромборезистентности эндотелия, активируется адгезия лейкоцитов и системы комплемента, нарушается регуляция метаболизма фактора Виллебранда, изменяется скорость кровотока в микрососудистом русле [10]. При этом нарастающая активация процессов системного воспаления и коагуляции приводит к дальнейшему прогрессирующему повреждению эндотелия, что замыкает порочный круг патологических процессов и в итоге проявляется развитием тромбозов [10].

Врожденный иммунитет при нормальной и патологически протекающей беременности

Основным условием толерогенного свойства плаценты по отношению к плоду являются особенности взаимодействия клеток адаптивного и врожденного иммунитета. При этом система врожденного иммунитета реализует свои функции через клетки-макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, а также естественные киллеры, или НК-клетки, и гуморальные факторы — естественные антитела, цитокины,

Таблица 2. Влияние различных цитокинов на функциональную активность клеток трофобласта (модифицированная таблица Э.К. Айламазян, 2013 [6])

Цитокин	Механизм влияния
Интерлейкин IL-1 β (эндометрий, цитотрофобласт, децидуальные макрофаги, синцитиотрофобласт, цитотрофобласт, плацентарные макрофаги, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↑ Инвазии, миграции
Интерлейкин IL-6 (цитотрофобласт, эндометрий, децидуальные макрофаги, плацентарные макрофаги, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↑ Миграции
Туморнекротизирующий фактор альфа — TNF- α (макрофаги, трофобласт, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↓ Миграции
Интерферон IFN- γ (децидуальные макрофаги, dNK-клетки, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↓ Миграции
Интерлейкин IL-12 (макрофаги, дендритные клетки, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↓ Инвазии
Туморнекротизирующий фактор β — TGF- β (dNK-клетки, трофобласт)	↓ Миграции
Фактор роста эндотелия сосудов — VEGF-A (децидуальные и плацентарные макрофаги, трофобласт, эндотелиальные клетки)	↑ Пролиферации. ↑ Экспрессии интегринов α v β 3
Фактор роста эндотелия сосудов — VEGF-C (dNK-клетки, трофобласт)	↑ Устойчивости против цитотоксичности НК-клеток
Хемокин IP-10 (стромальные клетки эндометрия, моноциты)	↑ Миграции
Интерлейкин IL-8 (эндометрий, плацентарные и децидуальные макрофаги, эндотелиальные клетки, децидуальные CD8+ Т-клетки)	↑ Миграции, жизнеспособности. ↑ Экспрессии интегринов α 1 и β 5. ↑ Продукции MMP и инвазии

Таблица 3. Распознавание в системе врожденного иммунитета

Вид рецептора	Описание
Мембранные рецепторы	Toll-подобные (TRL1-10). С-лектиновые. Рецепторы-мусорщики (skavenger-рецепторы). Интегриновые
Внутриклеточные (цитозольные) рецепторы	Nucleotide-oligomerizing domain (NOD). RID (RLR (RIG-like receptors)). DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors (DAI)
Секретируемые рецепторы	Пентаксины. Коллектины. Компоненты системы комплемента. Фиколины

комплемент, белки острой фазы воспаления, катионные противомикробные пептиды, лизоцим [11].

При этом активация врожденного иммунитета начинается с распознавания антигенных структур с помощью многочисленных рецепторов (табл. 3).

Особую группу рецепторов врожденного иммунитета формируют паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptor, PRR), к которым относятся Toll-, NOD-, RID-рецепторы. Эти рецепторы распознают общие для многих типов микроорганизмов структуры — липополисахариды, пептидогликаны, флагеллин. При этом Toll-рецепторы имеют на своей поверхности различные клетки иммунной системы, такие как моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, лимфоциты, а также фибробласты, эпителиальные, эндотелиальные клетки. У человека существует 10 Toll-подобных рецепторов, часть которых представлена в табл. 4, 5 [11].

Экспрессия TLR обеспечивает важную связь между врожденным и адаптивным иммунитетом, поскольку их активация приводит к превращению фагоцитов в эффективные антигенпрезентирующие клетки. Экспрессия большинства Toll-рецепторов увеличивается при действии провоспалительных цитокинов [11].

Таблица 4. Toll-подобные рецепторы (TLR) человека и их лиганды

TLR	Лиганды	Патогены
TLR1	Липопептиды	Грамотрицательные бактерии, микобактерии
TLR2	Пептидогликан, липотейхоевые кислоты	Грамположительные бактерии, грибы
TLR3	Двухцепочные РНК	Вирусы
TLR4	Липополисахарид	Грамотрицательные бактерии
TLR5	Флагеллин	Бактерии
TLR6	Диациллилопептиды, липотейхоевые кислоты	Микобактерии, грамположительные бактерии, грибы
TLR7	Одноцепочечные РНК	Вирусы

Таблица 5. Toll-подобные рецепторы, расположенные на клетках иммунной системы

Клетки иммунной системы	Toll-рецепторы
Нейтрофилы	TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
Моноциты/макрофаги	TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8
Дендритные клетки	TLR 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10
В-лимфоциты	TLR 1, 3, 6, 7, 9, 10
Т-лимфоциты (Th1/Th2)	TLR 2, 3, 5, 9
Т-лимфоциты (регуляторные)	TLR 2, 5, 8

Следует отметить, что одно из наиболее частых осложнений на ранних сроках беременности — самопроизвольный выкидыш, который встречается в 15–20% всех беременностей [12]. Привычное невынашивание беременности, которое, согласно определению, характеризуется тремя последовательными потерями беременности до 22 нед гестационного периода, по сути является акушерским синдромом гетерогенной этиологии и встречается у 3–5% всех фертильных женщин [12]. При этом примерно в 40% случаев не удастся выявить никаких причинных факторов его развития [12].

Ряд авторов описали роль TLRs в патогенезе самопроизвольных выкидышей ранних сроков [11, 15]. Так, *in vitro* было установлено, что активация TLR5 в клетках эндометрия препятствует адгезии трофобласта, к такому же эффекту приводит стимуляция белка сигнального пути TLR NF-κB [11, 15]. Активация гетеродимеров TLR1/TLR2 или TLR2/TLR6 влечет индукцию воспалительного ответа, что является причиной невынашивания беременности [11].

По данным W. Aboussahoud et al. (2010), снижение экспрессии TLRs, а также белков их сигнального пути играет важную роль в развитии инфекционно-воспалительных осложнений во время беременности и в послеродовом периоде [8].

NOD-рецепторы представляют собой еще одну группу рецепторов врожденного иммунитета, которые распознают вещества, образующиеся при повреждении клеток организма (АТФ, кристаллы мочевой кислоты) и вызывают развитие воспалительного процесса. NOD-рецепторы присутствуют на макрофагах, дендритных клетках, эпителии слизистых оболочек [11]. При этом, по данным F. Zhou (2021), повышенная экспрессия инфламмосомы NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3) участвует в механизмах привычного невынашивания беременности, а активация данной инфламмосомы в трофобластах периферической крови играет ключевую роль в патогенезе преэклампсии [12].

Один из основных факторов врожденного иммунитета — комплемент, представляющий собой сывороточные белки крови, каскадная активация которых приводит к лизису бактерий, собственных клеток, инфицирован-

ных внутриклеточными паразитами, а также к разрушению иммунных комплексов.

Следует отметить, что система комплемента играет определяющую роль в состоянии иммунной системы у беременных и родильниц, оказывая как защитное, так и повреждающее действие на плацентарном уровне. Активация комплемента на границе мать–плацента–плод способствует защите от инфекционных агентов, а также приводит к элиминации апоптотических и некротических клеток, обеспечивает физиологическое сосудистое ремоделирование спиральных артерий, характеризующееся потерей гладкомышечных клеток и превращением их в крупные расширенные сосуды [14–16].

Система комплемента состоит из более чем 20 инертных белков сыворотки, 9 из которых являются основными (C1–C9), при этом организация комплемента в единое целое, или его активация, происходит при внедрении в организм чужеродных антигенов [15].

Существуют три механизма, по которым происходит активация системы комплемента: классический, лектиновый или альтернативный.

Альтернативный путь активации — неспецифический процесс, который запускают компоненты клеточной стенки (липополисахариды) бактерий (особенно грамотрицательных), грибов, гельминтов, инфицированных вирусами клеток.

Фермент сыворотки C3-конвертаза адсорбируется на мембране микроорганизма, а белок пропердин стабилизирует эту связь. C3-конвертаза активирует C3 и C5, при этом продукты активации C3b и C5b соединяются с мембраной микроорганизма, C3a и C5a поступают в циркулирующую кровь. Далее с мембраной микробной

клетки последовательно соединяются белки мембрано-атакующего комплекса — C6, C7, C8, C9. Так формируется трансмембранный канал, через который внутрь микроорганизма поступают ионы натрия и воды, что и приводит к лизису атакуемой клетки [15].

Классический путь активации комплемента происходит за счет иммунных комплексов: антиген + специфическое антитело. Процесс начинается с активации C1, C4 и C2, при котором формируется сложный комплекс, работающий как C3-конвертаза. Последующие процессы аналогичны механизмам активации по альтернативному пути и завершаются формированием трансмембранного канала и лизисом иммунного комплекса (рис. 1).

Выделим особенности реагирования системы комплемента при патологическом течении беременности. Так, при преэклампсии усугубляются апоптоз и фрагментация плацентарной ткани из-за механического и окислительного дистресса синцитиотрофобласта, который выстилает плацентарные ворсинки [16]. Следует помнить, что комплемент обладает способностью стимулировать воспаление и облегчать фагоцитоз частиц плацентарного происхождения и апоптотических клеток макрофагами [16, 17], а при преэклампсии перегрузка поврежденными плацентарными клетками или дисрегуляция системы комплемента могут привести к недостаточному клиренсу апоптотических частиц и продуктов распада плаценты. Чрезмерное повреждение плаценты может обусловить секвестрацию микрочастиц, таких как плацентарные пузырьки, в капиллярах клубочков почек и других уязвимых тканях [16]. Описанные процессы способствуют проявлению типичных диагностических симптомов преэклампсии: протеинурии и впервые возникшей артериальной

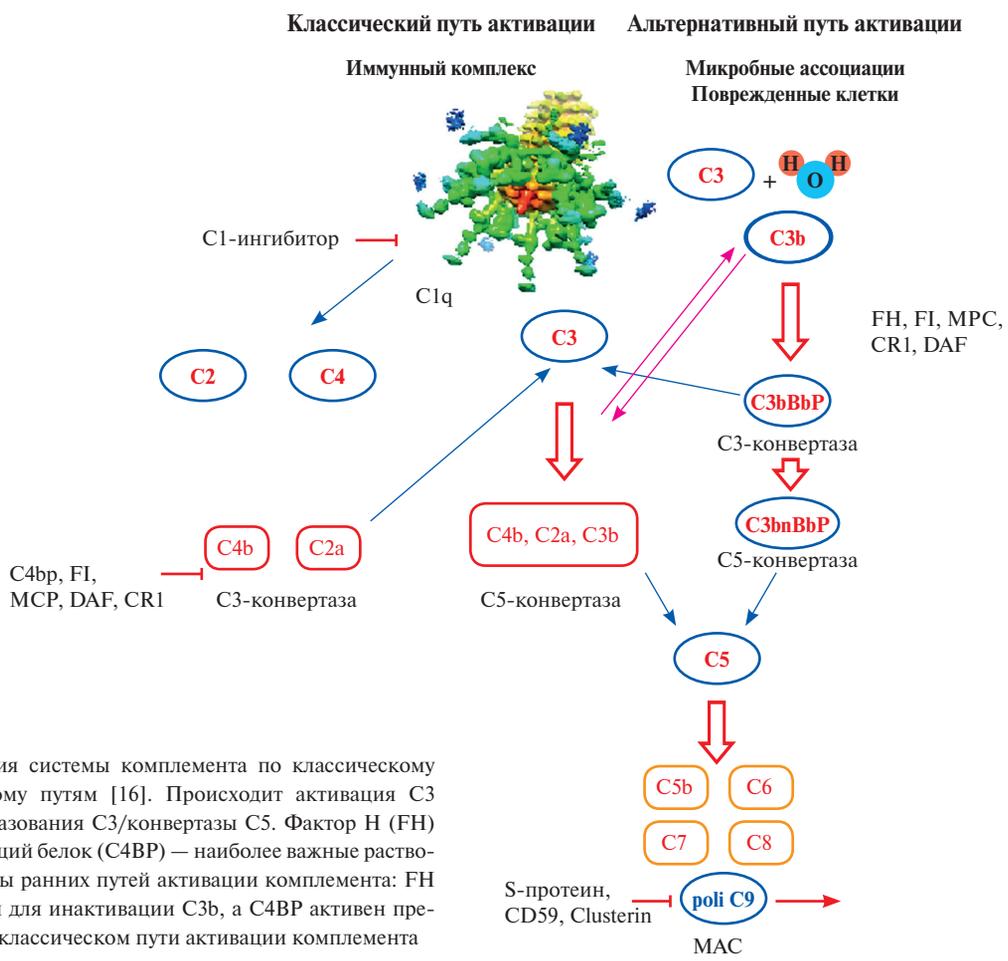


Рис. 1. Активация системы комплемента по классическому и альтернативному путям [16]. Происходит активация C3 посредством образования C3/конвертазы C5. Фактор H (FH) и C4b-связывающий белок (C4BP) — наиболее важные растворимые регуляторы ранних путей активации комплемента: FH особенно значим для инактивации C3b, а C4BP активен преимущественно в классическом пути активации комплемента

гипертензии. При этом при ПЭ отмечается гиперактивация системы комплемента: количество циркулирующих продуктов активации комплемента повышается при тяжелой преэклампсии с ранним началом и поздним началом [16, 17].

У женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе отмечаются гипокомплементемия, а также значительное снижение экспрессии DAF/CD55 в трофобластах с потерей защиты от активации комплемента [16, 18].

Запуск преждевременных идиопатических родов, как правило, рассматривается системой комплемента как воспалительный процесс, при этом отмечается повышенная экспрессия факторов Bb, C5a, а также CD55 [18].

Активация комплемента, вызванная воспалением, которое индуцируется имплантацией эмбриона, может привести к повреждению клеток трофобласта, что является предрасполагающим фактором осложнений беременности в том случае, если эти клетки не защищены регуляторами комплемента CD55, CD46 и CD59, которые экспрессируются на их поверхности [19]. Однако неконтролируемая активация комплемента вызывает изменения плаценты, приводящие к неблагоприятным исходам беременности. Это может происходить при патологических состояниях, характеризующихся плацентарной локализацией комплемент-фиксирующих антител, направленных против β -2-гликопротеина-1, как у больных с антифосфолипидным синдромом, или циркулирующих иммунных комплексов, депонированных в плаценте, как у больных с системной красной волчанкой [20].

Основными клетками иммунологического контроля являются натуральные киллеры (НК), действие которых направлено на уничтожение вирусинфицированных и опухолевых клеток до формирования адаптивного иммунного ответа. Это зернистые лимфоциты, в цитоплазме которых имеется большое количество гранул, содержащих перфорины и гранзимы. При контакте с клеткой-мишенью перфорины выбрасываются во внеклеточное пространство и образуют поры в клетке-мишени, через которые в клетку попадают гранзимы, способные активировать каспазы и инициировать апоптоз. При этом натуральные киллеры не распознают специфический антиген. Они осуществляют лизис собственных клеток, на поверхности которых снижена экспрессия молекул гистосовместимости — human Leukocyte Antigens I класса (HLA I или MHC I), что часто наблюдается при вирусных инфекциях и раке [11]. При этом при нормально протекающей беременности НК-клетки сохраняют иммунологическую толерантность в отношении клеток плаценты и трофобласта, тогда как при ПЭ и привычном невынашивании отмечается усиление цитотоксической активности НК-клеток [12].

Экспрессия определенных гликопротеинов может быть связана с этапом развития НК-клеток либо с их активацией. Классический метод определения НК-клеток предполагает оценку популяции лейкоцитов CD16, CD56 [11]. Гликопротеин CD16 представляет собой низкоаффинный рецептор для IgG (Fc γ RIIIA), с участием которого реализуются реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Молекула CD56 участвует в межклеточной адгезии. Однако эти маркеры не являются высокоспецифичными для натуральных киллеров. Так, молекулы CD16 определяют на поверхности моноцитов и части дендритных клеток периферической крови, а экспрессия CD56 обнаруживается на CD3-клетках. На некоторых НК-клетках экспрессия CD16 снижена

Таблица 6. Экспрессия НК-клетками сигнальных рецепторов и молекул адгезии на поверхности клеток

Сигнальные рецепторы и молекулы адгезии	Особенности экспрессии
Молекулы адгезии	CD56, CD57, CD11a/CD18, CD11b, CD11c, CD54, CD58
Рецепторы: <ul style="list-style-type: none"> • цитокинов • хемокинов 	CD122, CD25, CD117 CXCR1, CXCR3, CXCR4, CCR1, CCR5, CCR7
Антигены дифференцировки, характерные: <ul style="list-style-type: none"> • для Т-лимфоцитов • для клеток миелоидного происхождения 	CD8, CD7, CD6 CD11c, CXCR1

либо совсем отсутствует (табл. 6). В настоящее время общепринятый способ идентификации НК-клеток человека — выявление CD3/CD14/CD19-негативных лимфоцитов, экспрессирующих молекулы клеточной адгезии CD56 [23].

Основные функции НК-клеток — цитолитическая активность по отношению к клеткам-мишеням и секреция хемокинов и цитокинов, играющих важную роль в регуляции иммунного ответа. При этом следует отметить, что НК-клетки выделены в особый класс лимфоцитов из-за их уникальной способности быстро и без предварительной иммунизации лизировать чужеродные либо свои измененные клетки в отсутствие молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (major histocompatibility complex class I, MHC-I) независимо от антител и комплемента, что подтверждает их название «естественные киллеры» [22].

Помимо цитотоксической функции НК-клетки способны экспрессировать ряд хемокинов и цитокинов, что ставит эти клетки в ряд важных регуляторов как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Эта способность существенно возрастает под действием ряда цитокинов, активно продуцируемых макрофагами и дендритными клетками на ранней стадии инфекционного процесса. НК-клетки участвуют в синтезе как противовоспалительных, так и иммуносупрессирующих цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и IL-10, которые секретируют гранулоцитарно-макрофагальный (GM-CSF) и гранулоцитарный колониестимулирующий (G-CSF) факторы роста). Благодаря экспрессии цитокинов НК-клетки влияют на функции многих звеньев врожденного иммунитета — макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, тем самым модулируя и последующий антигенспецифический ответ. IFN- γ , секретируемый НК-клетками, стимулирует экспрессию MHC-I на поверхности антигенпрезентирующих клеток, при этом оказывая антипролиферативное действие на вирусинфицированные и трансформированные клетки, а также потенцирует гибель внутриклеточных патогенов макрофагами [22].

Кроме того, НК-клетки продуцируют также множество разнообразных хемокинов: CCL3 (MIP1- α), CCL4 (MIP1- β), CCL5 (RANTES), CCL22, XCL1 (лимфотактин) и CXCL8 (IL-8), что обеспечивает координацию действий натуральных киллеров и других гематопоэтических клеток при различных патологиях беременности [23]. Таким образом, значение НК-клеток в орга-

низме не сводится только к их литической активности, направленной против инфицированных и опухолевых клеток. Натуральные киллеры играют непосредственную роль не только во врожденном, но и в адаптивном иммунном ответе посредством регуляции иммунного гомеостаза. Также к клеткам адаптивного иммунитета относят цитотоксические клетки, которые появляются в эффекторной фазе иммунного ответа и имеют фенотип CD3, CD8 и CD3, CD56, 16 [23].

В основе обеспечения механизмов толерантности в системе мать–плод также принимается во внимание роль различных типов клеток, однако определяющее значение имеют Т-клетки с фенотипом CD4 (Т-хелперы), CD25 (экспрессируются на активированных Т-лимфоцитах) и внутриклеточной экспрессией фактора Foxp3 — Т-регуляторным клеткам (Treg) [24, 25].

Treg-клетки составляют важное звено иммунной системы, контролирующее ответы эффекторных клеток и обеспечивающее толерантность к собственным антигенам [26]. 10% всех CD4 Т-лимфоцитов составляют Treg-клетки, главными маркерами которых являются CD25, FoxP3, GITR, OX40 (CD134), CTLA-4 (CD152). Основная роль Treg-клеток заключается в предотвращении возникновения аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваний [26].

В последнее время в центре внимания репродуктологов стоит изучение механизмов функционирования естественных Treg-клеток. В качестве основы иммунорегуляции беременности рассматривают уже не парадигму Th1/Th2-ответа (Т-хелперов 1-го и 2-го классов), а парадигму Th1/Th2/Th17 Treg-клеток [26]. При этом считается, что в обеспечении адекватного ответа иммунной системы матери на антигены плода отцовского происхождения важная роль принадлежит толерогенной молекуле CD200.

Молекулы CD200 и CD200R являются высококонсервативными трансмембранными гликопротеинами, которые относятся к суперсемейству иммуноглобулинов и состоят из двух специфических для этого класса молекул иммуноглобулиноподобных доменов — V и C [26].

Рядом исследований было доказано, что взаимодействие CD200 со своими рецепторами на поверхности тучных клеток ингибирует дегрануляцию последних, а CD200/CD200R-взаимодействие на поверхности IDO+ антигенпредставляющих клеток (макрофагов и дендритных клеток) приводит к активации супрессорных $\gamma\delta$ T-клеток и супрессорных CD8 Т-клеток, усилению синтеза цитокинов Th2-типа (IL-4, IL-10 и TGF- β), которые способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в регуляторные CD4, CD25, FoxP3 Treg-клетки, и ослаблению CTL- и NK-активности, что обеспечивает поддержание оптимальной среды для выживания трансплантата [27, 28].

Недавно была доказана крайне важная роль CD200/CD200R-взаимодействия в формировании иммунологической толерантности к плоду. Так, было показано, что у женщин с успешно протекающей беременностью децидуальные клетки и клетки трофобласта плода активно экспрессируют молекулы CD200 и CD200R, способные ингибировать развивающийся воспалительный процесс, что позволяет успешно выносить плод [26, 29]. Такое защитное действие CD200, как и в случае с приживлением трансплантата, связано со стимулирующей супрессорных $\gamma\delta$ T-клеток, распознающих неклассические молекулы MHC-I на клетках трофобласта плода и продуцирующих противовоспалительные цитокины Th2-типа

(IL-10 и TGF- β), которые, в свою очередь, индуцируют дифференцировку наивных Т-клеток в регуляторные Tg1- и Th3-клетки и подавляют активность NK-клеток и макрофагов. Кроме того, взаимодействие CD200 со своими рецепторами на поверхности децидуальных антигенпрезентирующих клеток, несущих аллогенные молекулы плода, вызывает их IDO-зависимое ингибирование, что приводит к супрессии аллореактивных Т-клеток, а также к созреванию регуляторных Treg-клеток [26, 29, 30].

Таким образом, взаимодействие CD200/CD200R запускает процесс супрессии провоспалительной активности миелоидных клеток в различных тканях, за счет чего происходит усиление противовоспалительного ответа.

Определяющую роль в успешно протекающей беременности играет механизм взаимодействия пула децидуальных NK-клеток, являющихся основной популяцией лейкоцитов, которые присутствуют в децидуальной оболочке в первом триместре беременности наряду с клетками трофобласта [4].

При этом для благоприятного течения здоровой беременности иммунные клетки матери должны переносить аллоантигены плода и адекватно реагировать на инфекции, как системно, так и в тканях плаценты. Экстравиллярные трофобласты (EVT) — наиболее инвазивные клетки экстраэмбрионального происхождения, которые проникают в ткани матки и экспрессируют полиморфный антиген лейкоцитов человека С (HLA-C) как материнского, так и отцовского происхождения. Таким образом, HLA-C является ключевой молекулой, которая может вызывать аллогенные иммунные реакции материнских Т- и NK-клеток и для которой необходимо установить иммунную толерантность матери и плода. HLA-C также является единственной классической молекулой MHC, экспрессируемой EVT, которая может представлять широкий спектр пептидов Т-клеткам материнской памяти и устанавливать защитный иммунитет [5].

Таким образом, благополучная переносимость материю полуаллогенного плода создается за счет очевидного иммунологического парадокса, и, чтобы избежать отторжения плода иммунной системой матери, формируются три основных механизма защиты: 1) анатомическое разделение тканей матери и плода посредством плаценты; 2) модификация человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и 3) подавление материнского клеточного иммунитета [31].

Механизм угнетения транскрипции молекулы HLA в тканях плаценты заключается в подавлении Т-клеточных реакций на фетальные антигены, при этом с момента оплодотворения и во время всей беременности абсолютное количество Т-лимфоцитов и их основных разновидностей (CD4 и CD8) уменьшается. Кроме того, эмбрионсоматические клетки, которые полностью экспрессируют молекулы HLA, обычно анатомически отделены от материнской иммунной системы плацентарным трофобластным барьером, предотвращающим презентацию фетальных антигенов материнским Т-клеткам [32]. В качестве дополнительного защитного механизма для плода клетки иммунной системы матери претерпевают гипореактивный сдвиг. Любые дефекты взаимной иммунологической адаптации между плодом и матерью могут поставить под угрозу развитие плаценты и рост плода [33].

Согласно классификации выделяют три класса генов HLA (рис. 2).

При этом в отторжении несовместимых трансплантатов и презентации антигена Т-клеткам участвуют продукты генов I и II классов, а гены HLA III класса кодируют

СТРОЕНИЕ ШЕСТОЙ ХРОМОСОМЫ

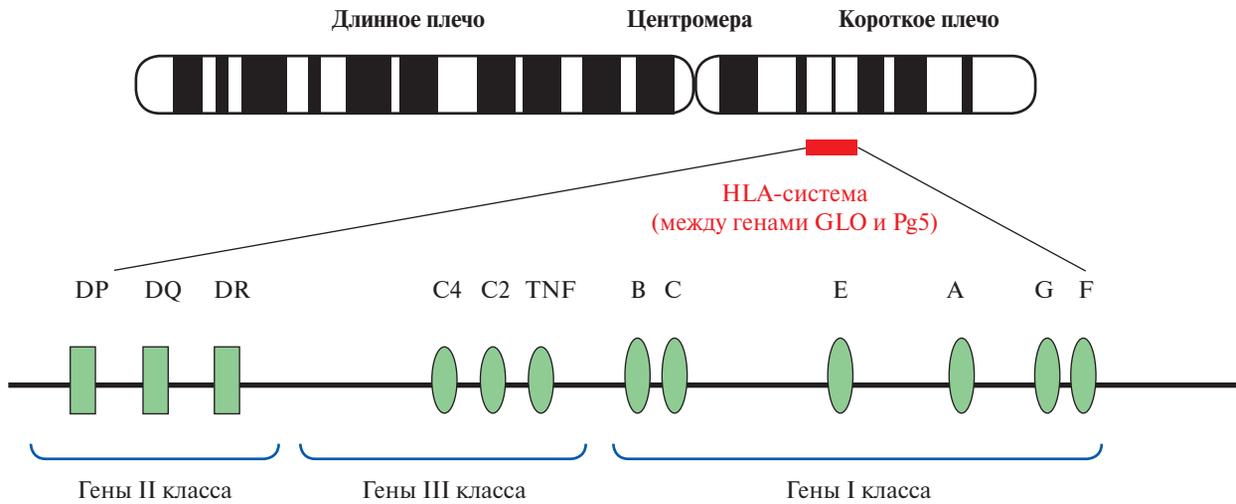


Рис. 2. Схематическое изображение локусов HLA в шестой хромосоме

некоторые компоненты комплемента, цитокины семейства фактора некроза опухоли, белки теплового шока (табл. 7).

Продукты классических генов I класса участвуют в презентации антигена Т-лимфоцитам, тогда как экспрессия HLA-G обнаружена только на клетках плаценты — цитотрофобластах, наиболее выраженная ее экспрессия отмечается в первом триместре беременности. HLA-H является псевдогеном, молекула нефункциональна, а особенность экспрессии в тканях и биологические функции HLA-E и HLA-F неизвестны.

Так, Н. Pappachova (2019) было высказано предположение, что полный отказ этих механизмов может привести к выкидышу, а частичная недостаточность иммунной толерантности плода — к неполноценной плацентации и дисфункциональной маточно-плацентарной перфузии [34].

При этом уникальный состав и фенотип иммунных клеток на основе децидуа в составе децидуа-ассоциированной лимфоидной ткани, а также их взаимодействие со стромальными децидуальными и трофобластными (эмбриональными) клетками играют важную роль для распознавания беременности и создания толерогенной среды для эмбриона [9]. У женщин с гемохориальной плацентой лейкоциты составляют около 10% от общего количества лейкоцитов, при этом децидуальные клетки увеличиваются до 20% (в поздней секреторной фазе) и до 40% — на ранних сроках беременности [35].

Интересными являются данные Н.В. Ford et al. (2009), которые предложили теорию аномальной плацентарной экспрессии молекул HLA как механизма, участвующего

в патогенезе необъяснимого привычного невынашивания. В частности, исследования *in vitro* на клетках JEG-3 показали, что чрезмерная экспрессия miR-133a может быть ответственна за снижение экспрессии HLA-G, что свидетельствует о том, что miR-133a регулирует экспрессию HLA-G путем снижения трансляции и может быть вовлечена в патогенез этиологически неясного невынашивания беременности [36]. В исследованиях было доказано, что экспрессия HLA-G повышается в группе женщин с отягощенным анамнезом по выкидышам по сравнению с группой женщин без предыдущих неблагоприятных исходов беременности [37]. Однако по оценке данных метаанализа (2014) не было выявлено различий в уровне NK-клеток в матке у женщин с привычным невынашиванием беременности и у пациенток с отягощенным анамнезом [38]. О важности нормальной экспрессии фетальной молекулы HLA-C для успешного исхода беременности косвенно свидетельствуют данные о том, что антитела HLA-C могут быть вовлечены в патогенез этиологически неясного привычного невынашивания беременности [7].

Также следует отметить, что нормально протекающая беременность, как правило, связана со снижением регуляции адаптационных процессов за счет уменьшения Т-клеточных реакций и компенсаторных функций врожденного иммунитета, частью которого являются Т-клетки и специфические $\gamma\delta$ Т-лимфоциты [39]. Однако $\gamma\delta$ Т-лимфоциты представляют собой мало изученную гетерогенную популяцию Т-лимфоцитов, которая преобладает в слизистых оболочках и сочетает свойства клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Таблица 7. Гены HLA I и II классов

Классические гены	Неклассические гены
<i>I класс</i>	
A, B и C, отличаются высоким полиморфизмом	E, F, G, H, обладают ограниченным полиморфизмом
<i>II класс</i>	
DR (α и β), DP (α и β) и DQ (α и β). Для генов β -цепей характерен значительно более высокий полиморфизм, чем для генов α -цепей. Участвуют в презентации антигена	HLA-DM, HLA-DO, TAP, LMP — гены с невысоким уровнем полиморфизма. TAP, LMP участвуют во внутриклеточном процессинге антигенов. HLA-DM, HLA-DO способствуют встраиванию антигенного пептида в молекулы MHC-II

Отсутствие процессинга и МНС-рестрикции обуславливает способность $\gamma\delta$ T-клеток идентифицировать широкий спектр антигенов, природа которых, как и механизм распознавания, до конца не установлена. Многообразие биологических функций, таких как цитолиз, иммунорегуляция, презентация антигена и репарация поврежденных тканей, определяет уникальную роль данной популяции при инфекционных, опухолевых и аутоиммунных заболеваниях [40].

В отличие от относительно хорошо изученных децидуальных естественных киллерных клеток, которые являются основной популяцией на ранних сроках беременности (70% из них лимфоциты) [41], данные о $\gamma\delta$ T-клетках и их роли при успешно протекающей беременности на сегодняшний день изучены недостаточно. Известно, что $\gamma\delta$ T-клетки — это Т-лимфоциты, использующие γ - и δ -цепи для своих Т-клеточных рецепторов, а не α - и β -цепи, как это делают обычные Т-клетки [42, 43].

При этом между $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ T-лимфоцитами есть два принципиальных различия: во-первых, в отличие от $\alpha\beta$ T- $\gamma\delta$ T-клетки не распознают (или распознают только частично) антигены, состоящие из сложных белковых антигенов антигенпрезентирующими клетками, но могут лучше «увидеть» необработанные антигены, такие как фосфорилированные микробные метаболиты и липидные антигены; во-вторых, их механизмы распознавания являются основным комплексом гистосовместимости без ограничений, чего нельзя сказать об обычных Т-клетках [44].

Как правило, $\gamma\delta$ T-клетки цитотоксичны, обладают противоопухолевой и антимикробной активностью Th1 и имеют общие рецепторы с НК-клетками, такими как активирующие и ингибирующие НК-рецепторы (NKr) [45]. В то же время $\gamma\delta$ T-клетки оказывают прямое влияние на обеспечение гомеостаза и репарацию тканей в условиях воспаления и метаболического стресса путем распознавания стресс-индуцированных белков и секреции факторов роста.

Количество $\gamma\delta$ T-клеток в крови и лимфоидной ткани относительно невелико (0,5–10%), поскольку они находятся в основном на поверхности эпителия [46]. Подобно обычным $\alpha\beta$ T- и В-клеткам, $\gamma\delta$ T-клетки используют перестройку гена V–D–J для генерации набора очень разнообразных рецепторов для распознавания антигенов [47]. Большая часть разнообразия области CDR3 обусловлена включением N-нуклеотидов в V–J- и V–D–J-переходах и множественными перестройками D-сегментов в δ -цепи, что делает разнообразие $\gamma\delta$ T-клеток еще большим, чем наблюдаемое в $\alpha\beta$ T-клетках [48].

Рядом авторов было высказано предположение о том, что ранняя беременность и перимплантация связаны с накоплением $\gamma\delta$ T-клеток в дециду и $\gamma\delta$ T-клетки находятся в повышенном количестве в третьем триместре по сравнению с первым триместром беременности [49–51].

Также благодаря проведенным исследованиям было установлено, что снижение периферических $\gamma\delta$ T-лимфоцитов связано с предикторами формирования патологически протекающей беременности [50], тогда как альтернативные данные доказывают увеличение количества периферических $\gamma\delta$ T-клеток у женщин с замершей беременностью [51]. В то же время принято считать, что $\gamma\delta$ T-клетки могут принимать черты, сходные с таковыми у Th1-, Th2-, Th17-регуляторных Т-клеток. Таким образом, «двуликие» $\gamma\delta$ T-клетки представляют

собой популяцию клеток, особенно интересную во время беременности — состоянии, при котором высокая и зависящая от триместра пластичность иммунной системы матери необходима для того, чтобы уравновесить иммуносупрессию специфических реакций по отношению к плоду и повысить устойчивость к инфекционным осложнениям [52].

В 2014 г. М.Е. Le Page et al. доказали, что соответствующая генерация провоспалительной реакции считается необходимым условием для успешной имплантации, при этом децидуальные лимфоциты человека имеют преобладающий Th1-, Th17- и Т-регуляторный профиль [52]. Опубликованные авторами данные показали, что эффекторные Т-клетки экспрессируют ряд Th1-цитокинов, включая TNF- α и TNF- γ , которые имеют решающее значение для ангиогенеза и ремоделирования артерий во время имплантации, а также для контроля инвазии трофобласта [53–55].

Рядом исследований было доказано, что уровень НК-клеток снижается во втором и третьем триместрах беременности [28], при этом интерлейкин IL-15, секретруемый стромальными клетками эндометрия, способствует миграции НК-клеток в дециду [12, 28]. Эти клетки имеют различные функции, такие как защита от инфекций (у матери и плода), ангиогенез, ремоделирование сосудов (особенно спиральных артерий) и иммунная регуляция [57].

НК-клеток представлены двумя специфическими субпопуляциями, которые обладают различными функциями: цитотоксические или регуляторные клетки. Цитотоксические НК-клетки — важные детерминанты рецидивирующей потери беременности, адгезии плаценты, скорости имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении, а также осложненной беременности из-за гипертензивных расстройств, преэклампсии и задержки роста плода [58]. Кроме того, высокий уровень НК-клеток в периферической материнской крови может быть связан с неблагоприятными материнскими и перинатальными исходами. Регуляторные НК-клетки (CD56-/CD16-) необходимы для контроля трофобласта, для ремоделирования сосудов в регуляции тканевого гомеостаза, а также предотвращения острых воспалительных реакций матери [59, 60]. Кроме того, децидуальные регуляторные НК-клетки повышают иммунную толерантность матери к плоду, регулируя воспалительные процессы [59, 60].

Однако известно, что высокие относительные уровни TCD4- β и TCD8-клеток в периферической крови беременных женщин важны для защиты матери и плода от бактериальных и вирусных инфекций. Ряд исследователей предположили, что повышение уровня TCD4- β и TCD8-компетентных клеток компенсирует более низкие уровни В- и НК-клеток в периферической крови беременных женщин [61].

Интересен и тот факт, что с ранних сроков гестации установлено преобладание процессов позитивной активации иммунокомпетентных клеток (по соотношению маркеров готовности к пролиферации (CD25, CD71) или апоптозу (CD95), увеличение уровня экспрессии молекул адгезии (CD11b, CD54), усиление продукции цитокинов (IL-1 β и IL-2, TNF- α) и белков острой фазы (С-реактивного белка, лактоферрина, α 1-антитрипсина, α 2-макроглобулина)) [61–63]. С учетом полученных данных на смену сложившемуся стереотипу интерпретации иммунологических сдвигов при беременности как иммуносупрессии приходит представление процесса геста-

ции в качестве постоянного непрерывного диалога двух генетически различающихся организмов по принципу «стимул—реакция» [62]. Несостоятельность процессов модуляции иммунных реакций со стороны материнского организма приводит к преобладанию процессов негативной активации иммунокомпетентных клеток, переключению на Th1-зависимый иммунный ответ и гиперпродукцию первичных и вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия [63].

Кроме того, влияние на беременность и ее исход оказывает ряд гематологических параметров [62, 63], при этом общий объем крови (масса красных и белых кровяных телец) увеличивается, в то время как количество тромбоцитов уменьшается, особенно в третьем триместре. Данные изменения могут происходить в периферической крови матери, в составе клеточных подмножеств иммунной системы и в материнско-фетальном комплексе со стороны эндометрия [62, 63].

Заключение

Следует отметить, что большой объем научной литературы, накопленной за многие годы, демонстрирует значительную системную иммунологическую адаптацию во время беременности, причем эти изменения характеризуются динамичным взаимодействием между иммунной системой матери и плода. Однако, несмотря на все эти данные, нам все еще не хватает четкого понимания того, как эти иммунологические изменения способствуют снижению риска воспалительных процессов и течения иммунологических заболеваний во время беременности.

Дополнительная информация

С учетом стремительного развития репродуктивных технологий иммунологическая теория взаимодействия матери и плода лежит в основе актуальных научных направлений в сфере лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению патологий беременности и послеродового периода [62, 63]. В настоящее время высокую значимость имеет оценка уровня цитокинов, хемокинов и иммунных клеток, которые экспрессируются клетками трофобласта, децидуальными клетками стромы и децидуальными иммунными клетками (такими как моноциты, γδТ-клетки и естественные киллеры (NK)) на границе мать—плацента—плод [62, 63].

Таким образом, ясное понимание всех механизмов иммунологической активности фетоплацентарного комплекса при нормальной и патологически протекающей беременности может поставить новые терапевтические задачи, такие как нейтрализация или удаление специфических патогенных белков и применение иммунотерапии.

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

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

Участие авторов. Д.Е. Галкина — написание текста; Т.А. Макаренко, Д.В. Окладников — редактирование. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Racicot K, Kwon JY. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(2):107–116. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12289>
- Morelli SS, Mandal M, Ponzio NM. The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Research and Reports in Biology*. 2015;6:171–189. doi: <https://doi.org/10.2147/RRB.S80652>
- PrabhuDas M, Piper JM, Jean-Philippe P, et al. Immune Regulation, Maternal Infection, Vaccination, and Pregnancy Outcome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(2):199–208. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8854>
- Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(8):469–482. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- Fan DX, Duan J, Li M-Q, et al. The decidual gamma-delta T cells up-regulate the biological functions of trophoblasts via IL-10 secretion in early human pregnancy. *Clin Immunol*. 2011;141(3):284–292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.07.008>
- Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., и др. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // *Вестник РАМН*. — 2013. — № 11. — С. 12–21. [Ajlamazyan EK, Stepanova OI, Sel'kov SA, i dr. Kletki immunoj sistemy materi i kletki trofoblasta: "konstruktivnoe sotrudnichestvo" radi dostizheniya sovmestnoj celi. *Vestnik RAMN*. 2013;11:12–21. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
- Meuleman T, Beelen E, Kaaja RJ, et al. HLA-C antibodies in women with recurrent miscarriage suggests that antibody mediated rejection is one of the mechanisms leading to recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2016;116:28–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.03.003>
- Morandi F, Rouas-Freiss N, Pistoia V. The emerging role of soluble HLA-G in the control of chemotaxis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(3):327–335. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.04.004>
- Piao HL, Wang S-C, Tao Y, et al. CXCL12/CXCR4 signal involved in the regulation of trophoblasts on peripheral NK cells leading to Th2 bias at the maternal-fetal interface. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(12):2153–2161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.04.134>
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акин'шина С.В. Патогенез и профилактика осложнений беременности, обусловленных тромботической микроангиопатией // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2013. — Т. 12. — № 6. — С. 63–73. [Makacariya AD, Bicadze VO, Akin'shina SV. Patogenez i profilaktika oslozhnenij beremennosti, обусловленных тромботической микроангиопатией. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013;12(6):63–73. (In Russ.)]
- Nitsche JF, Jiang SW, Brost BC. Toll-like receptor-2 and toll-like receptor-4 expression on maternal neutrophils during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64(6):427–434. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00891.x>
- Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток при беременности // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 5. — С. 4–9. [Mihailova VA, Selkov SA, Sokolov DI. Fenotipicheskie i funkcionalnie karakteristiki NK_kletok pri beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;5:4–9. (In Russ.)]
- Zhou F, Li C, Zhang S-Y. NLRP3 inflammasome: a new therapeutic target for high-risk reproductive disorders? *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):20–27. doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001214>
- Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: Etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(2):76–83.

15. Abrahams VM, Aldo PB, Murphy SP, et al. TLR6 modulates first trimester trophoblast responses to peptidoglycan. *J Immunol.* 2008;180(9):6035–6043. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.6035>
16. Teirilä L, Heikkinen-Eloranta J, Kotimaa J, et al. Regulation of the complement system and immunological tolerance in pregnancy. *Semin Immunol.* 2019;45:101337. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101337>
17. Hailin D, Yimin L, Lei Y, et al. Upregulation of CD81 in trophoblasts induces an imbalance of Treg/Th17 cells by promoting IL-6 expression in preeclampsia. *Cell Mol Immunol.* 2019;16(1):302–312. doi: <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0186-9>
18. Regala JF, Gilberta JS, Burwickb RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol.* 2015;67(1):56–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.02.030>
19. Nazzari S, Fearon P, Rice F, et al. The biological underpinnings of perinatal depressive symptoms: A multi-systems approach. *J Affect Disord.* 2020;274:1004–1012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.023>
20. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol.* 2015;6:257. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257>
21. He Y-D, Xu B-N, Wang M-L, et al. Dysregulation of complement system during pregnancy in patients with preeclampsia: A prospective study. *Mol Immunol.* 2020;122:69–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.03.021>
22. Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Фенотипические и функциональные характеристики NK-клеток при беременности // *Акушерство и гинекология.* — 2011. — № 5. — С. 4–9. [Mihajlova VA, Sel'kov SA, Sokolov DI. Fenotipicheskie i funkcional'nye harakteristiki NK-kletok pri beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;5:4–9. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-4-669-688>
23. Кречетова Л.В., Тетруашвили Н.К., Хачатрян Н.А. Диагностическая значимость оценки фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем // *Акушерство и гинекология.* — 2015. — № 1. — С. 25–31. [Krechetova LV, Tetrushvili NK, Hachatryan NA. Diagnosticheskaya znachimost' ocenki fenotipa limfocitov perifericheskoy krovi zhenshin s privychnym vykidyshe. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015;1:25–31. (In Russ.)]
24. Williams Z. Inducing tolerance to pregnancy. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1159–1161. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1207279>
25. Zenclussen AC. Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Semin Immunopathol.* 2006;28(1):31–39. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-006-0023-6>
26. Арефьева А.С., Бабаян А.А., Степанова Е.О. Роль CD200/CD200R-взаимодействия в формировании иммунологической толерантности при трансплантации и беременности // *Медицинская иммунология.* — 2018. — Т. 20. — № 6. — С. 807–814. [Aref'eva AS, Babayan AA, Stepanova EO. Rol' CD200/CD200R-vzaimodejstviya v formirovanii immunologicheskoy tolerantnosti pri transplantacii i beremennosti. *Medicinskaya immunologiya.* 2018;20(6):807–814. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-807-814>
27. Gorczynski RM, Hadidi S, Yu G, et al. The same immunoregulatory molecules contribute to successful pregnancy and transplantation. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48(1):18–26. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01094.x>
28. Wilczyński JR. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and pre-eclampsia — the same basic mechanism? *Hum Immunol.* 2006;67(7):492–511. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2006.04.007>
29. Li WX, Xu XH, Jin, LP. Regulation of the innate immune cells during pregnancy: An immune checkpoint perspective. *Journal of cellular and molecular medicine.* 2021;10362–10375. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.17022>
30. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции NK-клеток человека // *Иммунология.* — 2012. — № 4. — С. 220–224. [Abakushina EV, Kuz'mina EG, Kovalenko EI. Osnovnye svoystva i funkcii NK-kletok cheloveka. *Immunologiya.* 2012;4:220–224. (In Russ.)]
31. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: From spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437–456. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044>
32. Tannetta D, Collett G, Vatish M, et al. Syncytiotrophoblast extracellular vesicles — Circulating biopsies reflecting placental health. *Placenta.* 2017;52:134–138. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.11.008>
33. Moser G, Windsperger K, Pollheimer J, et al. Human trophoblast invasion: New and unexpected routes and functions. *Histochem Cell Biol.* 2018;150(4):361–370. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1699-0>
34. Papuchova H, Meissner TB, Li Q, et al. The Dual Role of HLA-C in Tolerance and Immunity at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol.* 2019;10:2730. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02730>
35. Hunter S, Willcox CR, Davey MC, et al. Human liver infiltrating $\gamma\delta$ T cells are composed of clonally expanded circulating and tissue-resident populations. *J Hepatol.* 2018;69(3):654–665. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.007>
36. Wang X, Li B, Wang J, et al. Evidence that miR-133a causes recurrent spontaneous abortion by reducing HLA-G expression. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(4):415–424. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.06.022>
37. Craenmehr MH, Nederlof I, Cao M, et al. Increased HLA-G Expression in Term Placenta of Women with a History of Recurrent Miscarriage Despite Their Genetic Predisposition to Decreased HLA-G Levels. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):625. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20030625>
38. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):429–438. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt056>
39. Reeves E, James E. Tumour and placenta establishment: The importance of antigen processing and presentation. *Placenta.* 2017;56:34–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.025>
40. Нижегородова Ж.Б., Зафранская М.М. $\gamma\delta$ T-лимфоциты: общая характеристика, субпопуляционный состав, биологическая роль и функциональные обязанности // *Медицинская иммунология.* — 2009. — Т. 11. — № 2–3. — С. 115–130. [Nizhegorodova ZB, Zafranskaya MM. $\gamma\delta$ T-limfocity: obshchaya harakteristika, subpopulyacionnyy sostav, biologicheskaya rol' i funkcional'nye obyazannosti. *Medicinskaya immunologiya.* 2009;11(2–3):115–130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-115-130>
41. Santoni A, Carlino C, Stabile H, et al. Mechanisms underlying recruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2008;59(5):417–424. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00598.x>
42. Kemp MW. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. *Front Immunol.* 2014;5:574. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00574>
43. Otun HA, Lash G, Innes BA, et al. Effect of Tumour Necrosis Factor- α in combination with Interferon- γ on first trimester extravillous trophoblast invasion. *J Reprod Immunol.* 2011;88(1):1–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.10.003>
44. Sherwood AM, Desmarais C, Livingston RJ, et al. Deep sequencing of the human TCR γ and TCR β repertoires suggests that TCR β rearranges after $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell commitment. *Sci Transl Med.* 2011;3(90):90ra61. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002536>
45. Davey MS, Willcox CR, Hunter S, et al. V δ 2+ T cells — Two subsets for the price of one. *Front Immunol.* 2018;9:2106. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02106>
46. Erkers T, Stikvoort A, Uhlin M. Lymphocytes in placental tissues: Immune regulation and translational possi-

- bilities for immunotherapy. *Stem Cells Int.* 2017;2017:5738371. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5738371>
47. Zeng W, Liu Z, Liu X, et al. Distinct Transcriptional and Alternative Splicing Signatures of Decidual CD4+ T Cells in Early Human Pregnancy. *Front Immunol.* 2017;8:682. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00682>
 48. Liu J, Hao S, Chen X, et al. Human placental trophoblast cells contribute to maternal-fetal tolerance through expressing IL-35 and mediating iTREG conversion. *Nat Commun.* 2019;10(1):4601. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12484-z>
 49. Kallikourdis M, Andersen KG, Welch KA, et al. Alloantigen-enhanced accumulation of CCR5+ “effector” regulatory T cells in the gravid uterus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(2):594–599. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0604268104>
 50. Saito S. Th17 cells and regulatory T cells: new light on pathophysiology of preeclampsia. *Immunol Cell Biol.* 2010;88(6):615–617. doi: <https://doi.org/10.1038/icb.2010.68>
 51. Tilburgs T, Strominger JL. CD8+ effector T cells at the fetal-maternal interface, balancing fetal tolerance and antiviral immunity. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(4):395–407. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12094>
 52. Le Page ME, Goodridge JP, John E, et al. Killer Ig-like receptor 2DL4 does not mediate NK cell IFN- γ responses to soluble HLA-G preparations. *J Immunol.* 2014;192(2):732–740. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301748>
 53. Barakonyi A, Kovacs KT, Miko E, et al. Recognition of nonclassical HLA class I antigens by gd T cells during pregnancy. *J Immunol.* 2002;168(6):2683–2688. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.6.2683>
 54. Nagaeva O, Jonsson L, Mincheva-Nilsson L. Dominant IL-10 and TGF- β mRNA expression in $\gamma\delta$ T cells of human early pregnancy decidua suggests immunoregulatory potential. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48(1):9–17. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01131.x>
 55. Gomes Fagundes DL, França EL, da Silva Fernandes R.T. Changes in T-cell phenotype and cytokines profile in maternal blood, cord blood and colostrum of diabetic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(6):998–1004. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1031739>
 56. Persson G, Jørgensen N, Nilsson LL, et al. A role for both HLA-F and HLA-G in reproduction and during pregnancy? *Hum Immunol.* 2020;81(4):127–133. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2019.09.006>
 57. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(4):743–754. doi: <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000392>
 58. Wallace AE, Fraser R, Gurung S, et al. Increased angiogenic factor secretion by decidual natural killer cells from pregnancies with high uterine artery resistance alters trophoblast function. *Hum Reprod.* 2014;29(4):652–660. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu017>
 59. Fu B, Li X, Sun R, et al. Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(3):E231–E240. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1206322110>
 60. Silasi M, Cardenas I, Kwon J-Y, et al. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(03):199–213. doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12355>
 61. Schettini JC, Gomes TV, Santos Barreto AK, et al. High Levels of CXCL8 and Low Levels of CXCL9 and CXCL10 in Women with Maternal RhD Alloimmunization. *Front Immunol.* 2017;8:700. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00700>
 62. Morandi F, Rizzo R, Fainardi E, et al. Recent Advances in Our Understanding of HLA-G Biology: Lessons from a Wide Spectrum of Human Diseases. *J Immunol Res.* 2016;2016:4326495. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/4326495>
 63. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Касаткина Е.В. Формирование перинатальной патологии: иммунологические параллели // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* — 2011. — Т. 2/2. — № 35. — С. 73–74. [Chistyakova GN, Gazieva IA, Kasatkina EV. Formirovanie perinatal'noj patologii: immunologicheskie paralleli. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2011;2/2(35):73–74. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Галкина Дарья Евгеньевна, к.м.н., доцент [*Daria E. Galkina*, MD, PhD, Associate Professor];
адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1 [address: 660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., zd. 1];
e-mail: dashsemch@mail.ru, **SPIN-код:** 4757-7940, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7516-5203>

Макаренко Татьяна Александровна, д.м.н., доцент [*Tatiana A. Makarenko*, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: makarenko7777@yandex.ru, **SPIN-код:** 3133-7406, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2899-8103>

Окладников Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент [*Dmitry V. Okladnikov*, MD, PhD, Associate Professor];
e-mail: okladdm@yandex.ru, **SPIN-код:** 4971-5250, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3212-7957>

К.И. Карноух¹, В.Н. Дроздов¹, Е.В. Ших¹,
С.В. Жилина², Н.Б. Лазарева¹

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

²Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ

Обоснование. Одним из осложнений у пациентов, госпитализированных с COVID-19, является инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Ее частота может достигать 15%, что обуславливает важность определения ее этиологии и антимикробной резистентности ключевых патогенов, ответственных за развитие данной патологии, для дальнейшего совершенствования практики назначения и повышения эффективности противомикробной химиотерапии. **Цель исследования** — оценить этиологическую структуру ИСМП и антибиотикорезистентность основных возбудителей ИСМП с целью совершенствования практики назначения антибиотиков. **Методы.** В этом ретроспективном исследовании были проанализированы медицинские карты пациентов, госпитализированных с COVID-19 в ГКБ № 4 г. Москвы в период с 28 апреля по 1 ноября 2020 г. Получены демографические показатели, данные по клиническим исходам, а также установлена этиологическая структура ИСМП и устойчивость к противомикробным препаратам основных возбудителей ИСМП. Варианты клинических исходов также сравнивались между пациентами в тяжелом и критическом состоянии. **Результаты.** Из 3180 пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 220 (6,9%) была зафиксирована нозокомиальная бактериальная инфекция, в 50,0% случаев с летальным исходом. Средний возраст пациентов составил $72,7 \pm 13,07$ года. Более высокий уровень летальности наблюдался в группе пациентов в критическом состоянии (63%). За время исследования было выделено 560 штаммов бактерий (58,8% — из легких, 21% — из мочи и 20,2% — из крови). 330 штаммов (58,9%) были грамотрицательными бактериями. У 109 пациентов определялась микст-инфекция. 45 из них (20,5% от общего числа пациентов) имели 2 патогена, а 64 (29,1%) пациента — 3 и более микроорганизмов. Ведущими возбудителями ИСМП были *A. baumannii* (23,6%; 132/560), *K. pneumoniae* (22,9%; 128/560) и *S. epidermidis* (10,4%; 58/560). Частота выделения карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* составила 97%. Цефоперазон/сульбактам был наиболее активным антибиотиком в отношении данного патогена с чувствительностью 62,1%. Среди штаммов *K. pneumoniae* уровень резистентности к карбапенемам составил 77,4% к меропенему и 54% к имипенему. Доля штаммов, резистентных к тигециклину и колистину, составила 4 и 2,3% соответственно. Уровень выявления метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* составил 38,5%. 50% штаммов *E. faecium* были устойчивы к ванкомицину. **Выводы.** Среди выделенных бактериальных патогенов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, преобладали грамотрицательные бактерии, в частности *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. Показатели резистентности основных выделенных бактерий были высокими, что указывает на необходимость более точного использования антибактериальных средств для лечения нозокомиальных бактериальных инфекций у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Ключевые слова: ИСМП, этиология, антибиотикорезистентность, COVID-19

Для цитирования: Карноух К.И., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Жилина С.В., Лазарева Н.Б. Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ. *Вестник РАМН.* 2022;77(1):25–32. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1552>

Обоснование

Согласно результатам ряда исследований, инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП), частота которой у госпитализированных пациентов с COVID-19 может составлять до 15%, является серьезным осложнением данного заболевания [1, 2]. По имеющимся данным, около 50% пациентов, умерших от COVID-19, имели ИСМП [2, 3]. Таким образом, можно утверждать, что пациенты с присоединившейся бактериальной инфекцией имеют более высокий риск смерти, а эффективная противомикробная терапия является одной из ключевых мер для успешного лечения COVID-19 [4].

Из-за отсутствия контролируемых клинических исследований по эмпирическому назначению антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19 текущие рекомендации основаны на экстраполяции данных по другим вирусным пневмониям [4]. В кратком руководстве [5] указано, что эмпирическая антимикробная терапия у пациентов с тяжелой формой COVID-19 с ИСМП должна охватывать все возможные патогены. Кроме того, у тяжелых пациентов может быть рекомендовано эмпирическое назначение ингибитор-зачищенного цефалоспоринового третьего поколения [6]. За время нарастания пандемии было использовано большое количество антибактериальных препаратов широкого спектра действия, и подавляющему большинству пациентов, госпитализи-

рованных с COVID-19, эмпирическое противомикробное лечение назначалось до подтверждения ИСМП [1, 2, 7].

Такое широкое применение антибактериальных средств может в дальнейшем привести к изменению этиологии и устойчивости к противомикробным препаратам. ИСМП у пациентов, госпитализированных с COVID-19, следует лечить в соответствии с микробиологическими данными. В настоящее время данные о патогенном спектре ИСМП на фоне COVID-19 минимальны. Можно отметить разве что исследование J. Li et al., в котором была оценена этиология ИСМП и резистентность к антибактериальным препаратам 158 штаммов патогенов у 102 пациентов [3]. Некоторые случаи бактериальных инфекций зарегистрированы в исследованиях клинических характеристик COVID-19, однако это не были систематические исследования по этиологии ИСМП и количеству положительных культур в них было крайне незначительно [7–9].

С учетом широкого эмпирического применения антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19 имеющихся данных, указывающих на высокий уровень смертности пациентов с ИСМП, а также минимального количества работ, посвященных данному вопросу, проблема ИСМП на фоне коронавирусной инфекции — крайне актуальная тема для дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценка этиологической структуры ИСМП и антибиотикорезистентности ее основных возбудителей на фоне COVID-19 для совершенствования практики применения антибактериальных препаратов, являющихся важным компонентом в рамках лечения COVID-19.

Методы

Дизайн исследования

Ретроспективный анализ историй болезней пациентов с установленным присоединением бактериальной инфекции на фоне COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ» с 28 апреля по 1 ноября 2020 г.

Критерии соответствия

Наличие ИСМП фиксировалось, когда у пациента определялась совокупность клинических и лабораторных признаков (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз более 10×10^9 /л, появление гнойной мокроты) и/или был выделен этиологически значимый патоген в ходе микробиологического исследования биоматериала (мокроты, бронхиального аспирата, крови, мочи) на фоне COVID-19 [10]. Для мокроты, бронхиального аспирата положительным результатом, в соответствии с рекомендациями центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control, CDC), считалось выделение этиологически значимого микроорганизма в концентрации более 10^4 КОЕ/мл, а для мочи — более 10^5 КОЕ/мл [11]. Также у пациентов, чьи истории подвергались анализу, должен был быть установлен диагноз COVID-19 в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (9-е изд.) [10].

Пациенты исключались из анализа, если: 1) до заражения SARS-CoV-2 у них были другие инфекционные заболевания; 2) медицинские записи были неполны-

K.I. Karnoukh¹, V.N. Drozdov¹, E.V. Shikh¹, S.V. Zhilina², N.B. Lazareva¹

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

²Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Etiology and Antimicrobial Resistance of Secondary Bacterial Infections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Analysis

Background. One of the complications in patients hospitalized with COVID-19 is a secondary bacterial infection. Its frequency can reach 15%, which makes it important to determine the etiology and antimicrobial resistance of the key pathogens responsible for the development of this pathology, in order to further improve the practice of prescribing and increase the effectiveness of antimicrobial chemotherapy. **Aims** — to assess the etiological structure and antibiotic resistance of the main pathogens of SBIs to improve the practice of antibiotic prescription. **Methods.** This retrospective study reviewed medical records of the patients hospitalized with COVID-19 in the Moscow city hospital No. 4 between April 28 and November 1, 2020. Demographic, clinical outcomes, etiology, and antimicrobial resistance data of the SBIs were collected. Outcomes were also compared between patients who were classified as severe and critical on admission. **Results.** Among 3180 patients hospitalized with COVID-19, 220 (6.9%) patients had acquired SBIs, and 50.0% of cases were fatal. The mean age was 72.7 ± 13.07 years. A higher mortality rate was observed in the group of critical patients (63%). 560 strains of bacteria isolated from the SBIs (58.8% isolated from lungs, 21% from urine and 20.2% from blood). 330 strains (58.9%) were Gram-negative bacteria. 109 patients had infections with mixed bacteria. 45 of them (20.5% of the total number of patients included in the study) had 2 pathogens, and 64 patients (29.1%) 3 or more strains. The top three bacteria of SBIs were *A. baumannii* (23.6%; 132/560), *K. pneumoniae* (22.9%; 128/560), and *S. epidermidis* (10.4%; 58/560). The isolation rates of carbapenem-resistant *A. baumannii* were 97%. Cefoperazone/sulbactam was the most active antibiotic against this pathogen with 62.1% sensitivity. Among *K. pneumoniae* strains, the level of resistance to carbapenems was 77.4% to meropenem and 54% to imipenem. The proportion of resistant strains to tigecycline and to colistin was 4 and 2.3% respectively. Meticillin resistance was present in 38.5% of *S. aureus*. 50% of *E. faecium* strains were vancomycin-resistant. **Conclusions.** Gram-negative bacteria, especially *A. baumannii* and *K. pneumoniae*, were the main pathogens, and the resistance rates of the major isolated bacteria were generally high, which indicates that more accurate use of antibacterial agents is necessary for SBIs in patients hospitalized with COVID-19.

Keywords: Secondary bacterial infection, etiology, antimicrobial drug resistance, COVID-19

For citation: Karnoukh KI, Drozdov VN, Shikh EV, Zhilina SV, Lazareva NB. Etiology and Antimicrobial Resistance of Secondary Bacterial Infections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Analysis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(1):25–32. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1552>

ми. Согласно критериям, изложенным в рекомендациях Минздрава России, пациенты с установленной вторичной бактериальной инфекцией были расценены либо как тяжелые, либо как крайне тяжелые.

Условия проведения

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы».

Продолжительность исследования

Данный ретроспективный анализ проводился за период с 28 апреля по 1 ноября 2020 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Определение этиологической структуры нозокомиальных бактериальных инфекций, чувствительность выделенных микроорганизмов к основным группам антибиотиков.

Методы регистрации исходов

Идентификация выделенных микроорганизмов, определение чувствительности к антимикробным препаратам выполнялись в централизованной клиничко-диагностической лаборатории (ЦКДЛ) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».

Всего исследовано 560 образцов биоматериала. От пациентов с подозрением на ИСМП исследовали кровь, мочу, отделяемое респираторного тракта (мокроту, аспираты, смывы из бронхов). Сбор биоматериалов осуществляли в стандартные одноразовые стерильные транспортные системы без транспортной среды и со средой Amies различных производителей. Биоматериалы без транспортной среды доставляли в бактериологическую лабораторию не позднее 2 ч от момента сбора, биоматериалы с транспортной средой — не позднее 24 ч от момента сбора.

Посев на питательные среды, проведение исследования, идентификация и определение чувствительности изолированных микроорганизмов проводились с использованием общепринятых методик [12, 13].

Видовая идентификация всех изолированных микроорганизмов выполнялась методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass 4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). Рекомендуемые значения Score $\geq 2,0$ использовали в качестве критерия надежной видовой идентификации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам выполнялось методом диффузии в агар, а также на автоматических и полуавтоматических микробиологических анализаторах WalkAway 96, Vitek 2XL, Sensititre. При определении чувствительности методом диффузии в агар использовали стандартизированные коммерческие диски производства BioRad (США). При определении чувствительности автоматизированными системами использовали коммерческие панели PMIC, NMIC (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США), AST-N361, AST-N360, AST-P592 (BioMerieux Inc., Франция), RUSTEF, RUNBF, RUNAF, DKMGN, YO10 (Trek Diagnostic Systems Ltd., Великобритания). Исследования чувствительности методом диффузии в агар и контроль качества к нему выполняли согласно Клиническим реко-

мендациям от 2018 г. (КР, 2018) [14]. Контроль качества для автоматизированных систем выполняли согласно инструкции производителя. Для оценки результатов использовали пограничные значения и правила интерпретации КР от 2018 г.

Механизмы резистентности определяли фенотипическими методами: выявление бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС; extended spectrum beta-lactamase, ESBL) методом двойных дисков [15], продукцию карбапенемов штаммами энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa* — методом инактивации карбапенемов (CIM-тест) [16].

Этическая экспертиза

Не требуется в соответствии с действующей редакцией ФЗ № 61 (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Использовался анализ историй болезней всех пациентов, поступивших в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» за период с 28 апреля по 1 ноября 2020 г. с направительным диагнозом COVID-19.

Методы статистического анализа данных. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm n$). Для определения достоверности различий использовали непарный *t*-критерий (Стьюдента). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам было проведено с помощью критерия χ^2 . При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при уровне значимости $p < 0,05$. Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерной программы Excel (Microsoft, США).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Источники данных: медицинские карты всех пациентов, поступивших в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» за период с 28 апреля по 1 ноября 2020 г. с направительным диагнозом COVID-19.

Из медицинских карт фиксировались параметры возраста, пола пациентов, результаты проводившихся за период госпитализации микробиологических исследований биоматериалов пациентов (мокроты, бронхиального аспирата, мочи, крови), также была проведена оценка структуры клинических исходов госпитализации (выписка/смерть) в зависимости от тяжести состояния пациентов.

В соответствии с критериями, установленными последней версией рекомендаций по лечению, профилактике и диагностике COVID-19, из 220 пациентов с установленной ИСМП 82 (37,3%) пациента были расценены как тяжелые (ЧДД > 30 /мин; SpO₂ $\leq 93\%$; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст.; снижение уровня сознания, агитация; нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч); изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значитель-

ный или субтотальный; КТ 3–4); лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; qSOFA > 2 баллов). 138 (62,7%) пациентов были расценены как крайне тяжелые (стойкая фебрильная лихорадка; ОРДС; ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких); септический шок; полиорганная недостаточность; изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 4)) или картина ОРДС [11]. Оценка состояния по шкале qSOFA для прогнозирования риска развития органной дисфункции и летального исхода проводилась в соответствии с пакетом критериев «Сепсис 3» (ЧДД ≥ 22 в минуту; систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.; уровень сознания < 15 баллов по шкале Глазго) [17].

Основные результаты исследования

Доля пациентов с выявленными ИСМП составила 6,9% от общего числа госпитализированных за указанный период пациентов (220/3180). Средний возраст пациентов — 72,7 ± 13,07 года ($p > 0,05$). 40% составили мужчины (88/220) и 60% — женщины (132/220) ($p > 0,05$). В общей сложности 50% пациентов умерли и 50% были впоследствии выписаны из стационара. Более высокий уровень смертности был отмечен в группе пациентов в крайне тяжелом состоянии (63 против 28% в группе тяжелых). При этом стоит отметить, что полученные различия по летальности между группами пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии получились статистически значимыми ($p < 0,001$). Основная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В общей сложности было выявлено 560 этиологически значимых микроорганизмов, причем 58,9% из них являлись грамотрицательными, а 41,1% — грамположительными (в 2019 г. доля выявленных грамотрицательных микроорганизмов составила 74,4%, грамположительных — 25,6%; $p < 0,001$).

В этиологической структуре ИСМП среди грамотрицательных возбудителей преобладали *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. В сравнении с аналогичным периодом 2019 г. наблюдалось сокращение долей *K. pneumoniae*

с 34 до 22,9% ($p < 0,001$) и *P. aeruginosa* — с 10,3 до 6% ($p < 0,02$).

Среди выделенных грамположительных возбудителей преобладали *S. epidermidis*, *E. faecalis* и *E. faecium*. В сравнении с аналогичным периодом 2019 г. наблюдалось увеличение долей *S. epidermidis* с 3,2 до 10,4% ($p < 0,001$); *E. faecalis* — с 4,5 до 8,2% ($p < 0,01$); *E. faecium* — с 3,2 до 6,4% ($p < 0,02$); *S. haemolyticus* — с 2,6 до 5,7% ($p < 0,01$). Также было выявлено снижение доли *S. aureus* с 12,1 до 5% ($p < 0,001$).

Полная характеристика этиологической структуры ИСМП представлена в табл. 2 в сравнении с данными, полученными в этом же стационаре за аналогичный период 2019 г.

Доля карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* составила 97%. Было выявлено снижение резистентности к гентамицину с 90 до 77,3% ($p < 0,05$) и к цефоперазону/сульбактаму — с 53,3 до 37,9% ($p < 0,05$). Среди штаммов *K. pneumoniae* уровень резистентности к карбапенемам составил 77,4% к меропенему и 54% к имипенему. Было выявлено повышение резистентности к амикацину с 37,7 до 50,8% ($p < 0,05$) и снижение резистентности к фосфомицину с 79,6 до 62,9% ($p < 0,05$), а также снижение доли карбапенемазопroduцирующих штаммов *K. pneumoniae* с 69,8 до 31,2% ($p < 0,05$).

Уровень ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecium* составил 50%. Было выявлено увеличение доли ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecalis* с 0% в 2019 г. до 13,3% в текущем исследовании ($p < 0,05$). Было выявлено снижение доли метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* с 68,4 до 38,5% ($p < 0,05$) и повышение доли метициллин-резистентных штаммов *S. haemolyticus* с 50 до 100% ($p < 0,05$). 100% грамположительных микроорганизмов были чувствительны к даптомицину.

Результаты определения устойчивости к противомикробным препаратам основных грамотрицательных и грамположительных возбудителей, а также наличие или отсутствие статистически значимых различий между данными, полученными во время пандемии COVID-19 в 2020 г. и за аналогичный период 2019 г., приведены в табл. 3 и 4 соответственно.

28

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты			p
	Все	В тяжелом состоянии	В критическом состоянии	
Число пациентов, N, %	3180 (100)	2516 (79,1)	664 (20,9)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	220 (100)	82 (37,3)	138 (62,7)	$p < 0,001$
Возраст, лет	64,87 ± 14,12	63,2 ± 15,74	71,2 ± 12,37	
Из них пациенты с ИСМП	72,7 ± 13,04	66,5 ± 16,92	74,8 ± 11,72	$p > 0,05$
Пол:				
Мужчины, N, (%)	1335 (100)	1049 (78,6)	286 (21,4)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	88 (100)	32 (36,4)	56 (63,6)	$p > 0,05$
Женщины, N, (%)	1845 (100)	1467 (79,5)	378 (20,5)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	132 (100)	50 (37,9)	82 (62,1)	$p > 0,05$
Исходы:				
Выписка, N, (%)	2983 (100)	2471 (82,8)	512 (17,2)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	110 (100)	59 (53,6)	51 (46,4)	$p < 0,001$
Смерть, N, (%)	197 (100)	45 (22,8)	152 (77,2)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	110 (100)	23 (20,9)	87 (79,1)	$p < 0,001$

Примечание. ИСМП — инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи.

Таблица 2. Сравнительная характеристика этиологической структуры ИСМП, *n* (%)

Патоген	Текущее исследование	Аналогичный период 2019 г.	<i>p</i>
Всего	560 (100)	624 (100)	
Гр–	330 (58,9)	464 (74,4)	<i>p</i> < 0,001
<i>A. baumannii</i>	132 (23,6)	120 (19,2)	<i>p</i> > 0,05
<i>K. pneumoniae</i>	128 (22,9)	212 (34)	<i>p</i> < 0,001
<i>P. aeruginosa</i>	34 (6)	64 (10,3)	<i>p</i> < 0,02
<i>E. coli</i>	28 (5)	24 (3,9)	<i>p</i> > 0,05
<i>S. maltophilia</i>	8 (1,4)	—	<i>p</i> < 0,01
<i>P. mirabilis</i>	—	44 (7)	<i>p</i> < 0,001
Гр+	230 (41,1)	160 (25,6)	<i>p</i> < 0,001
<i>S. aureus</i>	28 (5)	76 (12,1)	<i>p</i> < 0,001
<i>S. epidermidis</i>	58 (10,4)	20 (3,2)	<i>p</i> < 0,001
<i>S. haemolyticus</i>	32 (5,7)	16 (2,6)	<i>p</i> < 0,01
<i>S. hominis</i>	30 (5,4)	—	<i>p</i> < 0,001
<i>E. faecium</i>	36 (6,4)	20 (3,2)	<i>p</i> < 0,02
<i>E. faecalis</i>	46 (8,2)	28 (4,5)	<i>p</i> < 0,01

Примечание. ИСМП — инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи.

Таблица 3. Антибиотикорезистентность выделенных грамотрицательных микроорганизмов, %

Антибиотик	Частота выделения							
	<i>A. baumannii</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. coli</i>	
	2020 (<i>n</i> = 132)	2019 (<i>n</i> = 120)	2020 (<i>n</i> = 128)	2019 (<i>n</i> = 212)	2020 (<i>n</i> = 34)	2019 (<i>n</i> = 64)	2020 (<i>n</i> = 28)	2019 (<i>n</i> = 24)
Азтреонам	—	—	94,5	92,5	88,2	87,5	79,8*	50
Амикацин	—	—	50,8*	37,7	88,2	81,2	32,1	16,7
Ампициллин/сульбактам	—	—	97,7	100	—	—	79,8*	16,7
Гентамицин	77,3*	90	58,6	51	88,2	81,2	53,6*	16,7
Колистин	0	0,8	2,3	0,5	0	1,5	0	0
Имипенем	97	100	54	56,4	70,6*	100	17,8*	0
Меропенем	—	—	77,4	73,6	76,4*	100	17,8	33,3
Левифлоксацин	—	—	—	—	—	—	50*	83,3
Ципрофлоксацин	98,5	100	95,3	94,3	91,2*	100	57,1*	83,3
Пиперациллин/тазобактам	—	—	—	—	88,2	93,7	60,8	83,3
Тигециклин	—	—	4	3,3	—	—	0	0
Триметоприм/сульфаметоксазол	97*	90	64,9	66	—	—	78,6*	33,3
Цефепим	—	—	96,8	96,2	85,3	93,7	85,7*	33,3
Цефоперазон/сульбактам	37,9*	53,3	93	88,7	70,6*	87,5	28,5*	0
Цефтазидим	—	—	96,8	96,2	88,2	93,7	82,1*	33,3
Фосфомицин	—	—	62,9*	79,6	—	—	0*	0
ESBL-продуценты	—	—	96,8	96,2	—	—	82,1*	33,3
Карбапенемазы	—	—	31,2*	69,8	29,4	43,75	—	—

* — различия между группами статистически значимы (*p* < 0,05).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

По результатам проведенного анализа установлено, что ИСМП может быть рассмотрена как фактор, способствующий повышению уровня летальности у пациентов на фоне COVID-19. Было выявлено преобладание грамотрицательной флоры с высоким профилем резистентности для основных выявленных патогенов.

Обсуждение основного результата исследования

По результатам проведенного анализа частота встречаемости ИСМП у пациентов, госпитализированных с COVID-19, составила 6,9% (220/3180). Для сравнения: в аналогичном исследовании J. Li et al. этот же показатель составил 6,8% (102/1495) [3]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном С. Garcia-Vidal et al., доля выявленных ИСМП на фоне COVID-19 составила 4% от общего числа госпитализированных па-

Таблица 4. Антибиотикорезистентность выделенных грамположительных микроорганизмов, %

Антибиотик	Частота выделения									
	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. haemolyticus</i>		<i>E. faecium</i>		<i>E. faecalis</i>	
	2020 (n = 26)	2019 (n = 76)	2020 (n = 58)	2019 (n = 20)	2020 (n = 32)	2019 (n = 16)	2020 (n = 36)	2019 (n = 20)	2020 (n = 30)	2019 (n = 28)
Триметоприм/ сульфаметоксазол	0	5,3	34,5	20	59,5*	25	—	—	—	—
Линезолид	0	0	0	0	0	0	8,3	0	3,3	0
Гентамицин	23,1*	57,9	50*	0	62,5*	100	55,5	33,3	36,7	50
Ванкомицин	0	0	0	0	0	0	50	40	13,3*	0
Левифлоксацин	42,3*	64,7	81	70	87,5*	50	97,2*	80	56,7	71,4
Даптомицин	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ципрофлоксацин	38,5*	70,6	77,5	80	84,4	75	97,2*	80	53,3	75
Оксациллин	38,5*	68,4	89,5*	20	100*	50	—	—	—	—
Тигециклин	0*	0	0*	0	0*	0	0*	0	0*	0
Клиндамицин	38,5*	63,2	63,8*	20	46,9	50	—	—	—	—

* — различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

циентов (43/989) [18]. ИСМП чаще встречались в группе пациентов, находящихся в критическом состоянии (66,7 против 33,3% в группе тяжелых), что соответствует более высокой частоте установки центрального венозного катетера и необходимости в проведении механической вентиляции легких в данной группе [1]. Общая смертность пациентов с ИСМП составила 50%, аналогично исследованию J. Li et al. (49%) [3]. Причем группа пациентов в критическом состоянии значительно превосходила группу пациентов в тяжелом состоянии (63 против 28%), что можно объяснить тем, что ведущей причиной смерти от коронавирусной инфекции является дыхательная недостаточность, требующая проведения искусственной вентиляции легких (фактор риска развития ИСМП) [19, 20]. Также важно упомянуть, что общая смертность среди всех пациентов, включенных в данный ретроспективный анализ, составила 6,2% (197/3180). При этом на группу пациентов с ИСМП пришлось 55,9% от общего числа летальных исходов. Различия в показателях летальности у пациентов с ИСМП и без таковых статистически значимы ($p < 0,001$). Схожие данные были получены в ходе крупного ретроспективного исследования, выполненного S. Vijay et al., по результатам которого было установлено, что летальность среди пациентов с ИСМП составила 56,7 против 10,6% среди всех госпитализированных пациентов с COVID-19 [21]. Стоит отметить, что влияние ИСМП на тяжесть течения коронавирусной инфекции и риск неблагоприятного исхода также подтверждается результатами проспективного обсервационного исследования Т.В. Клыпы и соавт., в ходе которого были выявлены предикторы тяжелого течения пневмонии (в том числе ИСМП) у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии [22]. Статистически значимой взаимосвязи риска смерти у пациентов с нозокомиальными бактериальными инфекциями на фоне COVID-19 и без них с полом и возрастом выявлено не было.

Основным очагом инфекций были легкие (58,8% выявленных патогенов), что может быть связано со снижением защитной функции дыхательных путей после заражения вирусом SARS-CoV-2 [23]. Из мочи и крови было выделено 21 и 20,2% патогенов соответственно.

В этиологической структуре возбудителей ИСМП преобладала грамотрицательная флора (58,9% от общего числа). Эти данные несколько отличаются от тех, что были получены в этом же стационаре за аналогичный период в 2019 г., когда также было отмечено преобладание грамотрицательных патогенов, но с большим перевесом (74,4 на 25,6%). Одновременно были установлены различия в уровне выявления ключевых микроорганизмов. Наиболее актуальными патогенами как в 2019, так и в 2020 г. были *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, однако стоит отметить, что в 2019 г. *K. pneumoniae* была абсолютным лидером среди других патогенов — на ее долю пришлось более трети от всех выявленных микроорганизмов (34%). Уровень выявления *A. baumannii* составил 19,2%. В данном же исследовании частота выделения штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii* была практически одинакова и составила 22,9 и 23,6% соответственно. Стоит отметить, что изменения уровня выявления *K. pneumoniae* получились статистически значимыми ($p < 0,001$), тогда как в отношении изменения частоты выявления *A. baumannii* статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Относительно других грамотрицательных патогенов также прослеживается разнонаправленная динамика. Доля *P. aeruginosa* упала с 10,3% в 2019 г. до 6% в текущем исследовании ($p < 0,02$), а уровень *E. coli* остался примерно на том же уровне.

В отношении антибиотикорезистентности стоит отметить в целом высокий уровень устойчивости микроорганизмов, выделенных от пациентов с ИСМП, к антибактериальным препаратам и преобладание полирезистентных штаммов. Обращает на себя внимание крайне высокая доля карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* (97%). При этом более низкая устойчивость определялась в отношении цефоперазона/сульбактама (37,9%) и гентамицина (77,3%). Необходимо отметить, что текущие показатели антибиотикорезистентности получились ниже, чем за аналогичный период 2019 г. (53,3 и 90% соответственно), и разница между показателями статистически значима ($p < 0,02$ для цефоперазона/сульбактама и $p < 0,01$ для гентамицина). Уровень резистентности к карбапенемам также оказался высоким среди штаммов *K. pneumoniae*. Показатели устойчивости составили 77,4% для меропенема и 54% для имипенема, причем было вы-

явлено 31,2% карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae*. По сравнению с 2019 г. резистентность данного микроорганизма к карбапенемам осталась практически на том же уровне.

Вместе с тем по уровню выявления штаммов, продуцирующих карбапенемазы, можно отметить ярко выраженное статистически значимое снижение доли последних в общей структуре штаммов *K. pneumoniae* — в 2019 г. данный показатель составил 69,8% ($p < 0,001$). Такая динамика может быть связана с функционированием различных механизмов резистентности у штаммов *K. pneumoniae*. Стоит также отметить более низкую резистентность к аминогликозидам (58,6% для гентамицина и 50,8% для амикацина) в сравнении с резистентностью к карбапенемам. При этом стоит упомянуть, что за аналогичный период 2019 г. данные показатели были ниже (51,0 и 37,7% соответственно), и в отношении амикацина были получены статистически значимые изменения устойчивости в сторону ее роста ($p < 0,02$). Доля резистентных штаммов к тигециклину составила 4%, к колистину — 2,3%, что выше, чем аналогичные показатели за тот же период 2019 г., когда данные показатели составили 3,3 и 0,5% соответственно, однако статистически значимых изменений зафиксировано не было. Для *P. aeruginosa* доля штаммов, продуцирующих карбапенемазы, — 29,4%. За аналогичный период 2019 г. данный показатель составил 43,75%, но статистически значимых различий выявлено не было. Обращает на себя внимание крайне высокий рост доли ESBL-продуцирующих штаммов *E. coli* — если в 2019 г. данный показатель составил 33,3%, то в 2020-м он вырос до 82,1% ($p < 0,001$).

В группе грамположительных патогенов стоит отметить высокий (50%) уровень выявления ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecium*. Данный показатель несколько возрос по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. (тогда он составлял 40%), однако статистически значимых различий получено не было. Также стоит упомянуть, что в данном исследовании отмечается появление ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecalis* (13,3%), при этом за аналогичный период 2019 г. таких штаммов выявлено не было ($p < 0,05$). Кроме того, зафиксирован высокий уровень распространенности метициллин-резистентных штаммов стафилококков (38,5% — для *S. aureus*; 89,5% — для *S. epidermidis* и 100% — для *S. haemolyticus*). По сравнению с аналогичным периодом 2019 г. прослеживается разнонаправленная динамика. Так, для *S. aureus* частота выявления метициллин-резистентных штаммов составила 68,4%, для *S. epidermidis* — 20%, для *S. haemolyticus* — 50%. Для всех трех патогенов изменение доли метициллин-резистентных штаммов был статистически значимыми ($p < 0,01$ — для *S. aureus*; $p < 0,001$ — для *S. epidermidis* и $p < 0,001$ — для *S. haemolyticus*).

Отдельно также стоит отметить, что у 109 пациентов ИСМП определялась как микст-инфекция. При этом у 45 из них (20,5% от общего числа включенных в исследование пациентов) было выделено 2 патогена, а у 64 (29,1%) пациентов — 3 и более микроорганизмов.

Ограничения исследования

Результаты проведенного ретроспективного анализа были получены с учетом локального микробиологического пейзажа, который может отличаться для каждого конкретного стационара.

Заключение

ИСМП — серьезное осложнение у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, и может быть одним из факторов, ассоциированных с высоким уровнем летальности. Особенно проблема нозокомиальных бактериальных инфекций актуальна для пациентов, находящихся в критическом состоянии, для которых они могут быть дополнительным предиктором неблагоприятного прогноза. Показатели резистентности ключевых выделенных бактериальных патогенов, в частности *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, были достаточно высокими, что указывает на важность проведения регулярного микробиологического мониторинга для более точного использования антибактериальных средств у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. К.И. Карноух — разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи; В.Н. Дроздов — прочтение и одобрение направления рукописи на публикацию; Е.В. Ших — прочтение и одобрение направления рукописи на публикацию; С.В. Жилина — редактирование текста рукописи, научная консультация; Н.Б. Лазарева — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи, научная консультация, общее руководство процессом проведения исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):153. doi: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440–e469. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363>
- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>

6. Song J-C, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res.* 2020;7(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>
7. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):769–777. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>
8. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
9. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372–2374. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации Минздрава России, версия 9 от 26.10.2020. [Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19): Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii, versiya 9 ot 26.10.2020. (In Russ.)] Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062 (accessed: 26.03.2021).
11. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309–332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
12. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al. Manual of clinical microbiology. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015.
13. Leber, Amy L (ed.). Clinical Microbiology Procedures Handbook. 4th ed. Washington, DC: ASM Press; 2016.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: Клинические рекомендации Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2018. [Opredeleniye chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam: Klinicheskie rekomendatsii of Mezhhregional'naja associatsiya po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy himioterapii, 2018. (In Russ.)] Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf> (accessed: 26.03.2021).
15. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Ver. 2.0. 2017. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf (accessed: 24.06.2019).
16. Van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One.* 2015;10(3):e0123690. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762–774. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
18. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-Garcia E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
19. Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;94:128–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>
20. Ali S, Bihane M, Bekele S, et al. Healthcare associated infection and its risk factors among patients admitted to a tertiary hospital in Ethiopia: Longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0298-5>
21. Vijay S, Bansal N, Rao BK, et al. Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian Experience. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1893–1903. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S299774>
22. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения // *Клиническая практика.* — 2020. — Т. 11. — № 2. — С. 6–18. [Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical Characteristics of Patients Admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the Severe Disease. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):6–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract34182>
23. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

32

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карноух Константин Игоревич, аспирант [*Karnoukh I. Konstantin*, PhD Student]; **адрес:** 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 Trubetskaya str., bldn. 2, 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** ComeFI@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [*Drozdov N. Vladimir*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vndrozdov@yandex.ru, **SPIN-код:** 8061-9382, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор [*Shikh V. Evgenia*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** chih@mail.ru, **SPIN-код:** 2397-8414, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Жилина Светлана Владимировна, к.м.н. [*Zhilina V. Svetlana*, MD, PhD]; **e-mail:** svzhilin@mail.ru, **SPIN-код:** 4910-5125, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0084-1013>

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор [*Lazareva V. Natalia*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** natalia.lazareva@gmail.com, **SPIN-код:** 5333-6239, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

И.А. Лакман^{1,2}, Т.И. Мусин³, А.Р. Галиуллина¹,
А.В. Тюрин³, З.А. Багманова³, Р.М. Гумеров³,
П.И. Миронов³, И.И. Лутфраханов³, П.А. Давтян³,
Ш.З. Загидуллин³, С.В. Новиков¹, В.Н. Павлов³, Ю.О. Уразбахтина¹,
Б. Цай⁴, Н.Ш. Загидуллин^{1,3}

¹Уфимский государственный авиационный технический университет, Уфа, Российская Федерация

²Башкирский государственный университет, Уфа, Российская Федерация

³Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

⁴Харбинский медицинский университет, Харбин, Китай

Факторы риска перевода больных с COVID-19 на искусственную вентиляцию легких в ретроспективном нерандомизированном исследовании

Обоснование. Пандемия COVID-19 сопровождается значительным количеством осложнений и смертельных исходов, а также представляет значительную нагрузку на систему здравоохранения. При госпитализации пациентов в 10–15% случаев требуется перевод на инвазивную и неинвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ/НИВЛ). При этом важно стратифицировать риск перевода на вентиляцию легких при поступлении в стационар. **Цель исследования** — выявление клинико-лабораторных факторов риска перевода на ИВЛ и НИВЛ у госпитализированных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией. **Методы.** Проведено ретроспективное исследование 386 последовательно госпитализированных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Первичными конечными точками были перевод на ИВЛ ($n = 22$) и НИВЛ ($n = 28$). Факторы риска перевода больных на НИВЛ/ИВЛ рассматривались на период до 14-го и 28-го дня для каждого варианта вентиляции. Для отбора предиктора риска был проведен унивариантный анализ на основе регрессии выживаемости Кокса с последующим мультивариантным анализом для определения факторов риска в данных временных точках. **Результат.** Из 386 пациентов смертельный исход через 28 дней после госпитализации был зарегистрирован у 20 (5,2%) пациентов. На ИВЛ были переведены 22 (5,7%) пациента, на НИВЛ — 28 (7,3%) пациентов, причем из последних 9 переводились позже уже на ИВЛ. В результате уни- и мультивариантного анализа факторами риска перевода на ИВЛ до 14-го дня были возраст > 65 лет ($ОШ = 5,91$), инсульт в анамнезе ($ОШ = 17,04$), повышенный уровень мочевины ($ОШ = 6,36$), ЛДГ ($ОШ = 7,39$), снижение уровня натрия ($ОШ = 12,32$), СКФ < 80 мл/мин ($ОШ = 13,75$) и тромбоцитов ($ОШ = 4,14$); до 28-го дня — пожилой возраст > 65 лет ($ОШ = 4,58$), зубец Осборна на ЭКГ ($ОШ = 2,98$), повышение лактатдегидрогеназы ($ОШ = 9,99$) и снижение альбумина ($ОШ = 2,77$). Предикторами перевода пациентов с COVID-19 на НИВЛ в период до 14 дней от начала госпитализации стали пожилой возраст пациента ($ОШ = 5,09$), уровень прокальцитонина в крови $> 0,25$ нг/мл ($ОШ = 0,19$), лейкоцитов $> 11 \times 10^9$ ($ОШ = 19,64$) и ЛДГ ($ОШ = 3,9$). **Заключение.** У больных с COVID-19 выделены факторы риска перевода на ИВЛ/НИВЛ в период 14 и 28 дней от начала госпитализации, что способствует стратификации пациентов по риску вентиляции легких и позволяет планировать респираторную поддержку.

Ключевые слова: COVID-19, неинвазивная искусственная вентиляция легких, инвазивная искусственная вентиляция легких, факторы риска, стратификация риска

Для цитирования: Лакман И.А., Мусин Т.И., Галиуллина А.Р., Тюрин А.В., Багманова З.А., Гумеров Р.М., Миронов П.И., Лутфраханов И.И., Давтян П.А., Загидуллин Ш.З., Новиков С.В., Павлов В.Н., Уразбахтина Ю.О., Цай Б., Загидуллин Н.Ш. Факторы риска перевода больных с COVID-19 на искусственную вентиляцию легких в ретроспективном нерандомизированном исследовании. Вестник РАМН. 2022;77(1):33–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1673>

Обоснование

SARS-CoV-2 первично поражает респираторную систему, приводя к развитию пневмонии, а в тяжелых случаях — к дистресс-синдрому и высокой смертности [1]. Кроме респираторной системы, COVID-19 может поражать разные системы организма, включая сердечно-сосудистую. В связи с высокой скоростью распространения инфекция приводит к перегрузкам всей системы здравоохранения и, соответственно, задержкам в оказании медицинской помощи, нехватке коек в отделениях интенсивной терапии (ИТ) и недостаточности медицинского персонала [2, 3], что подчеркивает необходимость совершенствования всех направлений в диагностике и лечении заболевания, в частности разработки стратегий стратификации ее течения при поступлении пациентов в стационар.

Существует достаточное количество исследований по выявлению факторов риска, в том числе сердечно-сосудистых, при COVID-19, таких как мужской пол, наличие хронической болезни почек (ХБП), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), пожилой возраст, повышение С-реактивного белка (СРБ) и др. [4, 5].

Одна из основных жалоб при COVID-19 — одышка, которая является следствием гипоксии и сопровождается снижением сатурации кислорода. Примерно у 15% пациентов с COVID-19 развивается тяжелая форма заболевания, при которой необходимо проведение кислородотерапии [6], а у более тяжелых пациентов — перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ). При этом сам факт перевода больного на ИВЛ значительно повышает риск смертельного исхода [7], поэтому уже при поступлении пациента в стационар важно

оценить риск его перевода на кислородную поддержку и планировать соответствующие лечебные мероприятия. Выполнены исследования, в которых рассматриваются факторы риска смертности [8], однако работ, где в качестве конечной точки рассматривается переход пациента на НИВЛ/ИВЛ, значительно меньше [9]. В наших предыдущих исследованиях проведен анализ факторов риска летальных исходов при госпитализации в стационар с COVID-19-ассоциированной пневмонией [10]. При проведении мультивариантного анализа было показано, что низкий уровень альбумина сыворотки крови и наличие зубца Озборна (J-зубец) на ЭКГ могут быть факторами риска смертности при данном заболевании. Для анализа факторов риска перевода на ИВЛ/НИВЛ мы использовали ту же когорту пациентов.

Цель исследования — выявление клинико-лабораторных факторов риска перевода на ИВЛ и НИВЛ у госпитализированных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное, неконтролируемое, открытое исследование (рис. 1). Изучено 404 последовательных пациента, которые были госпитализированы с диагнозом COVID-19 в COVID-госпиталь ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский универ-

ситет» Минздрава России, г. Уфа, в период с 1 мая по 31 июля 2020 г.

Критерии включения и исключения

В исследование были включены пациенты от 18 лет и старше с подтвержденным заболеванием COVID-19 и наличием ассоциированной пневмонии. Критериями исключения были ХБП IV–V стадии, актуальные (в течение последних трех лет) злокачественные новообразования, острый коронарный синдром, мозговой инсульт в остром периоде, выраженные иммунодефицитные состояния, а также хроническая сердечная недостаточность III–IV стадий по NYHA. В соответствии с критериями включения и исключения было исключено 18 пациентов. Для последующего анализа осталось 386 пациентов. Диагностика и лечение пациентов осуществлялись согласно рекомендациям Минздрава России, актуальным на тот момент (№ 8 от 3 сентября 2020 г.).

Респираторная поддержка осуществлялась с помощью аппаратов ZISLINE MV300 («Тритон-Электроникс», Россия). Критериями перевода на НИВЛ были снижение периферической сатурации менее 90% при инфуляции кислорода через назальные канюли со скоростью 6 л/мин, увеличение частоты дыхания (ЧД) более 28 в минуту, снижение парциального давления кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст., отсутствие угнетения сознания. В качестве базовых параметров НИВЛ использовали 50%-ю концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси и положительное давление в конце выдоха 6–8 мбар.

I.A. Lakman^{1, 2}, T.I. Musin³, A.R. Galiullina¹, A.V. Tyurin³, Z.A. Bagmanova³,
R.M. Gumerov³, P.I. Mironov³, I.I. Lutfrahmanov³, P.A. Davtyan³, Sh.Z. Zagidullin³, S.V. Novikov¹,
V.N. Pavlov³, U.O. Urazbahtina¹, B. Cai⁴, N.Sh. Zagidullin^{1, 3}

¹Ufa State Aviation Technical University, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State University, Ufa, Russian Federation

³Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁴Harbin State Medical University, Harbin, China

Risk Factors of Transfer to Mechanical Ventilation of COVID-19 Patients in a Retrospective Non-Randomized Study

Background. The COVID-19 pandemic is associated with significant number of complications and mortality and a burden on the healthcare system. In 10–15% of hospitalized patients, the invasive and non-invasive mechanical ventilation (IMV/NIMV) is required. At the same time, it is important to stratify the risk of mechanical ventilation upon admission to the hospital. **Aims** — to identify clinical and laboratory risk factors for transfer to IMV and NIMV in hospitalized patients with COVID-19-associated pneumonia. **Methods.** A retrospective one-center nonrandomized study of 386 consecutive hospitalized patients with COVID-19-associated pneumonia was performed. The primary endpoints were IMV (n = 22) and NIMV (n = 28). Risk factors of artificial ventilation were considered for periods up to 14 and 28 days for both variants. To select a risk predictor, a univariate analysis based on Cox survival regression was performed, followed by multivariate analysis to determine risk factors at these time points. **Results.** After 28 days from admission the mortal exit was registered in 20 patients from 386 patients (5.2%). 22 patients (5.7%) were transferred to IMV, and 28 patients (7.3%) — to NIV, and 9 of the latter were transferred later to IMV. As a result of univariate and multivariate analyzes, the risk factors for transfer to mechanical ventilation on 14th day were: age > 65 years (OR = 5.91), a history of stroke (OR = 17.04), an increased serum level of urea (OR = 6.36), LDH (OR = 7.39), decreased sodium (OR = 12.32), GFR < 80 mL/min/1.73 m² (OR = 13.75) and platelets (OR = 4.14); on the 28th day — age > 65 years (OR = 4.58), J-wave on the ECG (OR = 2.98), an increase of LDH (OR = 9.99) and a decrease in albumin (OR = 2.77) in serum. Predictors of the transfer of patients with COVID-19 to NIV within the period up to 14 days from the beginning of hospitalization were the age > 65 years (OR = 5.09), procalcitonin level in the blood > 0.25 ng/ml (OR = 0.19), leukocytes > 11×10⁹ (OR = 19.64) and increased LDH (OR = 3.9). **Conclusions.** In patients with COVID-19, the risk factors for transfer to IMV/NIVL in the period of 14 and 28 days from the beginning of hospitalization were identified, which enable patient's mechanical ventilation stratification and to plan respiratory support resources.

Key words: COVID-19, mechanical ventilation, non-invasive mechanical ventilation, risk factors, risk stratification

For citation: Lakman IA, Musin TI, Galiullina AR, Tyurin AV, Bagmanova ZA, Gumerov RM, Mironov PI, Lutfrahmanov II, Davtyan PA, Zagidullin ShZ, Novikov SV, Pavlov VN, Urazbahtina UO, Cai B, Zagidullin NSh. Risk Factors of Transfer to Mechanical Ventilation of COVID-19 Patients in a Retrospective Non-Randomized Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(1):33–42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1673>

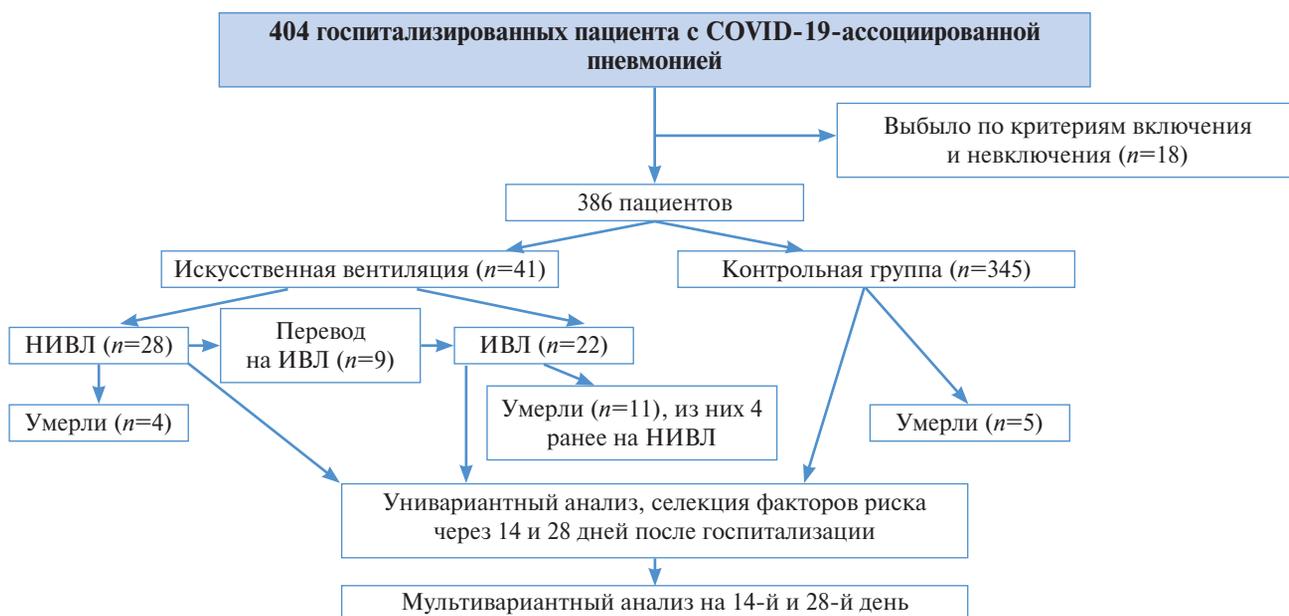


Рис. 1. Дизайн исследования

При отрицательной динамике в виде нарастания ЧД, гипоксемии, гиперкапнии, алкалоза, появления признаков полиорганной недостаточности осуществлялся перевод пациентов на ИВЛ в протективном режиме.

Все пациенты были разбиты на две группы: контрольную (без искусственной вентиляции, $n = 345$) и с переводом на ИВЛ/НИВЛ ($n = 22+28$), причем 9 из 28 больных второй группы в связи с ухудшением состояния были переведены в течение госпитализации с НИВЛ на ИВЛ.

Программа обследования включала подробный сбор анамнеза, в том числе жалобы и сопутствующие заболевания. В 1-й день при поступлении в стационар в течение 2 ч также проводился общий и биохимический анализ крови.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (№ 11, 2020 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с помощью статистического аналитического пакета R (версия 4.1.1). Собранные в результате одноцентрового исследования данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, для сравнения в группах значений непрерывных переменных был использован тест Манна–Уитни, для оценки различий в частотах качественных характеристик — тест χ^2 . При значении p -уровня $p < 0,05$ различия признака в группах считались статистически значимыми. В качестве основного инструмента моделирования риска перевода пациента на не- и инвазивную кислородную поддержку использовались модели класса анализа выживаемости, а именно модели пропорциональных рисков Кокса, которые нередко применяются в исследованиях, посвященных COVID-19 [11]. Вычислялись модели Кокса для моно- и мультивариантных вариантов наступления события перевода пациента на ИВЛ/НИВЛ. Результаты исследования представлены как отношение шансов (ОШ) и соответствующие 95%-е доверительные интервалы (ДИ). Для лучшей интерпретации результатов модели все непрерывные признаки были бинаризованы по принципу «показатель выше/ниже нормы». Для определения

пула предикторов в мультивариантной модели Кокса предварительно оценивались моновариантные модели Кокса, не имеющие самостоятельной прогностической ценности. В качестве предикторов риска перевода пациентов на кислородную поддержку отбирались только такие факторы, для которых коэффициент в модели значимо при $p < 0,15$ отличался от нуля.

Интерпретация результатов моделирования проводилась на основе расчета отношения шансов ОШ(x_i) для каждого статистически значимого i -го предиктора x_i :

$$\text{ОШ}(x_i) = \frac{h(t|x_i)}{h_0(t)} = \exp(x_i\beta),$$

где $h(t|x_i)$ — риск того, что пациент с наличием признака x_i к периоду времени t будет переведен на ИВЛ/НИВЛ; $h_0(t)$ — базовый (безусловный) риск перевода пациента к периоду времени t на ИВЛ/НИВЛ; β — коэффициент при факторе x_i в модели Кокса, оцененный методом частичного правдоподобия.

Для оценки качества построенных мультивариантных моделей использовался С-индекс конкордации Харрелла [12], позволяющий оценить согласованность ранжированных по степени длительности наступления событий (перевод пациента на ИВЛ/НИВЛ) в смоделированных и фактических данных. Чем ближе С-индекс к единице, тем выше степень согласованности и доверие к полученным моделям.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Демографическая характеристика, клиническая картина больных, соответствующие сопутствующие заболевания и лабораторные маркеры при поступлении у 386 госпитализированных пациентов с COVID-19 представлены в табл. 1. Средний возраст в популяции составил 59 (49; 66) лет; 48,2% пациентов имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), другие сопутствующие заболевания встречались несколько реже. Следует отметить, что при поступлении у большинства пациентов сатурация кислорода была нормальной, в течение госпитализации 47,2% нуждались в кислородной терапии,

Таблица 1. Демографические, клинические и лабораторные параметры исследуемой группы пациентов с COVID-19

Параметры	Медиана (Q ₁ ; Q ₃)
N	386
Пол, м/ж, %	40,16/59,84
Возраст, лет	59 (49; 66)
ИМТ, кг/м ²	27,5 (25,03; 31,14)
Жалобы при поступлении, % (n):	
• Одышка	62,7 (238)
• Кашель	10,1 (328)
• Лихорадка	85,0 (284)
• Боль в груди	21,2 (82)
• Миалгия	51,0 (197)
• Головокружение	17,4 (67)
• Тошнота/рвота	2,8 (11)
• Диарея	3,1 (12)
Клинические исследования:	
• SpO ₂ , %	97 (95; 99)
• Температура при поступлении, °С	36,7 (36,3; 37,3)
• САД, мм рт. ст.	130 (120; 148)
• ДАД, мм рт. ст.	85 (79; 90)
• ЧСС, уд./мин	90 (78; 100)
• ЧД, мин	19 (19; 19)
• Повреждение ткани легких по данным КТ, %	48 (32,75; 56)
Сопутствующие заболевания, % (n):	
• АГ	48,2 (186)
• СД	10,1 (39)
• ХСН	4,9 (19)
• ИБС	3,6 (14)
• ХБП	3,4 (13)
• ФП в анамнезе	0,5 (2)
• ХОБЛ + БА	2,3 (9)
• Инсульт в анамнезе	1,0 (4)
Лабораторные обследования:	
• Гб, г/л	130,0 (120; 140)
• Лейкоциты, ×10 ⁹	5,0 (3,69; 6,7)
• Тромбоциты, ×10 ⁹	199,5 (159,25; 259,75)
• СОЕ, мм/с	29,0 (18; 42)
• СРБ, ммоль/л	23,4 (10; 57,8)
• Прокальцитонин, ед.	0,1 (0,04; 0,14)
• Альбумин, г/л	40,3 (37,7; 42,9)
• КФК, л (n)	106,5 (65; 210,75)
• Мочевина, ммоль/л	5,1 (4,19; 6,45)
• СКФ, мл/мин/м ²	91,9 (72,58; 107,26)
• D-димеры, нг/мл	270 (150; 350)
• Натрий, ммоль/л	142 (140; 144)
• Калий, ммоль/л	4,2 (3,9; 4,5)
Конечные точки:	
• Потребность в кислороде, л (%)	182 (47,2)
• Потребность в НИВЛ, л (%)	28 (7,3)
• Потребность в ИВЛ, л (%)	22 (5,7)
• Вентиляция, дни	5 (3; 6)
• Госпитализация, дни	11 (10; 14)
• 28-дневная смертность, л (%)	20 (5,2)

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; Гб — гемоглобин; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИМ — инфаркт миокарда; КФК — креатининфосфокиназа; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких; КТ — компьютерная томография; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет 2 типа; СОЕ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Лекарственная терапия COVID-19-пациентов в стационаре, % (n)

Параметр	Значение
N	386
Кардиоваскулярная терапия:	
• иАПФ/БРА	20,0 (81)
• Диуретики	4,9 (19)
• Антагонисты альдостерона	9,8 (38)
• Антагонисты кальция	11,0 (46)
• Бета-блокаторы	20,4 (79)
• Класс I и III антиаритмических препаратов	0 (0)
Терапия COVID-19:	
• Гидроксихлорохин	58,2 (225)
• Лопинавир + ритонавир	36,0 (139)
• Тоцилизумаб	8,0 (31)
• Глюкокортикостероиды	100 (386)
• Низкомолекулярный гепарин	96,1 (371)

Примечание. иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

7,3% — в НИВЛ и 5,7% — в ИВЛ. Летальность составила 5,2% (см. табл. 1).

В табл. 2 представлено лечение, которое пациенты получали в стационаре, включая патогенетическую терапию и кардиоваскулярные препараты, которые могли влиять на конечные точки. Достоверные различия ($p < 0,05$) между группами НИВЛ/ИВЛ и контрольной группой отсутствовали, что можно объяснить стандартизацией лечения в стационаре.

В табл. 3 представлен сравнительный анализ пациентов с НИВЛ/ИВЛ и контрольной группы: для качественных признаков указана частота встречаемости, для непрерывных — медиана и межквартильный интервал (Q₁; Q₃), p -уровень ошибки отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий в группах вычислялся на основе теста Манна–Уитни для количественно измеряемых признаков и с помощью теста χ^2 для номинальных признаков. Статистически значимые различия при $p < 0,05$ определены по возрасту, наличию у пациентов СД, высокого СОЭ, С-реактивного белка, прокальцитонина, D-димеров, мочевины и натрия и низкого альбумина в сыворотке крови. При $p < 0,1$ значимые различия были в уровне ИМТ, наличии ХСН, бронхообструктивных заболеваний (хронической обструктивной болезни легких / бронхиальной астмы), высоком уровне КФК и низком СКФ.

В табл. 4 представлены результаты сравнения групп пациентов, которые переводились на ИВЛ/НИВЛ. Следует отметить, что из 28 пациентов, переведенных на НИВЛ в начале госпитализации, 9 позднее были переведены на ИВЛ. В связи с этим для сравнения количественных показателей в группах использовали тест для зависимых выборок — тест Вилкоксона. Различия в группах наблюдались по уровню СОЭ в крови (при $p < 0,05$), СРБ и КФК (при $p < 0,1$).

Основные результаты исследования

На основании вышеуказанных параметров (см. табл. 1, 3, 4) был проведен унивариантный регрессионный анализ для выявления факторов риска перевода на ИВЛ/НИВЛ через 14 и 28 дней после дня госпитализации. Следую-

шие переменные ассоциировались с переводом на ИВЛ до 14 дней в унивариантной регрессионной модели Кокса ($p < 0,150$): возраст, наличие зубца Осборна, одышка, лихорадка более 38°C , наличие ИБС, ХСН, высокий уровень D-димеров, низкий уровень эритроцитов, альбумина, СКФ, натрия, калия, повышение мочевины, общего билирубина и ЛДГ (табл. 5). Для перевода на НИВЛ в период до 28 дней со дня госпитализации значимыми факторами риска стали наличие зубца Осборна, лихорадка более 38°C , ХСН, высокий уровень креатинина и АЛТ. Примечательно, что фактором, снижающим риск перевода на НИВЛ, стал уровень прокальцитонина — меньше 0,25 (табл. 6).

На основании выбранных факторов риска (см. табл. 5 и 6) был проведен мультивариантный анализ факторов риска перевода на ИВЛ/НИВЛ, в результате статистически незначимые признаки с коэффициентами моделей, статистически не отличающимися от нуля, при $p > 0,1$ были удалены из модели. В то же время признаки «пол» и «возраст» были оставлены в качестве контролируемых переменных. На рис. 2 и 3 представлены результаты мультивариантного анализа на основе регрессии Кокса для оценки риска перевода на ИВЛ в период до 14 и до 28 дней с начала госпитализации. Для данных моделей С-индекс конкордации Харрелла (СI) составил 0,96 и 0,86 соответственно. То есть модель оценки риска перевода пациента на ИВЛ в период до 14 дней точнее по сравнению

с моделью перевода пациентов в период до 28 дней. Это можно объяснить невозможностью учета всех доступных для анализа факторов риска. Для оценки риска перевода пациента на НИВЛ в период до 14 и 28 дней с начала госпитализации были построены соответствующие модели, при этом статистически значимой оказалась только модель перевода пациентов на НИВЛ в период до 14 дней. Во многом это объясняется тем, что случаев перевода пациентов на НИВЛ в период более 14 дней с начала госпитализации было достаточно мало. С-индекс (СI) конкордации Харрелла для модели НИВЛ-14 дней составил 0,9, что является показателем высокой точности модели. На рис. 4 представлены результаты мультивариантного анализа на основе регрессии Кокса для оценки риска перевода на НИВЛ в период до 14 дней.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Проведенное моделирование позволило выявить, что статистически значимое влияние на перевод пациентов на ИВЛ в период до 14 дней с начала госпитализации оказывают такие факторы, как: возраст пациентов > 65 лет (ОШ = 5,91); высокий уровень мочевины ($> 8,3$ ммоль/л, ОШ = 6,36); инсульт в анамнезе (ОШ = 17,04); повышение уровня ЛДГ выше 220 Ед/л (ОШ = 7,39); снижение

Таблица 3. Сравнение демографических, клинических и лабораторных характеристик пациентов в контрольной группе и группе с вентиляцией легких (ИВЛ/НИВЛ)

Параметр	Группа, медиана (Q_1 ; Q_3)		p
	ИВЛ/НИВЛ	Контрольная	
N	41	345	
Пол, м/ж	19/22	138/207	0,52
Возраст, лет	63 (54; 71)	59 (49; 66)	0,006
ИМТ, кг/м ²	29 (25,2; 32)	27 (25; 31)	0,056
Сопутствующие заболевания, % (n):			
• АГ	63,41	46,68	0,062
• СД	29,26	8,06	<0,001*
• ХБП	2,43	0,28	0,500
• ИБС	7,31	3,45	0,430
• ХСН	12,19	4,03	0,056
• Инсульт в анамнезе	2,43	0,86	0,89
• ХОБЛ + БА	7,31	1,72	0,089
• ФП в анамнезе	4,87	3,17	0,860
Лабораторные обследования:			
• Гб, дл/л	132 (121; 142)	130 (120; 140)	0,179
• Лейкоциты, $\times 10^9$	5,7 (3,46; 12,8)	4,9 (3,7; 6,6)	0,139
• Тромбоциты, $\times 10^9$	185 (141; 302)	200 (160; 248)	0,181
• СОЭ, мм/с	35 (24; 48)	28 (18; 41)	0,011*
• СРБ, ммоль/л	62 (22; 77)	22 (10; 54)	<0,001*
• Прокальцитонин, Ед	0,2 (0,1; 0,56)	0,1 (0,04; 0,13)	<0,001*
• Альбумин, г/л	37,9 (33,4; 41,5)	40,4 (37,9; 43)	<0,001*
• КФК, n (%)	115 (74; 394)	105 (64; 206)	0,062
• Мочевина, ммоль/л	7,6 (4,9; 8,75)	5,1 (4,1; 6,1)	<0,001*
• СКФ, мл/мин/м ²	82,5 (65,2; 100,9)	92,1 (72,6; 107,9)	0,079
• D-димер, нг/мл	295 (255; 444)	263 (150; 342)	0,004*
• Натрий, ммоль/л	141 (137; 143)	142 (140; 144)	0,002*
• Калий, ммоль/л	4,2 (3,8; 4,5)	4,2 (3,9; 4,5)	0,301

* $p < 0,05$.

Примечание. Для качественных признаков указана частота встречаемости, для непрерывных — медиана/среднее. АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; Гб — гемоглобин; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КФК — креатининфосфокиназа; СД — сахарный диабет 2 типа; СОЕ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4. Сравнение демографических, клинических и лабораторных характеристик пациентов с использованием инвазивной и неинвазивной вентиляции легких.

Параметр	НИВЛ	ИВЛ	p
	Медиана (Q ₁ ; Q ₃)		
N	28	22	
Пол, м/ж	10/18	12/10	0,302
Возраст, лет	61; (56; 69)	68; (54; 72)	0,203
ИМТ, кг/м ²	29,9 (26,6; 32,4)	30,5 (24,9; 32,5)	0,501
Клинические данные:			
• SpO ₂ , %	95 (92; 96)	93 (88; 97)	0,255
• Температура, °С	36,7 (36,2; 37,8)	36,6 (36,3; 72)	0,231
• САД, мм рт. ст.	140 (121; 149)	142,7 (125; 150)	0,205
• ДАД, мм рт. ст.	85 (80; 90)	90 (77; 90)	0,445
• ЧСС, уд./мин	88 (78; 101)	94 (77; 106)	0,355
• Поражение легких по КТ, %	52 (37; 72)	50 (30; 72)	0,228
Сопутствующие заболевания, % (n):			
• АГ	60,71	63,63	0,931
• СД	28,57	27,27	0,831
• ХБП	0	4,54	0,902
• ИБС	3,57	9,09	0,830
• ХСН	14,28	13,63	0,732
• Инсульт в анамнезе	3,57	4,54	0,581
• ХОБЛ + БА	7,14	4,54	0,833
• ФП в анамнезе	3,57	4,54	0,622
Лабораторные обследования:			
• Гб, дл/л	135 (129; 144)	130 (119; 144)	0,171
• Лейкоциты, ×10 ⁹	5,8 (3,5; 11,2)	5,6 (3,8; 13,9)	0,400
• Тромбоциты, ×10 ⁹	185 (146; 304)	179 (130; 299)	0,232
• СОЭ, мм/с	28 (21; 43)	41 (25; 55)	0,018*
• СРБ, ммоль/л	38 (20; 72)	70 (26; 87)	0,075
• Прокальцитонин, Ед	0,2 (0,09; 0,54)	0,2 (0,11; 1,33)	0,262
• Альбумин, г/л	38,3 (35,9; 41,9)	36,2 (33,4; 41,6)	0,141
• КФК, л (%)	99 (71; 229)	156 (76; 669)	0,077
• Мочевина, ммоль/л	6,5 (4,4; 8,7)	8 (5,4; 8,7)	0,143
• СКФ, мл/мин/м ²	83,3 (66,9; 100,1)	83,8 (58,6; 110,2)	0,247
• D-димер, нг/мл	285 (197; 424)	375 (257; 442)	0,200
• Натрий, ммоль/л	141 (138; 142)	141 (137; 143)	0,341
• Калий, ммоль/л	4,2 (3,7; 4,5)	4,3 (3,9; 4,6)	0,197

*p < 0,05.

Примечание. Для качественных признаков указана частота встречаемости, для непрерывных — медиана/среднее. АГ — артериальная гипертензия; БА — бронхиальная астма; Гб — гемоглобин; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИМ — инфаркт миокарда; КФК — креатининфосфокиназа; КТ — компьютерная томография; НИВЛ — неинвазивная искусственная вентиляция легких; САД — систолическое артериальное давление; СД — сахарный диабет 2 типа; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

уровня натрия в крови <136 ммоль/л (ОШ = 12,32); СКФ менее 80 мл/мин (ОШ = 13,75); уровень тромбоцитов менее 150 тыс./мл (ОШ = 4,14). В более долгосрочном периоде (до 28 дней с начала госпитализации) на перевод пациентов на ИВЛ значимое влияние оказывали: возраст > 65 лет (ОШ = 4,58); зубец Осборна на ЭКГ (ОШ = 2,98); повышение уровня ЛДГ выше 220 Ед/л в крови (ОШ = 9,99); альбумин ниже 37,5 г/л (ОШ = 2,77). Статистически значимыми предикторами риска перевода пациентов с COVID-19 на НИВЛ в период до 14 дней с начала госпитализации стали: пожилой возраст пациентов (ОШ = 5,09); уровень прокальцитонина в крови < 0,25 нг/мл (ОШ = 0,19) — эти факторы снижают почти в 5 раз вероятность перевода пациента на НИВЛ; уровень лейкоцитов > 11×10⁹ (ОШ = 19,64) и ЛДГ > 220 Ед/л (ОШ = 3,9).

Обсуждение основного результата исследования

Наиболее важной особенностью нашего исследования являлся тот факт, что оценка риска потребности

в респираторной поддержке проводилась на основе анализа исходных клинических и лабораторных данных в когорте больных (386 пациентов), не требовавших изначально госпитализации в ОИТ (оценка по шкале NEWS 5 < баллов) при поступлении в COVID-19-госпиталь. Пациенты были разделены в отношении применения ИВЛ/НИВЛ с использованием таких надежных инструментов статистического моделирования, как анализ выживаемости, позволивших определить факторы риска перевода пациентов на кислородную поддержку до 14 и 28 дней от начала госпитализации.

Если для 14-дневного периода наблюдения критериями перевода на ИВЛ были пожилой возраст, снижение уровня СКФ и повышение мочевины в сыворотке крови, электролитные нарушения в виде снижения концентрации натрия, повреждение печени или скелетной мускулатуры в виде роста ЛДГ, а также коагуляционные нарушения в виде тромбоцитопении, то в отдаленном периоде (до 28 дней) такими критериями явились: возраст и повреждение печени / скелетной мускулатуры, изменения

Таблица 5. Достоверность факторов риска перевода на ИВЛ в унивариантной модели Кокса до 14-го и 28-го дня с начала госпитализации

Параметр	ИВЛ	
	14 дней	28 дней
Зубец Осборна	>0,1	0,04*
Одышка	>0,1	0,1*
Лихорадка > 38 °С	<0,001*	<0,001*
ИБС	>0,1	0,05*
ХСН	>0,1	0,08*
ХОБЛ + БА	0,09*	>0,1
Пожилой возраст	<0,001*	0,01*
↑ D-димеры	0,1	0,09*
↓ тромбоциты	0,1	>0,1
↓ эритроциты	<0,001*	<0,001*
↓ альбумин	0,02*	0,01*
↑ мочевины	0,01*	0,04*
↓ СКФ	0,04*	0,08*
↑ билирубин	>0,1	0,09*
↓ натрий	<0,001*	0,03*
↓ калий	0,02*	>0,1
↑ ЛДГ	<0,001*	0,04*
↑ КФК	0,07*	>0,1
Наличие инсульта в анамнезе	0,04*	>0,1

* — факторы, влияющие на риск перевода на НИВЛ ($p < 0,1$).

Примечание. БА — бронхиальная астма; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; КФК — креатининфосфокиназа; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 6. Анализ факторов риска перевода на НИВЛ в унивариантной модели Кокса для событий 14 и 28 дней с начала госпитализации

Параметр	НИВЛ	
	14 дней	28 дней
Зубец Осборна	>0,1	0,07*
Лихорадка > 38 °С	0,02*	0,02*
Тошнота/рвота	0,05*	>0,1
Перенесенный в анамнезе ИМ	0,07*	>0,1
ХСН	>0,1	0,11
↑ Л/ц	<0,001*	>0,1
↑ мочевины	0,01*	0,04*
↓ Na ⁺	0,01*	>0,1
↑ АЛТ	>0,1	0,05*
↓ прокальцитонин 0,25	<0,005*	>0,1

* — факторы, влияющие на риск перевода на НИВЛ ($p < 0,1$).

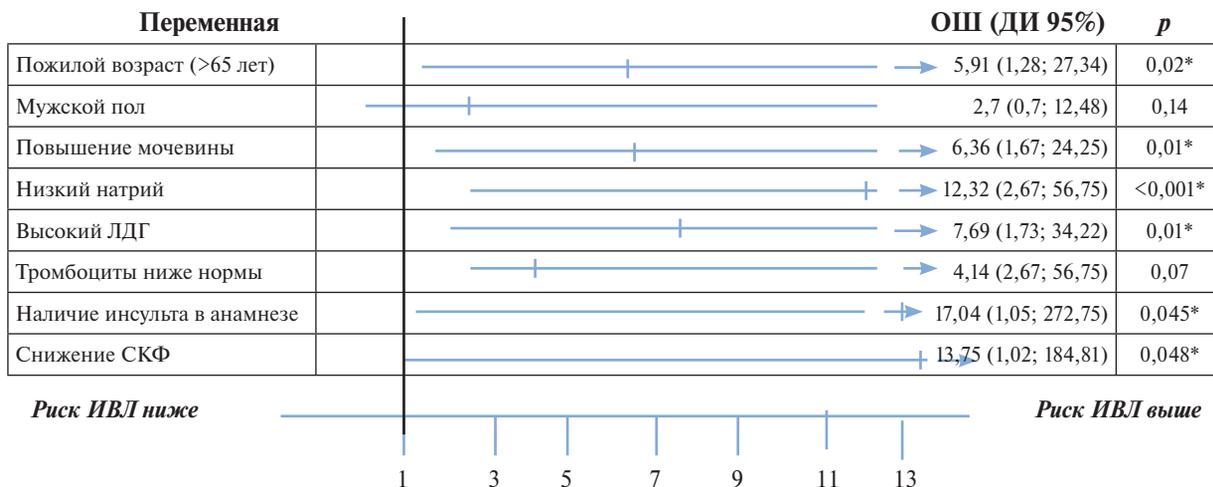
на ЭКГ в виде зубца Осборна, возможно, как проявление миокардита или нарушения ритма [13] и гипопротенемия, которая характерна для длительного течения болезни [14].

В исследовании L.R. Suardi et al. (2020) [9] в мультивариантном анализе (на основе логистической регрессии) статистически значимыми факторами риска перевода пациента с COVID-19 на ИВЛ/НИВЛ одновременно был показан высокий уровень ЛДГ > 250 Ед/л (ОШ = 15,2; $p = 0,012$), а также D-димера >1000 нг/мл (ОШ = 4,5; $p = 0,027$) и наличие лихорадки > 38 °С (ОШ = 21,2; $p = 0,001$). В нашем исследовании уровень ЛДГ как маркера перевода на ИВЛ был значительно менее эффективен на 14-й день (ОШ = 7,69) и еще меньше — на 28-й день (ОШ = 3,99), а при переводе на НИВЛ в период до 14 дней с начала госпитализации ОШ = 3,90. Возможно, повышение ЛДГ связано с повреждением печени и скелетной мускулатуры в результате как прямого воздействия вируса, так и лекарственного воздействия [9, 15, 16]. В работе Y. Allenbach et al. (2020) [17] представлена оценка прогностических факторов перевода госпитализированных пациентов на ИВЛ или их смерти в период до 14 дней с начала госпитализации. Было показано, что предикторами перевода на ИВЛ и смертельного исхода являлся пожилой возраст (ОШ = 2,61), однако другие параметры различались — снижение сатурации (ОШ = 4,04), повышение СРБ (ОШ = 1,63) и снижение лимфоцитов (ОШ = 0,36 на 1000/мм³).

Н. Чеботарева и др. (2021) [18] выявили следующие факторы перевода на ИВЛ/НИВЛ ($p < 0,001$): наличие артериальной гипертензии (ОШ = 3,77); поражение легких по данным КТ (ОШ = 6,52); повышенный уровень СРБ (ОШ = 1,1), D-димера (ОШ = 1,03); удлинение тромбоцитного времени (ОШ = 1,03). В работе П.И. Миронина и др. (2020) на основе использования статистических критериев для групп пациентов, переведенных и без перевода на ИВЛ, были выделены следующие факторы риска перевода: пожилой возраст, объем поражения легких, увеличение D-димера в динамике, отношение абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитам и др. [19].

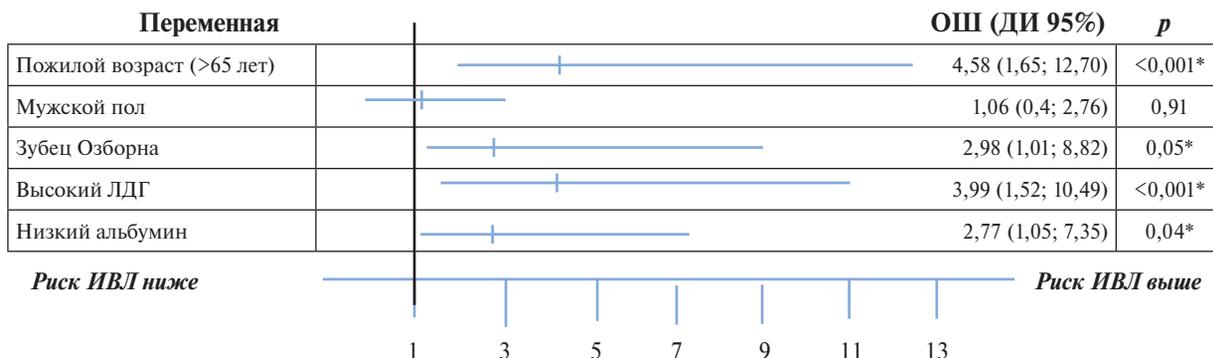
В то же время анализ факторов риска перевода больных на респираторную поддержку на дореанимационном этапе весьма ограничен и представлен некоторыми зарубежными литературными источниками, указывающими на то, что неинвазивная ИВЛ проводилась у пациентов с меньшей выраженностью дыхательной недостаточностью и исходы респираторной поддержки (прекращение НИВЛ / перевод на ИВЛ / смерть) происходили обычно в более раннем периоде, чем на ИВЛ [9, 20]. Возможно, поэтому наша модель перевода на НИВЛ до 28 дня от начала госпитализации не была достоверной. При мультивариантном анализе на 14-й день достоверными факторами риска оказались, как и при переводе на ИВЛ, пожилой возраст, повышение прокальцитонина и лейкоцитов как маркеров септического процесса и повреждение печени / скелетной мускулатуры в виде роста ЛДГ.

Таким образом, при проведении мультивариантного анализа факторами риска перевода на ИВЛ до 14-го дня с начала госпитализации, помимо пожилого возраста, явились острая почечная недостаточность, повреждение печени / мышечной ткани, электролитные нарушения и тромбоцитопения. Маркерами перевода на ИВЛ в более позднем периоде были гипопротенемия и изменения на ЭКГ в виде зубца Осборна. С другой стороны, маркерами перевода на НИВЛ до 14-го дня с начала госпитализации, помимо возраста, были признаки присоединения септического процесса и повреждение печени / скелетной



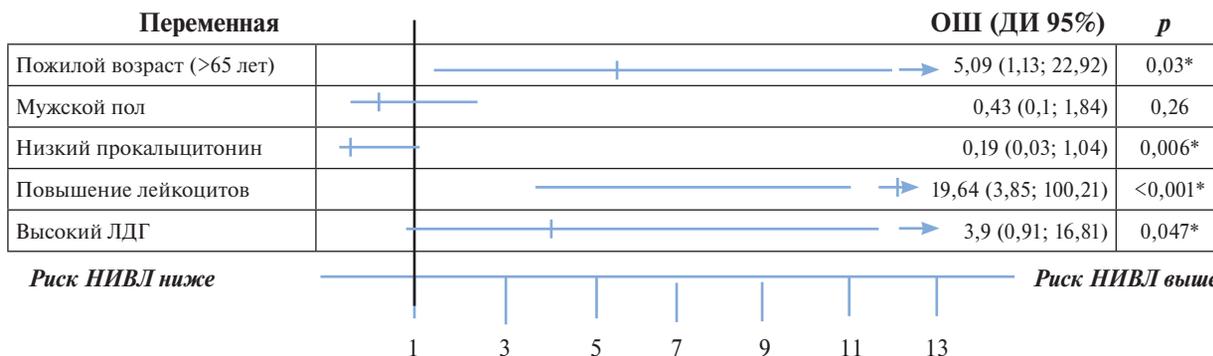
* — p < 0,05.

Рис. 2. Мультивариантный анализ факторов риска перевода на ИВЛ больных с COVID-19 в период до 14 дней с начала госпитализации (CI = 0,96)



* — p < 0,05.

Рис. 3. Мультивариантный анализ факторов риска перевода на ИВЛ больных с COVID-19 в период до 28 дней с начала госпитализации (CI = 0,86)



* — p < 0,05.

Рис. 4. Мультивариантный анализ факторов риска перевода на НИВЛ больных с COVID-19 в период до 14 дней с начала госпитализации (ДИ 0,90)

мускулатуры в виде высокого уровня ЛДГ. Впервые было показано, что факторами риска необходимости проведения вентиляции были снижение уровня натрия в сыворотке крови и гипоальбуминемия.

В целом полученные нами данные позволяют точнее выделить целевую группу пациентов с COVID-19 «терапевтического» профиля, требующих более раннего начала агрессивной оксигенотерапии еще на дореанимационном этапе. В данном отношении мы развиваем концепцию

С.Н. Авдеева и соавт. [21] о целесообразности кислородотерапии и респираторной поддержки у пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. Данная тактика согласно данным M. Vitacca et al. [22] снижает необходимость перевода больных в ОРИТ, интубации трахеи и ИВЛ и улучшает прогноз пациента.

При сравнении наших и результатов ранее проведенных исследований имеются значительные расхождения, что, вероятно, связано с различиями в разных иссле-

дованиях штаммов вируса, критериев госпитализации, особенностями лечения в разных странах и даже городах. Проведение более масштабных исследований с большим количеством больных и, соответственно, большей точностью позволит выработать критерии перевода пациентов на ИВЛ/НИВЛ, стратифицировать риск каждого больного и планировать реанимационные мощности для оказания интенсивной терапии.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего дизайн исследования одноцентровый, ретроспективный и нерандомизированный. Уни- и мультивариантный анализ проводился в отношении клинических и лабораторных данных при поступлении в стационар, и, возможно, факторы риска перевода на ИВЛ/НИВЛ были бы другими, если бы лабораторные обследования были проведены в течение госпитализации или были использованы максимальные значения лабораторных исследований за период госпитализации. Стандарты диагностики и лечения COVID-19 постоянно менялись в течение 2020–2021 гг., появляются новые штаммы вируса, имеющие другую клиническую картину, и неизвестно, возможно ли аппроксимировать данные, полученные в мае–июле 2020 г., на течение инфекции в целом.

Заключение

С использованием уни- и мультивариантного анализа нами был проведен анализ рисков перевода пациентов на ИВЛ ($n = 22$) / НИВЛ ($n = 28$) на 14-й и 28-й день с начала госпитализации. Было показано влияние следующих факторов на риск перевода на ИВЛ:

- в период до 14 дней от начала госпитализации — возраст пациента > 65 лет, инсульт в анамнезе, высокий уровень мочевины, снижение натрия и ЛДГ в сыворотке крови, снижение СКФ и тромбоцитов;
- в период до 28 дней — возраст > 65 лет, зубец Осборна на ЭКГ, снижение альбумина.

Повышающими риск перевода пациентов с COVID-19 на НИВЛ в период до 14 дней от начала госпитализа-

ции стали пожилой возраст пациента, высокий уровень лейкоцитов, ЛДГ, а фактором, снижающим риск перевода на НИВЛ, — уровень прокальцитонина в крови $< 0,25$ нг/мл.

Результаты исследования частично соответствуют анализу факторов риска неблагоприятных событий в предыдущих исследованиях. Полученные данные позволяют стратифицировать риски перевода пациентов на механическую вентиляцию легких, что имеет значение при планировании использования ресурсов отделений интенсивной терапии, а также сохранить жизнь и предотвратить осложнение у каждого отдельного пациента с COVID-19.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (№ 22-18-20123).

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

Участие авторов. И.А. Лакман — дизайн и контроль проведения исследования, написание статьи; Т.И. Мусин — набор материала; А.Р. Галиуллина — статистическая обработка материала; А.В. Тюрин — ресурсы, техническое обеспечение; З.А. Багманова — контроль качества данных; Р.М. Гумеров — набор материала; П.И. Миرون — дискуссия, написание статьи; И.И. Лутфраханов — дискуссия, написание статьи; П.А. Давтян — набор материала; Ш.З. Загидуллин — контроль проведения исследования, техническое обеспечение, корректировка статьи; С.В. Новиков — контроль проведения исследования, техническое обеспечение, корректировка статьи; В.Н. Павлов — контроль проведения исследования, техническое обеспечение, корректировка статьи; Ю.О. Уразбахтина — дискуссия, написание статьи; Б. Цай — дискуссия, написание статьи; Н.Ш. Загидуллин — руководство проведением исследования, написание статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N., et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13362. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.13362>
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
3. Rosenbaum L. The Untold Toll — The Pandemic's Effects on Patients without COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2368–2371. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMms2009984>
4. Chowdhury MEH, Rahman T, Khandakar A, et al. An Early Warning Tool for Predicting Mortality Risk of COVID-19 Patients Using Machine Learning. *Cognit Comput.* 2021;1–16. doi: <https://doi.org/10.1007/s12559-020-09812-7>
5. Yadaw AS, Li Y-C, Bose S, et al. Clinical features of COVID-19 mortality: Development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health.* 2020;2(10):e516–e525. doi: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30217-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30217-X)
6. WHO Coronavirus disease (COVID-19) [Electronic recourse]. Available from: URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
7. Gómez CA, Sun C-K, Tsai I-T, et al. Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16025. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95512-7>
8. Bushman D, Davidson A, Pathela P, et al. Risk Factors for Death Among Hospitalized Patients Aged 21–64 Years Diagnosed with COVID-19 — New York City, March 13 — April 9, 2020. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2021;1–16. doi: <https://doi.org/10.1007/s40615-021-01098-1>
9. Suardi LR, Pallotto C, Esperti S, et al. Risk factors for non-invasive/invasive ventilatory support in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study within a multidisciplinary approach. *Int J Infect Dis.* 2020;100:258–263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.012>
10. Zagidullin NSh, Motloch LJ, Musin TI, et al. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and pre-

- dicator of mortality? *PLoS One*. 2021;16(10):e0257982. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257982>
11. Atlam M, Torkey H, El-Fishawy N, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Survival analysis using deep learning and Cox regression model. *Pattern Anal Appl*. 2021;24(3):993–1005. doi: <https://doi.org/10.1007/s10044-021-00958-0>
 12. Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor DB, et al. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*. 1982;247(18):2543–2546. PMID: 7069920
 13. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017;19(4):665–694. doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euw235>
 14. Abdeen Y, Kaako A, Ahmad Amin Z, et al. The Prognostic Effect of Serum Albumin Level on Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:9963274. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9963274>
 15. Gomi K, Ito T, Yamaguchi F, et al. Clinical features and mechanism of liver injury in patients with mild or moderate coronavirus disease 2019. *JGH Open*. 2021;5(8):888–895. doi: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12599>
 16. Giovanelli N, Lazzer S, Cauci S. Muscle damage and inflammatory status biomarkers after a 3-stage trail running race. *J Sports Med Phys Fitness*. 2020;60(11):1486–1492. doi: <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.10997-6>
 17. Allenbach Y, Saadoun D, Maalouf G, et al. Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. Observational Study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240711. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240711>
 18. Chebotareva N, Berns S, Androsova T, et al. Risk factors for invasive and non-invasive ventilatory support and mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;S0210-5691(21)00076-0. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medint.2021.04.002>
 19. Миронов П.И., Лутфаррахманов И.И., Сырчин Е.Ю., и др. Предикторы гибели пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2020. — Т. 15. — № 6 (90). — С. 86–92. [Mironov PI, Lutfarakhmanov II, Syrchin EYu., et al. Predictors of death in patients with Covid-19 on artificial lung ventilation. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2020;15(6(90)):86–92. (In Russ.)]
 20. Szakmany T, Tuckwell W, Harte E, et al. Differences in Inflammatory Marker Kinetics between the First and Second Wave of COVID-19 Patients Admitted to the ICU: A Retrospective, Single-Center Study. *J Clin Med*. 2021;10(15):3290. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10153290>
 21. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзжоева З.М., и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе // *Пульмонология*. — 2020. — Т. 30. — № 2. — С. 151–163. [Avdeev SN, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, et al. Practical guidelines for oxygen therapy and respiratory support for patients with COVID-19 in the pre-life support. *Russian Pulmonology*. 2020;30(2):151–163 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>
 22. Vitacca M, Nava S, Santus P, Harari S. Early consensus management for non-ICU acute respiratory failure SARS CoV-2 emergency in Italy: from ward to trenches. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000632. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00632-2020>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лакман Ирина Александровна, к.т.н., доцент [*Irina A. Lakman*, PhD of Technical Sciences, Associate Professor]; адрес: 450015, Уфа, ул. К. Маркса, д. 12 [address: 12 K. Marx str., 450015, Ufa, Russia]; e-mail: Lackmania@mail.ru, SPIN-код: 4521-9097, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9876-9202>

Мусин Тимур Ильгамович, ассистент [*Timur I. Musin*, Assistant]; e-mail: tyrannyah@gmail.com, SPIN-код: 7066-0715, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9927-6626>

Галиуллина Алия Рамисовна, магистрант [*Aliya R. Galiullina*, Master's Student]; e-mail: algaliull244@yandex.ru, SPIN-код: 6865-7471, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4862-9476>

Багманова Зилья Адиевновна, д.м.н., профессор [*Zilya A. Bagmanova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: zilya20641@yandex.ru, SPIN-код: 6427-4345, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1149-6702>

Гумеров Руслан Мансурович, ассистент [*Ruslan M. Gumerov*, Assistant]; e-mail: rmgumerov@gmail.com, SPIN-код: 3357-2603, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6110-0377>

Миронов Петр Иванович, д.м.н., профессор [*Petr I. Mironov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: mironovpi@mail.ru, SPIN-код: 5617-6616, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>

Лутфаррахманов Илдар Ильдусович, д.м.н., профессор [*Ildar I. Lutfarakhmanov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru, SPIN-код: 8047-1348, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5829-5054>

Давтян Паруйр Артакович, ординатор [*Paruir A. Davtyan*, Resident]; e-mail: davtyanparuir@gmail.com, SPIN-код: 8816-1568, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5972-6418>

Загидуллин Шамиль Зарифович, д.м.н., профессор [*Shamil Z. Zagidullin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: zshamil@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7249-3364>

Тюрин Антон Викторович, к.м.н., доцент [*Anton V. Tyurin*, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: anton.bgmu@gmail.com, SPIN-код: 5046-3704, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Новиков Сергей Владимирович, к.э.н., профессор [*Sergey V. Novikov*, PhD in Economics, Professor]; e-mail: sn917774405@gmail.com, SPIN-код: 7288-4074, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8439-8620>

Павлов Валентин Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Valentin N. Pavlov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: pavlov@bashgmu.ru, SPIN-код: 2799-6268, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Уразбахтина Юлия Олеговна, к.т.н., доцент [*Uilya O. Urazbakhtina*, PhD of Technical Sciences, Associate Professor]; e-mail: urjuol@mail.ru, SPIN-код: 2189-3619, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7715-302X>

Цай Бенджи, профессор, магистр [*Benzhi Cai*, Professor, MSc]; e-mail: caibz@ems.hrbmu.edu.cn, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6342-4930>

Загидуллин Науфаль Шамилевич, д.м.н., профессор [*Naufal Sh. Zagidullin*, MD, PhD, Professor]; e-mail: znaufal@mail.ru, SPIN-код: 5910-1156, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

А.М. Чаулин

Самарский государственный медицинский университет,
Самара, Российская Федерация

Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара, Российская Федерация

Прогностическая значимость и патофизиологические механизмы повышения уровней кардиоспецифических тропонинов в биологических жидкостях при артериальной гипертензии (обзор литературы)

Недавно внедренные в клиническую практику улучшенные методы лабораторного определения сердечных тропонинов (сTnT и сTnI), обладающие повышенной чувствительностью (hs-cTnT и hs-cTnI), открыли ряд новых перспективных направлений исследований с целью последующего расширения диагностических возможностей использования hs-cTnT и hs-cTnI в современной клинической практике. Было показано, что при использовании высокочувствительных методов даже самые незначительные и обратимые повреждения кардиомиоцитов (например, при физических нагрузках, психоэмоциональных стрессах и других состояниях) сопровождаются диагностически значимыми повышениями уровней hs-cTnT и hs-cTnI. Введение высокочувствительных методов исследований также изменило ряд представлений о биологии сердечных тропонинов, например, они перестали считаться строго внутриклеточными молекулами, поскольку определяются у всех здоровых пациентов и, соответственно, при появлении в сыворотке крови в небольших концентрациях (менее 99-го перцентиля) могут рассматриваться в качестве продуктов нормального метаболизма кардиомиоцитов. Помимо ускоренной диагностики острого инфаркта миокарда, hs-cTnT и hs-cTnI имеют высокую прогностическую ценность при ряде патологических состояний, вызывающих неишемическое повреждение кардиомиоцитов. В настоящее время особый интерес вызывает возможность использования hs-cTnT и hs-cTnI на ранних этапах патогенеза кардиоваскулярных заболеваний или у пациентов, имеющих определенные факторы риска (например, артериальную гипертензию), для оценки риска развития возможных кратко- и долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Цель статьи — проанализировать прогностическую значимость высокочувствительных кардиоспецифических тропонинов у пациентов, страдающих гипертензией, обобщить и обсудить возможные патофизиологические механизмы повреждения кардиомиоцитов и повышения уровней hs-cTnT и hs-cTnI у данных пациентов.

Ключевые слова: тропонин T, тропонин I, методы, артериальное давление, артериальная гипертензия

Для цитирования: Чаулин А.М. Прогностическая значимость и патофизиологические механизмы повышения уровней кардиоспецифических тропонинов в биологических жидкостях при артериальной гипертензии (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2022;77(1):43–52. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1587>

Введение

Сердечные тропонины (сTnT и сTnI) являются наиболее ценными и часто используемыми биомаркерами для лабораторной диагностики инфаркта миокарда. Однако клинико-диагностическая ценность сTnT и сTnI значимо зависит от метода их определения и, соответственно, будет существенно отличаться у умеренно-чувствительных и высокочувствительных методов обнаружения сердечных тропонинов [1–3]. Благодаря развитию методов определения сердечных тропонинов произошли значительные изменения в понимании биохимии и диагностической ценности сTnT и сTnI. Так, диагностические средства первого и второго поколений могли выявлять только крупноочаговый инфаркт миокарда и имели выраженный недостаток в виде перекрестных реакций диагностических антител (антител против сTnT и сTnI) с молекулами скелетных тропонинов [3–5]. Это обстоятельство сыграло, пожалуй, решающую роль в формировании ошибочных гипотез относительно экстракардиальной экспрессии сердечных тропонинов в скелетных

мышцах [4–6]. Так, J. Schmid et al. в недавнем исследовании не подтвердили существование экспрессии сTnT и сTnI в поперечнополосатой скелетной мышце человека [6], о чем ранее последовательно сообщали американские биохимики F. Apple и V. Ricchiutti et al. [4] и B. Messner et al. [5]. В то же время исследование J. Schmid et al. показало, что проблема перекрестной реактивности сохраняется даже в самых современных высокочувствительных иммуноанализах на тропонин [6]. Однако при детальном анализе дизайна этого исследования можно отметить важную особенность опытной группы пациентов: в него были включены преимущественно пациенты с наследственными миопатиями, для которых мутации в белках саркомеров, включая тропонины, являются характерной особенностью. Мутации (по типу замены или удаления аминокислот) в белковых молекулах, влияющие на антигенные эпитопы, могут привести к изменению взаимодействия антиген–антитело, что является ключевым этапом иммуноанализа [7]. Таким образом, можно предположить, что некоторые из ложноположительных реакций связаны именно с этим явлением.

Несмотря на абсолютную кардиоспецифичность, существует множество причин как физиологических, так и патологических состояний, которые сопровождаются повышением концентрации сердечных тропонинов в сыворотке крови по различным механизмам [8–10]. Так, помимо инфаркта миокарда, условно можно выделить три основные группы причин повышения сывороточных уровней cTnT и cTnI (рис. 1). При помощи высокочувствительных иммуноанализов можно зарегистрировать повышение уровней сердечных тропонинов и у здоровых людей при определенных физиологических состояниях (таких как физические нагрузки, стрессовые ситуации), однако степень повышения, как правило, незначительна (не более 5-кратного превышения верхней отсечки 99-го перцентиля), и уровни сердечных тропонинов возвращаются в референтные интервалы в течение 1–2 сут после устранения воздействующего физиологического фактора [8]. Однако при инфаркте миокарда степень повышения сывороточных уровней тропонинов крайне значительна (в несколько десятков и сотен раз выше верхней отсечки 99-го перцентиля), а повышенные уровни тропонинов сохраняются на протяжении более длительного срока (не менее 1–2 нед) [9, 10].

Кроме того, до появления высокочувствительных иммуноанализов сердечные тропонины считались строго внутриклеточными молекулами, обнаружение которых в сыворотке крови рассматривалось как диагностический критерий инфаркта миокарда [9–11]. С появлением первых высокочувствительных иммуноанализов сердечные тропонины стали выявляться у значительного числа (по крайней мере, более 50%) обследованных здоровых лиц (высокочувствительные иммуноанализы 1-го поколения). Последующее улучшение высокочувствительных иммуноанализов привело к еще более значительному повышению чувствительности («сверхчувствительные» иммуноанализы) и способности обнаруживать белковые

молекулы сердечных тропонинов почти у всех обследованных полностью здоровых пациентов [12, 13] (табл. 1). Высокочувствительные тропониновые иммуноанализы также выявили биологические особенности, включая гендерные, возрастные и циркадные, концентраций hs-cTnT и hs-cTnI [14–17].

Современные методы определения hs-cTnT и hs-cTnI открыли для исследователей и практикующих врачей новые диагностические возможности для использования сердечных тропонинов. Например, было показано, что высокочувствительные кардиоспецифические тропонины T и I можно использовать для прогнозирования риска формирования сердечно-сосудистых патологий (инфаркта миокарда, острой и хронической сердечной недостаточности и др.) и цереброваскулярных заболеваний (острых ишемических инсультов, субарахноидальных кровоизлияний и ряда других) [18]. Весьма высокая прогностическая ценность hs-cTnT и hs-cTnI была отмечена при многих внесердечных нозологиях, таких как хроническая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, сепсис, сахарный диабет и др. [19–23]. Кроме того, высокочувствительные тропонины можно применять для ранней диагностики и мониторинга ишемической болезни сердца (определение тропонинов осуществляется через несколько часов после воздействия провокационных физических или фармакологических проб) [24], мониторинга состояния кардиоваскулярной системы во время лечения онкологических заболеваний кардиотоксическими агентами [21, 22] и мониторинга здоровья спортсменов, занимающихся тяжелыми и/или длительными физическими нагрузками (например, марафон, ультрамарафон, триатлон и др.) [25].

Весьма значимая причина повышения сывороточных уровней высокочувствительных сердечных тропонинов — артериальная гипертензия. Из-за своего широкого рас-

44

A.M. Chaulin

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation
Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

Prognostic Significance and Pathophysiological Mechanisms of Increasing the Levels of Cardiospecific Troponins in Biological Fluids in Arterial Hypertension (Literature Review)

Improved laboratory methods for the determination of cardiac troponins (cTnT and cTnI) with increased sensitivity (hs-cTnT and hs-cTnI), recently introduced into clinical practice, have opened up a number of new promising areas for research with the aim of further expanding diagnostic capabilities for the subsequent use of hs-cTnT and hs-cTnI in modern clinical practice. It has been shown that with the use of the highly sensitive methods, even the most insignificant and reversible damage to cardiomyocytes (for example, during physical exertion, psychoemotional stress, and other conditions) is accompanied by diagnostically significant increases in hs-cTnT and hs-cTnI levels. The introduction of highly sensitive immunoassays also changed a number of ideas about the biology of cardiac troponins, for example, they are no longer considered strictly intracellular molecules, since they are determined in all healthy patients and, accordingly, they can be considered as products of normal metabolism of cardiomyocytes when they appear in blood serum in small concentrations (less than 99 percentile). In addition to the accelerated acute myocardial infarction diagnosis, hs-cTnT and hs-cTnI have a high predictive value in a number of pathological conditions that cause non-ischemic cardiomyocytes damage. Currently, the possibility of using hs-Tn in the early stages of pathogenesis of cardiovascular disease or in patients with certain risk factors (for example, arterial hypertension) to assess the risk of possible short-term and long-term adverse cardiovascular events draws an enormous interest. The purpose of this article is to analyze the prognostic significance of highly sensitive cardiospecific troponins in patients suffering from arterial hypertension, to summarize and discuss possible pathophysiological mechanisms of cardiomyocyte damage and increased levels of hs-cTnT and hs-cTnI in these patients.

Keywords: Troponin T, Troponin I, methods, blood pressure, hypertension

For citation: Chaulin AM. Prognostic Significance and Pathophysiological Mechanisms of Increasing the Levels of Cardiospecific Troponins in Biological Fluids in Arterial Hypertension (Literature Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(1):43–52. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1587>

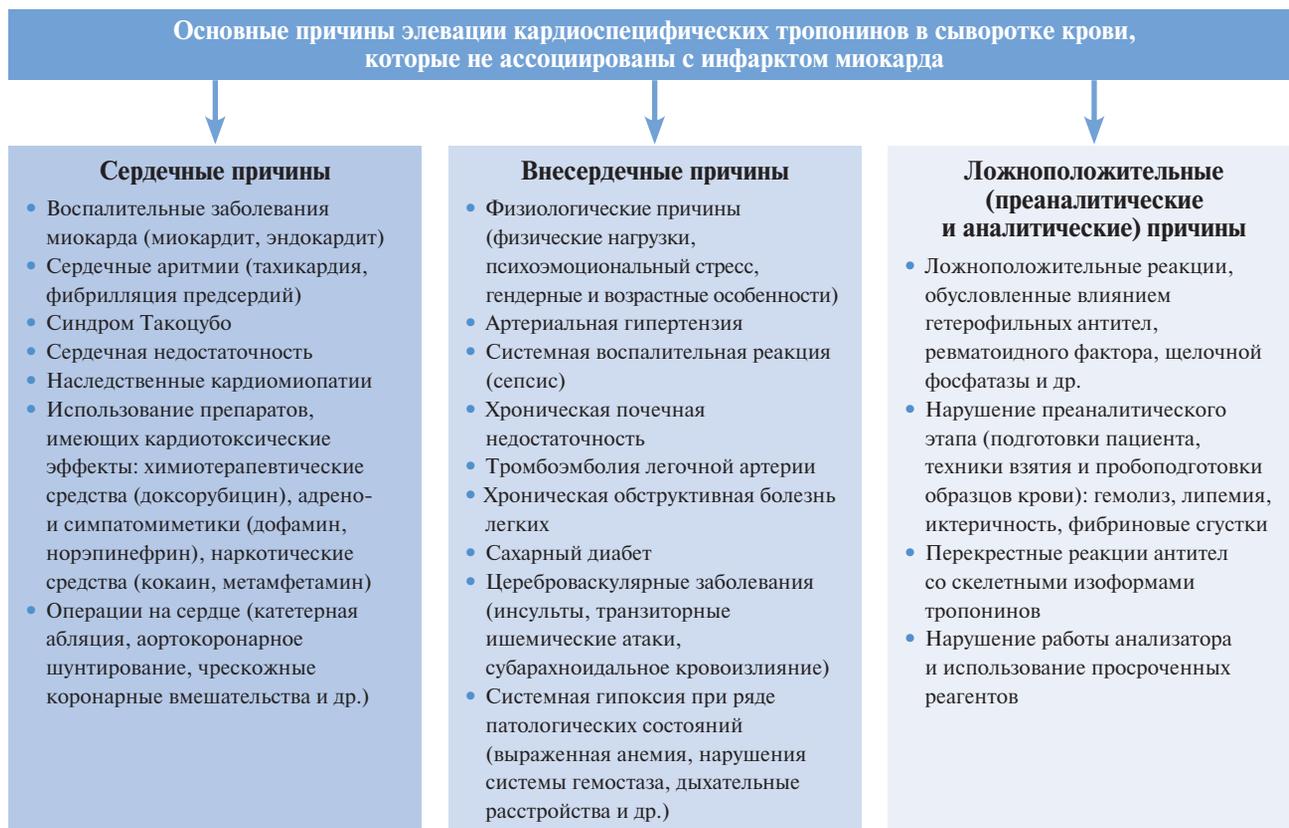


Рис. 1. Основные причины элевации кардиоспецифических тропонинов в сыворотке крови, которые не ассоциированы с инфарктом миокарда, по [9, 10] с изменениями и дополнениями

пространения и значительной опасности для здоровья сердечно-сосудистой системы и жизни пациентов данная патология заслуживает отдельного внимания. Цель этой статьи — проанализировать прогностическую значимость высокочувствительных кардиоспецифических тропонинов у пациентов, страдающих гипертензией, обобщить и обсудить возможные патофизиологические механизмы повреждения кардиомиоцитов и повышения уровней hs-cTnT и hs-cTnI у данных пациентов.

Относительно давно было доказано, что артериальная гипертензия значимо влияет на риск развития острых сер-

дечно-сосудистых патологий (инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности и др.) и цереброваскулярных заболеваний (инсульты, субарахноидальных кровоизлияний и др.), риск летальности и качество жизни этих пациентов [26]. В соответствии с литературными сведениями, артериальная гипертензия является главной причиной возникновения примерно половины всех случаев острых инсультов и основных форм ишемической болезни сердца (стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти) ежегодно [26]. Эти данные позволяют считать артериальную гипертензию одним из ключевых

Таблица 1. Минимальная определяемая концентрация (нижний предел детекции) и доля абсолютно здоровых людей с измеряемыми концентрациями кардиоспецифических тропонинов у различных поколений тропониновых иммуноанализов

Характеристика тропониновых иммуноанализов по их аналитической чувствительности	Минимальная определяемая концентрация (нижний предел детекции) кардиоспецифических тропонинов в биологической жидкости человека, нг/л (пг/мл)	Количество людей в составе абсолютно здоровой популяции с измеряемыми, но не превышающими 99-й перцентиль концентрациями кардиоспецифических тропонинов, %
Низкочувствительные тропониновые иммуноанализы	500–1000 нг/л	0
Умеренно-чувствительные тропониновые иммуноанализы	50–100 нг/л	Ниже 50
Высокочувствительные иммуноанализы 1-го поколения	30–50 нг/л	50–75
Высокочувствительные тропониновые иммуноанализы:		
• 2-го поколения	10–30 нг/л	75–95
• 3-го поколения	Единичные нг/л	Выше 95
• 4-го поколения («сверхчувствительные»)	Ниже 1 нг/л	99–100

факторов риска заболеваемости и смертности населения земного шара. Отдельно следует подчеркнуть коварство данной патологии, поскольку часто люди не ощущают повышения артериального давления. Тем самым многие пациенты, страдающие артериальной гипертензией, не знают об этом и, соответственно, не принимают антигипертензивные препараты. Подтверждением тому служат данные исследования, проведенного S.P. Caligiuri et al. [26]. Авторы измеряли артериальное давление у городского населения в торговых центрах и на предприятиях. Из 1097 участников исследования у 50% было обнаружено повышенное артериальное давление, а у 2% показатели систолического и диастолического артериального давления превысили отметки в 180 и 120 мм рт. ст., характерные для гипертонического криза и требующие госпитализации [26].

Прогностическая значимость высокочувствительных кардиоспецифических тропонинов у пациентов с гипертензией

Кардиоспецифические тропонины высвобождаются из кардиомиоцитов в результате любого патофизиологического механизма повреждения клеток, а не только при ишемическом некрозе миокарда (наиболее характерно для острого инфаркта миокарда), и поэтому повышенные уровни кардиоспецифических тропонинов без данных других клинических и функциональных методов диагностики, свидетельствующих об ишемии миокарда, нельзя рассматривать в качестве абсолютного критерия постановки диагноза «острый инфаркт миокарда» [2, 10]. Это утверждение доказывается несколькими работами, в которых проводился анализ причин (нозологий), вызывающих повышение сывороточных уровней hs-cTnT и hs-cTnI у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Оказалось, что у подавляющего большинства таких пациентов повышенные уровни сердечных тропонинов не были ассоциированы с инфарктом миокарда [27–29]. Так, в ретроспективном исследовании G. Lindner et al. повышенные уровни hs-cTnT были связаны с острым инфарктом миокарда всего лишь у 10% (у 175 из 1573) поступивших пациентов, которые жаловались на боль в грудной клетке. У всех остальных пациентов, жаловавшихся на боль в груди и имеющих повышенные сывороточные концентрации hs-cTnT, в итоге острый инфаркт миокарда не подтвердился и основными причинами подъема тропонина T были следующие патологии: сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, неврологические заболевания (нарушения мозгового кровообращения), артериальная гипертензия и ряд других. Весьма примечательно, что у 30% пациентов причины повышения не были ассоциированы с какими-либо описанными ранее в литературе нозологиями, вызывающими повреждение клеток миокарда и высвобождение тропонинов [27]. Весьма вероятно, что значительная часть этих положительных тропонинов была обусловлена ложноположительными механизмами или недодиагностированными хроническими заболеваниями, оказывающими негативное воздействие на клетки сердечной мышечной ткани. В нескольких клинических исследованиях, проведенных B. Long et al. [28], W. Masri et al. [29] и B. Harvell et al. [30], артериальная гипертензия была отмечена в качестве одной из основных причин патологического повышения высокочувствительных сердечных тропонинов в сыво-

ротке крови. По данным B. Harvell et al., артериальная гипертензия является четвертой по распространенности причиной повышения высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI) [30]. Однако возможные механизмы повышения кардиоспецифических изоформ тропонинов у лиц, страдающих артериальной гипертензией, не анализировались, и изучение прогностической ценности кардиоспецифических тропонинов при артериальной гипертензии в этих работах также не проводилось.

Группа исследователей под руководством L. Afonso изучала распространенность, степень повышения и прогностическую ценность hs-cTnI у пациентов, имеющих подтвержденную артериальную гипертензию ($n = 576$). Повышение hs-cTnI наблюдалось у 186 (32,3%) пациентов со средним пиковым уровнем cTnI $4,06 \pm 14,68$ нг/мл (при норме $< 0,4$ нг/мл). При помощи регрессионного анализа было выявлено, что повышенные уровни тропонина I ассоциировались с возрастом пациентов, показателями систолического и диастолического давления, частотой сердечных сокращений, снижением фракции выброса левого желудочка, гиперхолестеринемией, повышением сывороточных уровней мочевины, сахарным диабетом, отеком легких, а также потребностью в искусственной вентиляции легких [31].

Пациенты, страдающие артериальной гипертензией, подвержены значительному риску возникновения гипертонического криза [32], при котором показатели артериального давления повышаются более 180/120 мм рт. ст. и создается высокая угроза жизни пациентов, особенно без соответствующего лечения. Так, согласно литературным данным, без оптимальных лечебных мероприятий смертность пациентов, страдающих гипертоническим кризом, составляет более 70% [32, 33]. В недавних исследованиях при помощи высокочувствительных тропониновых иммуноанализов было показано, что клетки миокарда могут повреждаться при гипертоническом кризе [34–37]. Согласно результатам ретроспективного исследования G. Acosta et al., у 15% пациентов с впервые диагностированным гипертоническим кризом регистрируются выраженные повреждения ткани миокарда. При этом средние уровни hs-cTnT (0,443 нг/мл) у пациентов с гипертоническим кризом примерно в 30 раз превысили верхнюю отсечку 99-го перцентиля (0,015 нг/мл). По данным статистического анализа повышенные уровни hs-cTnT тесно ассоциировались с возрастом, индексом массы тела, застойной сердечной недостаточностью, сывороточными уровнями креатинина [34].

D.J. Pattanshetty et al. изучали возможность использования высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI) в качестве прогностического биомаркера у пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с гипертоническим кризом. Повышенные уровни hs-cTnI были зарегистрированы примерно у трети пациентов (у 56 из 171) с гипертоническим кризом. В последующем данные пациенты наблюдались в течение 2 лет на предмет возникновения основных неблагоприятных сердечных или цереброваскулярных событий (МАССЕ) (нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, отека легких, транзиторной ишемической атаки, инсультов). Через 2 года МАССЕ развились у 71,4% пациентов с повышенными сывороточными концентрациями hs-cTnI и у 38,3% пациентов с нормальными уровнями hs-cTnI в сыворотке крови (отношение рисков — 2,77; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,79–4,27; $p < 0,001$). Помимо этого, у пациентов с гипертоническим кризом и повышенными сывороточными уровнями сердечных

тропонинов значительно чаще обнаруживались признаки обструктивной ишемической болезни сердца (отношение шансов — 8,97; 95%-й ДИ: 1,4–55,9; $p < 0,01$). Эти результаты явно свидетельствуют о том, что пациенты с гипертоническим кризом и повышенными уровнями сердечных тропонинов гораздо чаще подвержены риску возникновения МАССЕ, чем пациенты с гипертоническим кризом и нормальными уровнями сердечных тропонинов. Таким образом, сердечные тропонины можно рассматривать в качестве ценных прогностических биомаркеров у пациентов с гипертоническим кризом [35]. Эти результаты подтверждаются другим ретроспективным исследованием, проведенным М. Talha Ayub et al. [36]. Повышенные концентрации hs-cTnI в сыворотке крови были выявлены у 289 из 929 пациентов, страдающих гипертоническим кризом. После среднего периода наблюдения (28 ± 22 мес) неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события (инфаркт миокарда, отеки легких, инсульты, транзиторные ишемические атаки) значительно чаще выявлялись у тех пациентов с гипертоническим кризом, которые имели повышенные сывороточные уровни hs-cTnI [36]. В другом исследовании А. Omondi et al. повышенные уровни тропонина Т были отмечены всего лишь у 7% пациентов, страдающих гипертоническим кризом [37]. Такая небольшая распространенность положительных тропонинов, по всей видимости, связана с использованием исследователями умеренно-чувствительного тропонинового иммуноанализа, который имеет более высокий нижний предел детекции. Тем не менее повышение уровня тропонина у пациентов с гипертоническим кризом являлось независимым предиктором смертности. Смертность через 6 мес и 1 год составила соответственно 27 и 32% в группе с повышенным уровнем тропонина по сравнению с 5 и 8% в группе с его нормальным уровнем [37].

Современные высокочувствительные тропониновые иммуноанализы могут детектировать хронические маломасштабные повреждения миокарда, которые на начальных этапах развития сердечно-сосудистой патологии никак клинически не проявляются. Ряд авторов обнаружили взаимосвязь между хроническим субклиническим повреждением миокарда и повышенным риском развития артериальной гипертензии в долгосрочной перспективе среди здоровых людей [38–40]. В одном из крупных исследований, проведенных J.W. McEvoy et al., отмечена связь базовых сывороточных уровней hs-cTnT (≥ 14 нг/л) с повышенным риском развития артериальной гипертензии в течение последующих 6 лет жизни здоровых людей (отношение шансов — 1,31; 95%-й ДИ: 1,07–1,61; $p < 0,001$). Кроме того, базовые концентрации hs-cTnT, измеренные при поступлении пациентов, были тесно ассоциированы с возникновением гипертрофии левого желудочка по данным электрокардиографии в течение 6 лет наблюдения [39]. Таким образом, в амбулаторной популяции пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, даже незначительно повышенный уровень hs-cTnT тесно ассоциирован с последующим формированием и прогрессированием артериальной гипертензии, а также повышенным риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка, что можно использовать для раннего выявления индивидуумов, подверженных повышенному риску развития артериальной гипертензии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, может ли hs-cTnT выявлять лиц, которым потенциально могут быть полезны амбулаторный мониторинг артериального давления или коррекции

стратегии образа жизни для профилактики артериальной гипертензии в перспективе.

На основании вышесказанного можно выделить следующие ключевые положения:

1) концентрация высокочувствительных сердечных тропонинов повышается на ранних этапах патогенеза артериальной гипертензии и может быть ассоциирована с субклиническим повреждением сердечной мышцы и гипертрофией кардиомиоцитов;

2) концентрация высокочувствительных сердечных тропонинов нередко (примерно у трети пациентов) повышается при артериальной гипертензии и гипертоническом кризе. Следует отметить, что распространенность повышенных значений может быть ниже, если использовать менее чувствительные тропониновые иммуноанализы;

3) повышенные уровни сердечных тропонинов позволяют прогнозировать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и гипертоническим кризом.

В связи с относительной немногочисленностью клинических исследований, посвященных данной проблеме, необходимо дальнейшее изучение для окончательной валидации и последующего возможного внедрения этих новых диагностических инструментов в современную клиническую практику.

Возможные патофизиологические механизмы, вызывающие элевацию концентраций кардиоспецифических тропонинов в биожидкостях при артериальной гипертензии

Возможные патофизиологические механизмы элевации концентраций кардиоспецифических тропонинов в биожидкостях человека крайне многообразны и изучены недостаточно. Основным валидированным механизмом повышения всех сердечных биомаркеров, включая кардиоспецифические тропонины Т и I, является некроз кардиомиоцитов при инфаркте миокарда, тогда как многие другие патофизиологические механизмы повышения кардиоспецифических тропонинов при прочих сердечных и внесердечных патологиях (см. рис. 1) пока дискуссионны и требуют дальнейшего изучения.

В качестве потенциально возможных механизмов повышения сTnT и сTnI при артериальной гипертензии, на наш взгляд, можно рассматривать: 1) активацию процессов запрограммированной гибели клеток; 2) интенсификацию процессов протеолитической деградации молекул сTnT и сTnI; 3) увеличение мембранной проницаемости кардиомиоцитов; 4) изменение выведения и элиминации тропонинов из кровотока; 5) перегрузку и гипертрофию стенок миокарда.

Активация процессов запрограммированной гибели клеток (апоптоз), обусловленная избыточным растяжением ткани миокарда и усилением активности адренергической системы при артериальной гипертензии

Согласно ряду экспериментальных работ, артериальная гипертензия и гипертонический криз повышают нагрузку на миокард, вызывая растяжение его стенок, что может активировать апоптоз сердечных миоцитов. Так, в экспериментальном исследовании W. Cheng et al. продемонстрировано, что растяжение стенок миокарда

тесно связано с активизацией процессов запрограммированной гибели клеток путем усиления окислительного стресса (генерации активных форм кислорода и азота) и повышения экспрессии регулятора апоптоза — белка Fas [41]. Еще одним механизмом, который может усиливать процессы апоптоза кардиомиоцитов при артериальной гипертензии, является избыточная активация адренергической системы. В нескольких экспериментальных исследованиях *in vitro* на изолированных культивируемых кардиомиоцитах установлено, что стимуляция бета-адренергических рецепторов норэпинефрином и изопроterenолом инициирует апоптотические сигналы в кардиомиоцитах соответственно по цАМФ- и NF2-зависимому механизмам [42, 43]. Апоптоз кардиомиоцитов может приводить к значимому повышению уровней сTnT и сTnI даже при отсутствии некротических изменений в ткани миокарда. В экспериментальной работе показано, что кратковременная перегрузка левого желудочка давлением, смоделированная посредством внутривенного введения фенилэфрина лабораторным свиньям, вызывала усиление апоптотических процессов, но при этом отсутствовали признаки некроза. Примечательно, что уровень hs-cTnT превысил верхнюю отметку 99-го перцентиля уже через 30 мин после введения фенилэфрина, а через 1 ч концентрация тропонина T достигла весьма высоких значений (856 ± 956 нг/л), но в дальнейшем продолжила повышаться несколько медленнее, достигнув пиковых показателей (1462 ± 1691 нг/л) через 24 ч от момента начала эксперимента [44]. Важно отметить, что резкая динамика прироста уровней hs-cTnT в первые часы в данном эксперименте отличается от динамики прироста сывороточных уровней сердечных тропонинов при остром инфаркте миокарда. Это обусловлено тем, что при отсутствии блокировки русла коронарных артерий молекулы сTnT попадают в общий кровоток быстрее в отличие от стойкой окклюзии коронарных сосудов, характерной для инфаркта миокарда в первые часы. Резкий подъем кардиомаркеров, включая уровни сердечных тропонинов T и I, при инфаркте миокарда возможен в случае реканализации коронарного сосуда (феномен «вымывания»).

Артериальное давление и активация процессов протеолитической деградации молекул кардиоспецифических тропонинов различными ферментами внутри кардиомиоцитов и в кровотоке

Гипотетически вероятным способом выхода молекул сTnT и сTnI из клеток при подъеме артериального давления являются процессы протеолитической деградации, которые вызывают фрагментацию целостных молекул сTnT и сTnI на такие относительно небольшие фрагменты, которые предположительно смогут пройти через неповрежденную (интактную) клеточную мембрану. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что механическое растяжение стенки миокарда давлением или объемом способствует активации ряда внутриклеточных протеиназ, включая матриксные металлопротеиназы 2 и 14 [45, 46]. Данные ферменты катализируют фрагментацию молекулы сTnI внутри кардиомиоцитов на более мелкие фрагменты [46], облегчая их высвобождение во внеклеточное пространство через неповрежденную мембрану кардиомиоцита.

В дополнение к матриксным металлопротеиназам деградацию молекулы сTnI может вызывать фермент кальпаин-1. В экспериментальном исследовании на модели изолированного сердца по Лангендорфу продемонстрировано, что увеличение преднагрузки на миокард акти-

вирует кальпаин-опосредованную фрагментацию сTnI. При устранении преднагрузки и/или специфическом ингибировании фермента кальпаина-1 протеолитической деградации сердечного тропонина I не происходило [47].

Стоит также отметить, что сывороточные уровни сTnT и сTnI могут изменяться из-за внеклеточной фрагментации молекул сердечных тропонинов. В недавнем исследовании русских биохимиков (И.А. Катруха и др.) [48] было установлено, что один из ключевых гемостатических ферментов (тромбин) катализирует протеолиз пептидных связей в тропонине T, в результате чего целостная молекула сTnT распадается на два фрагмента. Учитывая тот факт, что у пациентов с высоким артериальным давлением нередко отмечается повышенная активность ферментов свертывающей системы крови, в частности тромбина [49], можно говорить о потенциальном влиянии данного механизма на сывороточные уровни тропонинов. Фрагментация сTnT и сTnI как внутри кардиомиоцитов, так и в кровотоке будет изменять состав и доступность эпитопов (антигенных детерминант), которые могут быть мишенями диагностических (анти-сTnT и анти-сTnI) антител. Так, разные тропониновые иммуноанализы имеют различные антитела (направленные на разные эпитопы тропонинов), поэтому конкретные количественные результаты лабораторной диагностики у разных иммуносетов будут отличаться. Тем самым процессы протеолиза сердечных тропонинов могут оказать влияние на концентрацию сердечных тропонинов в сыворотке крови.

Кроме того, фрагментация полноразмерных молекул сTnT и сTnI на более мелкие соединения может способствовать повышению их элиминации в мочу и ротовую жидкость соответственно через почечный и гематосаливарный барьеры. Более быстрая фрагментация и элиминация тропонинов, с одной стороны, могут снижать диагностическую ценность тропонинов в сыворотке крови при использовании некоторых диагностических тест-систем (антитела в составе которых направлены на быстро-элиминируемые эпитопы молекулы тропонинов), а с другой — открывают новые диагностические возможности определения сTnT и сTnI в моче и ротовой жидкости, что будет рассмотрено в данной статье в специальном разделе.

Увеличение мембранной проницаемости кардиомиоцитов, обусловленное повышением артериального давления

Мембранная проницаемость сердечных миоцитов — важный фактор, определяющий возможность высвобождения небольших по размеру молекул, локализующихся в цитоплазме кардиомиоцитов, во внеклеточную жидкость и сыворотку крови. В цитоплазме кардиомиоцитов, помимо структурного пула сердечных тропонинов (которые локализируются в составе сократительного тропонин-тропомиозинового комплекса и выполняют регуляторную функцию), присутствует неструктурный (несвязанный) пул тропонинов. В составе неструктурного пула тропонинов в среднем находится 6–8% сTnT и 3–8% сTnI от общей массы тропониновых белков в клетке, и данные молекулы не участвуют в сокращении миокарда. По общепризнанному на сегодняшний день мнению, молекулы тропонинов, входящие в состав неструктурного пула, могут свободно высвобождаться у полностью здоровых пациентов в небольших количествах, обеспечивая нормальную (менее 99-го перцентиля) базовую концентрацию в сыворотке крови. При незначительных и обратимых повреждениях кардиомиоцитов, которые,

к примеру, могут наблюдаться во время психоэмоциональных стрессов [2, 9, 50] и при длительных/тяжелых спортивных нагрузках, степень высвобождения молекул из неструктурного пула тропонинов значительно больше и может превышать верхнюю отсечку 99-го перцентиля примерно в 3–5 раз. Небольшую степень повышения тропонинов при обратимых повреждениях можно объяснить относительно небольшим объемом несвязанного пула тропонинов. В отличие от обратимых повреждений кардиомиоцитов, при необратимом повреждении (некрозе) происходит лизис тропонин-тропомиозинового комплекса и, соответственно, вымывание молекул структурного пула тропонинов из цитоплазмы сердечного миоцита в кровотоки. Объем данного пула значительно выше, поэтому и степень повышения тропонинов при выраженных повреждениях ткани миокарда (например, при инфаркте миокарда) будет значительно выше.

Одну из важных ролей в регуляции мембранной проницаемости кардиомиоцитов и регуляции протеолитической деградации молекул сTnT и сTnI играют белки интегрины — трансмембранные гликопротеиновые рецепторы, которые связывают внеклеточный матрикс с внутриклеточным цитоскелетом. Так, M. Hessel et al. обнаружили, что перегрузка сердечной мышцы давлением приводит к ее растяжению и последующей активации интегринов, функционирующих как механотрансдукторы и повышающих мембранную проницаемость кардиомиоцитов [51]. Последнее обстоятельство, в свою очередь, может способствовать выходу несвязанного пула сTnT и сTnI в кровотоки. Кроме того, активация интегринов вызывает усиление активности протеолитических ферментов (матриксной металлопротеиназы-2 и кальпаина-1), ведущих к протеолитической фрагментации молекул тропонинов [51]. Небольшие фрагменты тропонинов, как отмечалось выше, имеют более высокую возможность высвободиться из сердечных миоцитов в кровотоки.

Влияние артериального давления на процессы элиминации сTnT и сTnI из сыворотки крови путем фильтрации в почках и функцию печени

Функциональное состояние почек играет важную роль в лабораторной диагностике многих заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых патологий, поскольку почки принимают непосредственное участие в элиминации биомаркеров, которые используются в лабораторной диагностике. Снижение функциональной активности почечной фильтрации, как правило, приводит к повышению концентрации лабораторных биомаркеров, включая сердечные тропонины, у пациентов, не имеющих явных признаков сердечно-сосудистых патологий [52]. Таким образом, степень повышения сывороточных концентраций сTnT и сTnI зависит не только от высвобождения данных молекул из кардиомиоцитов, но и от механизмов элиминации. Даже у пациентов, не имеющих признаков повреждения миокарда, концентрация молекул в сыворотке крови может накапливаться до крайне высоких значений в зависимости от степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, показано, что более низкая СКФ ассоциируется с более высокими уровнями hs-cTnT [52]. Тем не менее, по данным некоторых исследований, возможность элиминации сердечных тропонинов через почечный фильтр считалась маловероятной, поскольку сTnT и сTnI определялись в моче лишь у небольшого количества пациентов [53]. Однако в данных исследованиях были

использованы умеренно-чувствительные тропониновые иммуноанализы, которые имеют относительно большой нижний предел детекции (см. табл. 1) и не могут выявлять сывороточные концентрации молекул сердечных тропонинов на уровнях десятков нанogramm на литр, присутствующие в моче.

С развитием технологий иммунохимического анализа и внедрением в клиническую практику высоко- и сверхчувствительных методов обнаружения сTnT и сTnI представления о диагностической значимости кардиоспецифических тропонинов в моче несколько изменились и появились весомые аргументы в пользу существования почечного механизма элиминации тропонинов. Это доказывается несколькими пилотными клиническими исследованиями [54–56], в частности работой P. Pervan et al. [54], где измеряемые (выше нижнего предела детекции) концентрации hs-cTnI обнаружены в утренней порции мочи у всех пациентов. Весьма интересно, что у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, средние мочевые уровни hs-cTnI были достоверно выше, чем в группе контроля (26,59 нг/мл против 14,95 нг/мл; $p < 0,05$) [54]. На основе этих результатов можно предположить, что при более высоком артериальном давлении и СКФ элиминация молекул сTnT и сTnI посредством почечной фильтрации усиливается, что следует учитывать при ведении пациентов.

Согласно недавнему экспериментальному исследованию, помимо почек, важную роль в выведении тропонинов из крови играет печень [57]. Она может рассматриваться как один из органов-мишеней при артериальной гипертензии. Также было показано, что заболевания печени и артериальная гипертензия имеют ряд общих факторов риска и патогенетических механизмов, поэтому эти заболевания у многих пациентов встречаются в сочетании [58]. Тем самым влияние артериальной гипертензии на функцию печени может опосредованно повлиять и на механизмы элиминации сердечных тропонинов из кровотока, и, соответственно, на их сывороточные уровни. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения печеночного механизма элиминации молекул сTnT и сTnI.

Перегрузка и гипертрофия стенки миокарда

Артериальная гипертензия может вызывать перегрузку мышечной оболочки сердца и усиливать гипертрофию ткани миокарда. Последняя, в свою очередь, коррелирует с сывороточными уровнями сердечных тропонинов [39–41], а это свидетельствует о том, что из гипертрофированных миоцитов высвобождается большее количество белковых молекул сTnT и сTnI. В дополнение к этим сведениям было показано, что у пациентов мужского пола концентрации высокочувствительных сердечных тропонинов (hs-cTnT и hs-cTnI) в сыворотке крови достоверно выше, чем у пациентов женского пола [9, 14, 15, 59]. Данные гендерные особенности сывороточных уровней сердечных тропонинов, по предположению авторов, объясняются различиями в массе миокарда (у мужчин больше) [9, 59].

В литературе также имеются сведения о том, что при резкой перегрузке миокарда развивается стресс стенки левого желудочка, уменьшается кровоснабжение субэндокардиальных слоев мышечной оболочки сердца и гибнут локализованные там кардиомиоциты, что сопровождается высвобождением молекул сердечных тропонинов в кровотоки и падением систолической функции миокарда левого желудочка [60].

О новых возможностях диагностики и мониторинга артериальной гипертензии путем исследования уровней высокочувствительных кардиоспецифических тропонинов T и I в неинвазивно-получаемых биожидкостях

В качестве альтернативного подхода для диагностики и мониторинга многих кардиоваскулярных патологий, в том числе острого инфаркта миокарда, миокардитов, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии, можно использовать неинвазивно-получаемые биологические жидкости, к которым относятся слюна и моча [54–56, 61–64]. В нескольких недавних исследованиях с использованием современных иммунохимических методов показано, что уровни hs-cTnI [61, 62] и мозгового натрийуретического пептида [63] в слюне пациентов, страдающих инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, выше, чем в контрольной группе. В недавнем одноцентровом пилотном исследовании показано, что у пациентов с сахарным диабетом мочевые уровни тропонинов могут иметь прогностическое значение. Так, концентрации hs-cTnI в утренней моче более 4,1 пг/мл ассоциированы с риском развития краткосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В амбулаторных условиях использование данного неинвазивного подхода более удобно и безопасно по сравнению с исследованием сыворотки крови [55]. Эти работы доказывают существование механизма элиминации данных молекул кардиомаккеров через гематосаливарный барьер. Учитывая тот факт, что в утренней моче пациентов с артериальной гипертензией уровень hs-cTnI достоверно выше, чем в моче у нормотензивных пациентов, а прием антигипертензивных препаратов приводит к нормализации мочевых концентраций hs-cTnI [54], измерение мочевых уровней hs-cTnI можно считать новым многообещающим инструментом для диагностики и мониторинга пациентов с повышенным артериальным давлением.

Конкретные механизмы, с помощью которых молекулы сердечных тропонинов проходят через трехслойный почечный фильтр (барьер) или гематосаливарный барьер, окончательно не установлены и являются противоречивыми. Целостные молекулы cTnT и cTnI представляют собой относительно крупные белковые молекулы и поэтому не могут беспрепятственно пройти через структурные компоненты почечного и гематосаливарного барьеров. Однако, как отмечалось выше, молекулы cTnT и cTnI чувствительны к действию различных протеаз (кальпаина-1, матриксных металлопротеиназ-2 и -14, тромбина и др.), которые вызывают их фрагментацию на множество частей с более низкой молекулярной массой. Данные небольшие фрагменты, по всей видимости, могут беспрепятственно проходить через поры почечного и гематосаливарного барьеров. Дальнейшее уточнение этих способов фраг-

ментации/выведения cTnT и cTnI и выявление факторов, которые оказывают влияние на фрагментацию/выведение cTnT и cTnI, являются важной задачей и предметом будущих исследований, направленных на повышение диагностической значимости hs-cTnT и hs-cTnI в неинвазивно-получаемых биологических жидкостях и последующее внедрение этих новых способов в современную клиническую практику.

Заключение

Согласно проведенному аналитическому обзору, артериальную гипертензию можно считать одной из наиболее значимых причин повышения высокочувствительных сердечных тропонинов (hs-cTnT и hs-cTnI) в сыворотке крови. Повышенные уровни hs-cTnT и hs-cTnI имеют высокую прогностическую ценность, позволяя идентифицировать пациентов, которые подвержены высокому риску развития артериальной гипертензии, а также выявить тех пациентов с артериальной гипертензией и гипертоническим кризом, которые имеют высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в кратко- и долгосрочной перспективе. Механизмы повышения hs-cTnT и hs-cTnI в сыворотке крови и других биологических жидкостях пациентов, страдающих артериальной гипертензией, окончательно неизвестны и требуют дальнейших исследований фундаментального характера. Гипотетически возможными механизмами повышения hs-cTnT и hs-cTnI при артериальной гипертензии являются: активация процессов апоптоза клеток миокарда, повышение мембранной проницаемости кардиомиоцитов, усиление внутри- и внеклеточной фрагментации протеолиза молекул сердечных тропонинов рядом протеолитических ферментов, влияние артериального давления на процессы элиминации молекул сердечных тропонинов посредством клубочковой фильтрации и функциональное состояние печени, повышение перегрузки и гипертрофии стенки миокарда. Весьма интересное и перспективное направление для последующих исследований — уточнение диагностической роли hs-cTnT и hs-cTnI в неинвазивно-получаемых биожидкостях при артериальной гипертензии и ряде других сердечных и внесердечных патологических состояний, вызывающих повреждение миокарда.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена за счет финансирования по месту работы автора.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явного и потенциального конфликта интересов при написании настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaulin AM. Cardiac troponins: current information on the main analytical characteristics of determination methods and new diagnostic possibilities. *Medwave*. 2021;21(11):e8498. doi: <https://doi.org/10.5867/medwave.2021.11.002132>
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
3. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol*. 2004;96(1):35–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.04.053>
4. Ricchiutti V, Apple FS. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1999;45(12):2129–2135. doi: <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.12.2129>
5. Messner B, Baum H, Fischer P, et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myo-

- pathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(4):544–549. doi: <https://doi.org/10.1309/8KCL-UQRF-6EEL-36XK>
6. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients with Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(14):1540–1549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.070>
 7. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* — 2019. — Т. 7. — № 3. — С. 8–17. [Duplyakov DV, Chaulin AM. Mutations of heart troponines, associated with cardiomyopathies. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie. Cardiology: News, Opinions, Training.* 2019;7(3):8–17. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24411/2309-1908-2019-13001>
 8. Chaulin AM. Elevation Mechanisms and Diagnostic Consideration of Cardiac Troponins under Conditions Not Associated with Myocardial Infarction. Part 1. *Life (Basel).* 2021;11(9):914. doi: <https://doi.org/10.3390/life11090914>
 9. Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высококчувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 2590. [Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2590. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2590>
 10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob Heart.* 2018;13(4):305–338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2018.08.004>
 11. Chaulin AM. Main analytical characteristics of laboratory methods for the determination of cardiac troponins: A review from the historical and modern points of view. *Orv Hetil.* 2022;163(1):12–20. doi: <https://doi.org/10.1556/650.2021.32296>
 12. Garcia-Osuna A, Gaze D, Grau-Agramunt M, et al. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: Analytical validation and biological features. *Clin Chim Acta.* 2018;486:224–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.015>
 13. Chaulin AM. Cardiac Troponins Metabolism: From Biochemical Mechanisms to Clinical Practice (Literature Review). *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):10928. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222010928>
 14. Haecckel R. The influence of age and other biological variables on the estimation of reference limits of cardiac troponin T. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):685–687. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1082>
 15. Bohn MK, Higgins V, Kavsak P, et al. High-Sensitivity Generation 5 Cardiac Troponin T Sex- and Age-Specific 99th Percentiles in the CALIPER Cohort of Healthy Children and Adolescents. *Clin Chem.* 2019;65(4):589–591. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.299156>
 16. Chaulin AM, Duplyakov DV. On the potential effect of circadian rhythms of cardiac troponins on the diagnosis of acute myocardial infarction. *Signa Vitae.* 2021;17(3):79–84. doi: <https://doi.org/10.22514/sv.2021.050>
 17. Chaulin AM, Duplyakova PD, Duplyakov DV. Circadian rhythms of cardiac troponins: Mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3S):4061. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>
 18. Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, et al. Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol.* 2018;121(8):949–955. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.004>
 19. Chaulin AM, Duplyakov DV. MicroRNAs in Atrial Fibrillation: Pathophysiological Aspects and Potential Biomarkers. *International Journal of Biomedicine.* 2020;10(3):198–205. doi: [https://doi.org/10.21103/Article10\(3\)_RA3](https://doi.org/10.21103/Article10(3)_RA3)
 20. Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(9):743–751. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0709-z>
 21. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal.* 2020;9:e0305. doi: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2020.0305>
 22. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Аритмогенные эффекты доxorубина // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* — 2020. — Т. 9. — № 3. — С. 69–80. [Chaulin AM, Duplyakov DV. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(3):69–80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80>
 23. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, et al. BARI 2D Study Group. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(7):610–620. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415921>
 24. Samaha E, Brown J, Brown F, et al. High-sensitivity cardiac troponin T increases after stress echocardiography. *Clin Biochem.* 2019;63:18–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.11.013>
 25. Omland T, Aakre KM. Cardiac Troponin Increase after Endurance Exercise. *Circulation.* 2019;140(10):815–818. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042131>
 26. Caligiuri SP, Austria JA, Pierce GN. Alarming Prevalence of Emergency Hypertension Levels in the General Public Identified by a Hypertension Awareness Campaign. *Am J Hypertens.* 2017;30(3):236–239. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw136>
 27. Lindner G, Pfortmueller CA, Braun CT, et al. Non-acute myocardial infarction-related causes of elevated high-sensitive troponin T in the emergency room: A cross-sectional analysis. *Intern Emerg Med.* 2014;9(3):335–339. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-013-1030-y>
 28. Long B, Long DA, Tannenbaum L, et al. An emergency medicine approach to troponin elevation due to causes other than occlusion myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2020;38(5):998–1006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.12.007>
 29. Masri W, Le Guillou E, Hamdi E, et al. Troponin elevation in other conditions than acute coronary syndromes. *Ann Biol Clin (Paris).* 2017;75(4):411–419. doi: <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1262>
 30. Harvell B, Henrie N, Ernst AA, et al. The meaning of elevated troponin I levels: Not always acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):145–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.09.037>
 31. Afonso L, Bandaru H, Rathod A, et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of cardiac troponin-I elevation in individuals admitted for a hypertensive emergency. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(8):551–556. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00476.x>
 32. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, et al. Cardiovascular hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(2):5. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0515-z>
 33. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
 34. Acosta G, Amro A, Aguilar R, et al. Clinical Determinants of Myocardial Injury, Detectable and Serial Troponin Levels among Patients with Hypertensive Crisis. *Cureus.* 2020;12(1):e6787. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.6787>
 35. Pattanshetty DJ, Bhat PK, Aneja A, et al. Elevated troponin predicts long-term adverse cardiovascular outcomes in hypertensive crisis: A retrospective study. *J Hypertens.* 2012;30(12):2410–2415. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283599b4f>
 36. Talha Ayub M, Torres C, Del Cid J, et al. The prognostic significance of highly sensitive cardiac troponin i elevation in patients presenting with hypertensive crisis. *Circulation.* 2019;140:A16333. doi: https://doi.org/10.1161/circ.140.suppl_1.16333

37. Omondi A, Villablanca Spinetto P, Kargoli F, et al. Prevalence and prognostic significance of cardiac troponin-T elevation in patients admitted with hypertensive crises. *JACC*. 2017;69:1803. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(17\)35192-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)35192-6)
38. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304(22):2503–2512. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1768>
39. McEvoy JW, Chen Y, Nambi V, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Risk of Hypertension. *Circulation*. 2015;132(9):825–833. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014364>
40. Uçar H, Gür M, Kivrak A, et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels in newly diagnosed hypertensive patients with different left ventricle geometry. *Blood Press*. 2014;23(4):240–247. doi: <https://doi.org/10.3109/08037051.2013.840429>
41. Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest*. 1995;96(5):2247–2259. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118280>
42. Singh K, Xiao L, Remondino A, Sawyer DB, et al. Adrenergic regulation of cardiac myocyte apoptosis. *J Cell Physiol*. 2001;189(3):257–265. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.10024>
43. Dalal S, Connelly B, Singh M, et al. NF2 signaling pathway plays a pro-apoptotic role in β -adrenergic receptor stimulated cardiac myocyte apoptosis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196626. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196626>
44. Weil B., Suzuki G, Young RF, et al. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction after transient pressure overload. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(25):2906–2916. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.029>
45. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035–2037. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.16.2035>
46. Chaulin AM. Phosphorylation and Fragmentation of the Cardiac Troponin T: Mechanisms, Role in Pathophysiology and Laboratory Diagnosis. *International Journal of Biomedicine*. 2021;11(3):250–259. doi: [https://doi.org/10.21103/Article11\(3\)_RA2](https://doi.org/10.21103/Article11(3)_RA2)
47. Maekawa A, Lee J-K, Nagaya T, et al. Overexpression of calpastatin by gene transfer prevents troponin I degradation and ameliorates contractile dysfunction in rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(10):1277–1284. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(03\)00238-4](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(03)00238-4)
48. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. *Clin Chem*. 2017;63(6):1094–1100. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.266635>
49. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, et al. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens*. 2013;27(6):368–373. doi: <https://doi.org/10.1038/jhh.2012.53>
50. Lazzarino AI, Hamer M, Gaze D, et al. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1694–1701. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.070>
51. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, et al. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*. 2008;455(6):979–986. doi: <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0354-8>
52. Dubin RF, Li Y, He J, et al. CRIC Study Investigators. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *BMC Nephrol*. 2013;14:229. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-229>
53. Ziebig R, Lun A, Hocher B, et al. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin Chem*. 2003;49(7):1191–1193. doi: <https://doi.org/10.1373/49.7.1191>
54. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, et al. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. *Signa Vitae*. 2017;13:62–64. doi: <https://doi.org/10.22514/SV13.062017.13>
55. Chen J-Y, Lee S-Y, Li Y-H, et al. Urine High-Sensitivity Troponin I Predict Incident Cardiovascular Events in Patients with Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2020;9(12):3917. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9123917>
56. Potkonjak AM, Rudman SS, Gabaj NN, et al. Urinary troponin concentration as a marker of cardiac damage in pregnancies complicated with preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2020;144:110252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110252>
57. Muslimovic A, Fridén V, Tenstad O, et al. The Liver and Kidneys mediate clearance of cardiac troponin in the rat. *Sci Rep*. 2020;10(1):6791. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63744-8>
58. Rahman S, Islam S, Haque T, et al. Association between serum liver enzymes and hypertension: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):128. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01411-6>
59. Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, et al. Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1441–1448. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.032>
60. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*. 2005;142(9):786–791. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00015>
61. Chaulin AM, Duplyakova PD, Bikbaeva GR, et al. Concentration of high-sensitivity cardiac troponin I in the oral fluid in patients with acute myocardial infarction: A pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3814. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3814>
62. Chaulin AM, Karslyan LS, Bazyuk EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.n414>
63. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25:4140. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4140>
64. Joharimoghdam A, Tajdini M, Bozorgi A. Salivary B-type natriuretic peptide: A new method for heart failure diagnosis and follow-up. *Kardiol Pol*. 2017;75(1):71–77. doi: <https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0097>

52

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чаулин Алексей Михайлович, аспирант, врач [**Aleksey M. Chaulin**, MD, PhD Student]; **адрес:** 443001, Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171 [**address:** 171, Artsibyeshevskaya str., 443001, Samara, Russia]; **e-mail:** alekseymikhailovich22976@gmail.com, **SPIN-код:** 1107-0875, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

М.Д. Нигматкулова^{1, 2}, Е.Б. Клейменова^{1, 2, 3},
Л.П. Яшина^{1, 3}, Д.А. Сычев²

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва, Российская Федерация

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

³ Институт современных информационных технологий в медицине Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, Москва, Российская Федерация

Влияние сверки лекарственных назначений на преемственность фармакотерапии в периоперационном периоде

Обоснование. Лекарственные ошибки и связанные с ними нежелательные лекарственные события (НЛС) возникают при смене места и уровня оказания медицинской помощи и медицинского персонала. До 67% листов лекарственных назначений в стационаре содержат, как минимум, одно непреднамеренное расхождение с ранее назначенной терапией, а доля клинически значимых расхождений составляет 11–59%. Исследования в развитых странах продемонстрировали эффективность сверки лекарственных назначений в снижении количества лекарственных ошибок, частоты НЛС и затрат на медицинскую помощь. Для разработки эффективных программ по улучшению качества и безопасности медицинской помощи необходимо проведение исследований сверки лекарственных назначений.

Цель исследования — оценить влияние сверки лекарственных назначений, проводимой клиническим фармакологом, на частоту возникновения и структуру непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях для лечения хронических заболеваний, структуру связанных с ними потенциальных НЛС. **Методы.** В проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 410 хирургических пациентов, сравнивались частота возникновения и структура непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях в группе, где клиническим фармакологом с использованием электронной формы проводилась сверка лекарственных назначений при поступлении и при выписке из стационара, и в группе, где сверка не проводилась. Конечные точки исследования оценивались по данным электронной медицинской документации. **Результаты.** В группе, где проводилась сверка лекарственных назначений, частота непреднамеренных расхождений при поступлении снизилась с 32,68 до 16,86%, доля пациентов с расхождениями — с 64,9 до 44,9%, среднее количество расхождений на одного пациента — с 1,5 до 0,66. При выписке из стационара частота расхождений снизилась с 82,90 до 43,29%, доля пациентов с расхождениями — с 95,61 до 52,68%, среднее количество расхождений на одного пациента — с 2,79 до 1,67. Проведение сверки лекарственных назначений клиническим фармакологом способствовало снижению частоты unplanned обращений за медицинской помощью после выписки из стационара с 7,32 до 2,93%. Определены факторы риска возникновения непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях при поступлении: прием сердечно-сосудистых, эндокринологических препаратов и влияющих на ЦНС. Сверка лекарственных назначений является фактором, снижающим риск возникновения непреднамеренных расхождений при поступлении и выписке из стационара. **Заключение.** Сверка лекарственных назначений при поступлении пациентов хирургического профиля в стационар и при выписке из него способствует уменьшению частоты непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях на 16 и 40% соответственно. Внедрение сверки в клиническую практику способствует снижению обращаемости за медицинской помощью после выписки из стационара.

Ключевые слова: нежелательные лекарственные события, сверка лекарственных назначений, безопасность пациентов, ошибки при назначении лекарств, плановые хирургические вмешательства, факторы риска

Для цитирования: Нигматкулова М.Д., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Сычев Д.А. Влияние сверки лекарственных назначений на преемственность фармакотерапии в периоперационном периоде. Вестник РАМН. 2022;77(1):53–61. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1676>

Обоснование

Лекарственные ошибки — довольно частое и клинически значимое явление при оказании медицинской помощи. Наиболее часто лекарственные ошибки и связанные с ними нежелательные лекарственные события (НЛС) возникают в моменты смены места и уровня оказания медицинской помощи, лечащего врача и другого медицинского персонала, оказывающего помощь пациенту. Большая доля лекарственных ошибок при госпитализации в стационар и при выписке из него связана с нарушением преемственности и информационного обмена между стационарным и амбулаторным этапами оказания помощи [1, 2]. До 67% листов лекарственных назначений в стационаре содержат по крайней мере одно непреднамеренное расхождение с ранее назначенной терапией, при этом доля клинически значимых расхождений составляет 11–59% [3]. Неполная и некорректная информация о лекарствах, принимаемых

до поступления в стационар, ведет к медикаментозным ошибкам во время госпитализации и к непреднамеренному изменению ранее подобранной лекарственной терапии хронических заболеваний после выписки из стационара [4, 5].

Было отмечено, что частота возникновения непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях выше у госпитализированных пациентов хирургического профиля [6]. Несмотря на то что оперативное вмешательство часто рассматривается как изолированный эпизод оказания медицинской помощи, подготовка к нему и периоперационный период включают множество этапов, большое количество задействованных медицинских работников и значительное число переводов пациента с одного уровня оказания медицинской помощи на другой [7]. Перед выполнением операции требуются также коррекция постоянной терапии хронических заболеваний и временная отмена или замена некоторых лекарственных препаратов.

Проведение сверки лекарственных назначений при поступлении и выписке из стационара, а также при переводах пациента внутри медицинской организации рекомендовано для сокращения количества непреднамеренных расхождений в фармакотерапии и связанных с ними ошибок и является обязательным требованием для международной аккредитации медицинского учреждения [8–10]. При госпитализации пациента сверка лекарственных назначений должна быть проведена в первые 24 ч его нахождения в стационаре [11].

С начала 2000-х годов по настоящее время проведено множество оригинальных исследований и метаанализов, посвященных эффективности сверки лекарственных назначений в снижении количества лекарственных ошибок, частоты НЛС и уменьшения затрат на медицинскую помощь. Часть исследований и метаанализов была посвящена эффективности различных подходов к внедрению сверки в клиническую практику, проведение сверки клиническими фармакологами/фармацевтами [12, 13] и с использованием электронных форм [14]. Большая часть этих исследований проведена в США и странах Западной Европы. В последние годы появляются работы из развивающихся стран, посвященные сверке лекарственных назначений. Учитывая различия в организации здравоохранения, для разработки эффективных программ по улучшению качества и безопасности отечественной медицинской помощи необходимо проведение исследований сверки лекарственных назначений в условиях российской клинической практики.

Цель исследования — оценить влияние сверки лекарственных назначений, проводимой клиническим фарма-

кологом, на частоту возникновения, структуру непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях для лечения хронических заболеваний, структуру связанных с ними потенциальных НЛС, а также частоту НЛС, неплановых обращений за медицинской помощью и госпитализаций, связанных с непреднамеренными расхождениями в лекарственных назначениях у планово госпитализированных пациентов хирургического профиля. Дополнительная цель — выявить факторы, влияющие на возникновение непреднамеренных расхождений. Данное исследование представляет собой второй этап внедрения процесса сверки лекарственных назначений в работу хирургических отделений многопрофильного стационара.

Методы

Дизайн исследования

В проспективное, рандомизированное, открытое одноцентровое исследование были включены пациенты, которым было запланировано хирургическое вмешательство в многопрофильном стационаре г. Москвы в период с января 2020 по март 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты, госпитализируемые для планового внекардиального хирургического вмешательства;
- 2) возраст на момент госпитализации 18 лет и старше;
- 3) планируемый срок госпитализации > 24 ч.

M.D. Nigmatkulova^{1,2}, E.B. Kleymenova^{1,2,3}, L.P. Yashina^{1,3}, D.A. Sychev²

¹General Medical Center of the Bank of Russia, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

The Impact of Medication Reconciliation on Continuity of Drug Therapy during Perioperative Period

Background. Medication errors and resultant adverse drug events (ADEs) often occur during transitions of care. Up to 67% of in-patients' prescriptions have at least one unintentional medication discrepancy with previously prescribed therapy. The proportion of clinically significant medication discrepancies is 11–59%. Studies from the developed countries demonstrated the effectiveness of medication reconciliation in reducing medication errors, ADEs and healthcare resource utilization. There is a necessity to conduct medication reconciliation studies within Russian current clinical practice to develop effective medical care quality and patients' safety programs. **Aims** — to evaluate the impact of pharmacist-led medication reconciliation on the frequency and structure of unintentional medication discrepancies and potential ADEs at hospital admission and discharge. **Methods.** Standard care was compared to medication reconciliation led by a clinical pharmacist in a prospective randomized trial of 410 elective surgical patients. Medication discrepancies at hospital admission and discharge were identified and reconciled. Clinical outcomes were evaluated by reviewing electronic health records. **Results.** In the intervention group the frequency of unintentional discrepancies at hospital admission decreased from 32.68 to 16.86%, the proportion of patients with at least one unintentional discrepancy decreased from 64.9 to 44.9%, the number of discrepancies per patient decreased from 1.5 to 0.66. The incidence of discrepancies at hospital discharge decreased from 82.90 to 43.29%, the proportion of patients with discrepancies decreased from 95.61 to 52.68%, the average number of discrepancies per patient decreased from 2.79 to 1.67. Medication reconciliation led by clinical pharmacist decreased the frequency of unscheduled out-patient visits after discharge from 7.32 to 2.93%. The determined risk factors for unintentional discrepancies at hospital admission were: prescribing of cardiovascular, endocrine drugs and those affecting the central nervous system. Both at admission and discharge medication reconciliation was the significant factor reducing the risk of unintentional discrepancies. **Conclusions.** Medication reconciliation at hospital admission and discharge reduces the frequency of unintentional discrepancies in drug prescriptions by 16 and 40%, respectively. The implementation of medication reconciliation into clinical practice reduces unscheduled out-patient visits after hospital discharge.

Keywords: adverse drug events, medication errors, medication reconciliation, patient safety, risk factors, elective surgery

For citation: Nigmatkulova MD, Kleymenova EB, Yashina LP, Sychev DA. The Impact of Medication Reconciliation on Continuity of Drug Therapy during Perioperative Period. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(1):53–61. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1676>

Критерии исключения:

- 1) пациенты, не получавшие фармакотерапию до госпитализации;
- 2) планируемый срок госпитализации ≤ 24 ч;
- 3) пациенты, которым не выполнено запланированное оперативное вмешательство;
- 4) пациенты, переведенные в другой стационар для проведения запланированного оперативного вмешательства.

Условия проведения

Исследование было проведено в Многопрофильном медицинском центре Банка России в отделениях хирургии, гинекологии, травматологии и урологии стационара.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 13 января 2020 по 30 апреля 2021 г. Изменений во врачебном составе отделений в период проведения исследования не было.

Описание вмешательства

За месяц до запланированной операции все пациенты, включенные в исследование, прошли необходимое предоперационное обследование и подготовку в амбулаторных условиях. Пациентов рандомизированно делили на основную и контрольную группы. Пациентам основной группы, помимо заполнения стандартного направления на госпитализацию, также был составлен список постоянно принимаемых лекарственных препаратов (ЛП). Эти списки и рекомендации по предоперационной коррекции фармакотерапии были занесены в единую для поликлиники и стационара электронную форму сверки лекарственных назначений. В первые 24 ч после госпитализации пациента врач — клинический фармаколог проводил сверку лекарственных назначений, включая уточнение списка постоянно принимаемых ЛП и информацию о проведенной коррекции фармакотерапии, сроках отмены ЛП, а также о дополнительной коррекции фармакотерапии непосредственно перед, во время и после оперативного вмешательства. Результаты сверки лекарственных назначений обсуждались с лечащим врачом и анестезиологом, а при необходимости и с другими профильными специалистами (эндокринологом, кардиологом, гастроэнтерологом, психиатром). Далее результаты заносились в единую электронную форму. После выполненного хирургического вмешательства накануне выписки из стационара пациентам основной группы также проводилась сверка лекарственных назначений, результаты сверки обсуждались с лечащим врачом и пациентом, рекомендации по фармакотерапии на амбулаторный этап указывали в выписном эпикризе.

Пациентам контрольной группы список постоянно принимаемых ЛП и рекомендации по их коррекции не вносились в единую форму. При госпитализации пациента в стационар лечащим врачом хирургического профиля собирался стандартный фармакологический анамнез. Решение о предоперационной коррекции и послеоперационной фармакотерапии хронических заболеваний принималось лечащим врачом хирургического профиля. Рекомендации по лекарственной терапии после выписки из стационара лечащий врач формулировал самостоятельно.

Полипрагмазия определялась по формальному признаку — постоянный прием 5 лекарственных препаратов и более. Случаи полипрагмазии были проверены на межлекарственные взаимодействия с помощью электронной

базы данных (www.drugs.com/drug_interactions.html). Взаимодействий высокой клинической значимости выявлено не было.

Исходы исследования

Основные исходы исследования — частота и структура непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях при поступлении и выписке из стационара, частота и структура потенциальных НЛС.

Дополнительные исходы — количество развившихся НЛС, неплановых обращений за медицинской помощью на амбулаторном этапе, повторных госпитализаций вследствие непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях.

Длительность наблюдения за каждым пациентом после выписки из стационара составила 30 дней. Дополнительным результатом исследования были также факторы, влияющие на возникновение непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях при поступлении в стационар и при выписке из него.

Определение и классификация расхождений в лекарственных назначениях. Расхождением в лекарственных назначениях считалось любое несоответствие между ЛП, принимаемыми до госпитализации, назначенными в период стационарного лечения и при выписке из стационара. Все расхождения в лекарственных назначениях были разделены на две основные категории: намеренные и непреднамеренные. Намеренным считалось расхождение в лекарственных назначениях, которое было документировано и объяснено в медицинской карте. Эта категория расхождений далее не анализировалась. Все необъяснимые и недокументированные расхождения считались непреднамеренными. Они были разделены на шесть типов: 1) назначение ранее принимаемого ЛП; 2) несоответствие в дозе ЛП; 3) несоответствие в кратности или пути введения ЛП; 4) несоответствие лекарственной формы; 5) замена в пределах АТХ-группы; 6) назначение нового ЛП. Тяжесть потенциальных НЛС оценивали по алгоритму, предложенному J.R. Pippins et al. [16].

В нашем исследовании НЛС считался вред пациенту, связанный с ошибками при применении лекарственных средств, в том числе события, связанные с неназначением постоянно принимаемых ЛП, неблагоприятные лекарственные реакции и передозировки ЛП.

Для оценки вреда здоровью пациента, возникшего в результате медикаментозной ошибки, использовалась классификация Национального координационного совета по регистрации и предотвращению ошибок применения лекарств (NCC MEPR) [17].

Этическая экспертиза

Проведение научного исследования «Профилактика нежелательных лекарственных событий, связанных с нерациональной фармакотерапией хронических заболеваний у пациентов при плановых хирургических вмешательствах: значение информационных технологий» одобрено Комитетом по этике научных исследований Российской медицинской академии непрерывного последиипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 заседания Комитета по этике научных исследований РАМНПО от 13 сентября 2017 г.).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics V-20 (IBM, США). Данные с нормальным распределением представ-

лены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Данные, распределение которых не соответствовало нормальному, представлены как медиана, первый и третий квартили (Q_1 и Q_3).

Для сравнения количественных переменных, распределение которых соответствовало нормальному, применялся t -тест Стьюдента, для сравнения данных, распределение которых было отлично от нормального, применялся U -критерий Манна–Уитни, для категориальных переменных — тест χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для анализа факторов, влияющих на возникновение непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях, использовался многофакторный регрессионный анализ. Выявленные при однофакторном регрессионном анализе параметры в дальнейшем были включены во многофакторную модель. Результаты регрессионных анализов приведены как нескорректированные отношения шансов (OR) при 95%-м доверительном интервале (95%-й ДИ). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование было включено 410 пациентов: 205 в основной и 205 в контрольных группах. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Основные исходы исследования

Всего при поступлении в стационар было проанализировано 1519 лекарственных назначений, 800 — в основной группе и 719 — в контрольной. При выписке из стационара было проанализировано 1480 лекарственных назначений, 790 — в основной группе и 690 — в контрольной. Анализировались только ЛП для лечения сопутствующих заболеваний. Препараты, назначенные в связи с хирургическим вмешательством (например, средства для наркоза, для периоперационной антимикробной профилактики и т.п.), не анализировались. Количество выявленных непреднамеренных расхождений, их структура при поступлении в стационар и при выписке из него представлены в табл. 2, 3 соответственно.

При поступлении в стационар количество непреднамеренных расхождений на одного пациента в основной группе было статистически значимо ниже, чем в контрольной ($0,66 \pm 0,063$ и $1,5 \pm 0,084$ соответственно; $p < 0,01$). Количество пациентов с непреднамеренными расхождениями было также статистически значимо ниже в основной группе, чем в контрольной, — соответственно 92 (45%) и 133 (65%) пациента ($p < 0,01$). Самым частым расхождением в обеих группах было неназначение постоянно принимаемого ЛП — 54,81% (74 назначения) и 54,04% (127 назначений) соответственно в основной и контрольной группах. Чаще всего неназначения касались препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний — 87 (64,44%) и 183 (75,00%) всех расхождений

56

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа		p
	Основная (n = 205)	Контрольная (n = 205)	
Пол женский, n (%)	106 (51,7)	122 (59,5)	0,112
Возраст, среднее (SD)	64,24 ($\pm 9,72$)	64,13 ($\pm 9,90$)	0,908
Количество принимаемых ЛП	3,7 ($\pm 2,36$)	3,5 ($\pm 2,08$)	0,259
Полипрагмазия, n (%)	67 (32,68)	53 (25,85)	0,129
Индекс коморбидности Charlson медиана (Q_1 ; Q_3)	3 (2; 5)	3 (2; 4)	0,370
Хронические заболевания, %:			
• сердечно-сосудистые	89,76	83,41	0,060
• эндокринные (СД и заболевания щитовидной железы)	42,93	38,05	0,316
• респираторные (ХОБЛ и БА)	10,24	6,83	0,217
• ЖКТ (ГЭРБ, ЯБЖДК)	52,68	61,95	0,058
• ЦНС (цереброваскулярные заболевания, последствия ОНМК)	22,44	25,85	0,420
• умеренная и тяжелая ХБП	6,34	4,88	0,521
• костно-мышечные (артрозы крупных суставов, дегенеративные изменения позвоночника)	32,68	29,27	0,456
Прочие (глаукома, ДГПЖ)	13,46	14,70	0,345
Длительность госпитализации, дни	8,34 ($\pm 5,69$)	7,28 ($\pm 4,76$)	0,064
Профиль госпитализации, n (%)			
Хирургия	83 (40,5)	84 (41,0)	0,920
Травматология	31 (15,1)	34 (16,6)	0,686
Гинекология	33 (16,1)	39 (19,0)	0,437
Урология	58 (28,3)	48 (23,4)	0,260

Примечание. СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; БА — бронхиальная астма; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЯБЖДК — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП — хроническая болезнь почек; ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы; SD — стандартное отклонение; Q_1 и Q_3 — первый и третий квартили соответственно.

Таблица 2. Количество и структура непреднамеренных расхождений при поступлении

Показатель	Группа	
	Основная	Контрольная
Общее количество назначений	800	719
Количество непреднамеренных расхождений, <i>n</i> (% от общего числа назначений)	135 (16,86)	235 (32,68)
Доля пациентов с расхождениями*, % (<i>n</i>)	44,9 (92)	64,9 (133)
Количество расхождений, медиана (<i>IQR</i>):	1 (1; 2)	1 (1; 2)
• одно	63 (68,5%)	71 (53,4%)
• два	18 (19,6%)	35 (26,3%)
• три	8 (8,7%)	20 (15,0%)
• четыре и более	3 (3,3%)	7 (5,3%)
Количество расхождений на одного пациента*	0,66 (±0,063)	1,5 (±0,084)
<i>Типы расхождений, n (% от общего количества ошибок)</i>		
Неназначение ЛП	74 (54,81)	127 (54,04)
Несоответствие дозы ЛП	37 (27,41)	48 (20,43)
Несоответствие кратности / пути введения ЛП	7 (5,19)	11 (4,68)
Несоответствие лекарственной формы	0	0
Замена в пределах АТХ-группы	4 (2,96)	22 (9,36)
Назначение не применяемого ранее ЛП	13 (9,63)	27 (11,49)
<i>Тяжесть потенциальных НЛС, n (% от общего числа ошибок)</i>		
Значимые	115 (85,19)	203 (86,38)
Серьезные	20 (14,81)	32 (13,62)
Жизнеугрожающие	0	0

* $p < 0,05$.

Таблица 3. Количество и структура непреднамеренных расхождений при выписке

Показатель	Группа	
	Основная	Контрольная
Общее количество назначений	790	690
Количество непреднамеренных расхождений, <i>n</i> (% от общего числа назначений)	342 (43,29)	572 (82,90)
Доля пациентов с расхождениями*, % (<i>n</i>)	52,68 (108)	95,61 (196)
Количество расхождений, медиана (<i>IQR</i>):	3 (1; 4)	2 (1; 4)
• одно	35 (32,4%)	62 (31,6%)
• два	15 (13,9%)	38 (19,4%)
• три	15 (13,9%)	36 (18,4%)
• четыре и более	43 (39,8%)	60 (30,6%)
Количество расхождений на одного пациента*	1,67 (±0,158)	2,79 (±0,146)
<i>Типы расхождений, n (% от общего числа ошибок)</i>		
Неназначение	331 (96,78)	558 (97,55)
Несоответствие дозы ЛП	6 (1,75)	4 (0,70)
Несоответствие кратности / пути введения ЛП	1 (0,29)	2 (0,35)
Несоответствие лекарственной формы	0	0
Замена в пределах АТХ-группы	2 (0,58)	5 (0,87)
Назначение неприменяемого ранее ЛП	2 (0,58)	3 (0,52)
<i>Тяжесть потенциальных НЛС, n (% от общего количества ошибок)</i>		
Значимые	327 (95,61)	566 (98,95)
Серьезные	14 (4,09)	5 (0,87)
Жизнеугрожающие	0	0

* $p < 0,05$.

соответственно в основной и контрольных группах. Вероятно, это связано с преобладанием сердечно-сосудистых средств в общей структуре лекарственных назначений — соответственно 480 (60,00%) и 470 (65,37%) от всех назначений в основной и контрольной группах.

При выписке из стационара количество непреднамеренных расхождений на одного пациента было также статистически значимо ниже в основной группе — $1,67 \pm 0,158$ против $2,79 \pm 0,146$ расхождений ($p < 0,01$). Доля пациентов с минимум одним непреднамеренным расхождением в основной группе составила 52,68% (108 пациентов), в контрольной — 95,61% (196 пациентов) ($p < 0,01$). В структуре расхождений подавляющее большинство также составило неназначение постоянно принимаемых ЛС — 96,78% (331 расхождение) и 97,55% (558 расхождений) соответственно в основной и контрольной группах. Как и при поступлении в стационар, наибольшее количество непреднамеренных расхождений относилось к сердечно-сосудистым ЛП — 207 (60,53%) и 403 (70,45%) соответственно в основной и контрольной группах. При выписке из стационара препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний также преобладали в общей структуре назначений — 470 (59,49%) и 447 (64,78%).

58

Дополнительные исходы исследования

За время исследования выявлено одно предотвратимое НЛС, связанное с непреднамеренными расхождениями в лекарственных назначениях. Пациентке во время госпитализации не был назначен анксиолитический препарат, который принимался постоянно на амбулаторном этапе, в день планируемой выписки пациентка пожаловалась на беспокойство, тремор рук, бессонницу и головную боль. Потребовались дополнительные консультации

невролога и психотерапевта, что привело к продлению госпитализации на 1 день. По классификации ошибок применения лекарственных средств NCC MERP выявленное НЛС относилось к категории F (лекарственная ошибка привела к временному вреду для пациента, потребовала госпитализации или ее продления).

Доля пациентов, непланово обратившихся за медицинской помощью после выписки из стационара, составила в основной группе 2,93% (6 пациентов) и 7,32% (15 пациентов) в контрольной ($p = 0,044$). По классификации ошибок применения ЛП все неплановые обращения за медицинской помощью вследствие непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях относятся к категории D (нет вреда здоровью, потребовались мониторинг и/или вмешательство для предотвращения вреда здоровью).

Повторных госпитализаций, связанных с нарушением преемственности в лекарственной терапии и развитием НЛС, в обеих группах отмечено не было.

Факторы риска возникновения непреднамеренных расхождений

С помощью методов бинарной логистической регрессии были проанализированы факторы, влияющие на риск развития непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях при поступлении в стационар и при выписке из него. В качестве метода использования переменных в вычислениях при однофакторном анализе использовался метод вложения (Enter), при многофакторном анализе — метод прямой селекции: функция правдоподобия (Forward Stepwise: Likelihood Ratio).

В табл. 4, 5 представлены результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа. При однофакторном анализе возраст, индекс коморбидности Charlson и количество принимаемых ЛП являлись факторами,

Таблица 4. Факторы риска возникновения непреднамеренных расхождений при поступлении в стационар

Параметр	Анализ OR (95%-й ДИ)	
	Однофакторный	Многофакторный
Пол ¹ :		
• мужской	Реф.	Не тестировался
• женский	1,227 (0,829–1,817)	
Возраст	1,022 (1,002–1,043)*	1,003 (0,964–1,045)
Индекс Charlson	1,153 (1,049–1,267)*	1,057 (0,902–1,239)
Сверка лекарственных назначений ¹	0,441 (0,296–0,656)**	0,371 (0,242–0,568)**
Количество ЛП	1,183 (1,077–1,301)**	0,783 (0,607–1,009)
Полиплагмазия ¹	0,475 (0,304–0,742)*	0,699 (0,294–1,658)
Антикоагулянты и антиагреганты	0,982 (0,682–1,416)	Не тестировался
Сердечно-сосудистые препараты	1,516 (1,300–1,769)**	1,543 (1,311–1,817)**
Эндокринологические препараты	1,441 (1,104–1,880)*	1,399 (1,042–1,878)*
Препараты, влияющие на ЖКТ	1,343 (0,757–2,382)	Не тестировался
Ингаляционные препараты для лечения ХОБЛ и БА	1,251 (0,709–2,207)	Не тестировался
Препараты, влияющие на ЦНС	2,785 (1,109–6,995)*	3,050 (1,258–7,398)*
Отделение госпитализации ¹ :		Не тестировался
• урология	Реф.	
• хирургия	1,419 (0,868–2,319)	
• травматология	1,151 (0,619–2,140)	
• гинекология	0,785 (0,431–1,430)	

¹ Параметр включен как категориальный.

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЦНС — центральная нервная система; Реф. — референтная группа; полужирным выделены статистически значимые факторы.

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

Таблица 5. Факторы риска возникновения непреднамеренных расхождений при выписке из стационара

Параметр	Анализ OR (95%-й ДИ)	
	Однофакторный	Многофакторный
Пол ¹ : • мужской • женский	Реф. 0,905 (0,580–1,410)	Не тестировался
Возраст	1,027 (1,004–1,050)*	1,039 (1,011–1,068)*
Индекс Charlson	1,062 (0,956–1,180)	Не тестировался
Сверка лекарственных назначений ¹	0,051 (0,025–0,105)**	0,048 (0,023–0,099)**
Количество ЛП	1,066 (0,961–1,182)	Не тестировался
Полипрагмазия ¹	0,827 (0,504–1,359)	Не тестировался
Антикоагулянты и антиагреганты	1,251 (0,813–1,924)	Не тестировался
Сердечно-сосудистые препараты	1,166 (0,993–1,368)	Не тестировался
Эндокринологические препараты	0,971 (0,749–1,259)	Не тестировался
Препараты, влияющие на ЖКТ	1,591 (0,771–3,281)	Не тестировался
Ингаляционные препараты для лечения ХОБЛ и БА	1,677 (0,744–3,779)	Не тестировался
Препараты, влияющие на ЦНС	2,245 (0,736–6,844)	Не тестировался
Отделение госпитализации ¹ :		Не тестировался
• урология	Реф.	
• хирургия	1,086 (0,627–1,883)	
• травматология	1,255 (0,612–2,574)	
• гинекология	1,051 (0,534–2,066)	
Длительность госпитализации	0,980 (0,940–1,021)	

¹ Параметр включен как категориальный.

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; БА — бронхиальная астма; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ЦНС — центральная нервная система; реф. — референтная группа. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

статистически значимо повышающими риск возникновения непреднамеренных расхождений. При многофакторном анализе влияние данных факторов было статистически незначимо. Факторами риска возникновения непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях при поступлении являются: прием сердечно-сосудистых препаратов ($OR = 1,543$; 95%-й ДИ: 1,311–1,817; $p < 0,001$), прием эндокринологических препаратов ($OR = 1,300$; 95%-й ДИ: 1,042–1,878; $p < 0,05$), прием препаратов, влияющих на ЦНС ($OR = 3,050$; 95%-й ДИ: 1,258–7,398; $p < 0,05$). Фактором, снижающим риск возникновения непреднамеренных расхождений при поступлении, является проведение сверки лекарственных назначений ($OR = 0,371$; 95%-й ДИ: 0,242–0,568; $p < 0,001$).

При выписке из стационара фактором риска возникновения непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях был возраст пациента ($OR = 1,039$; 95%-й ДИ: 1,011–1,068; $p < 0,05$). Фактором, значительно снижающим риск возникновения непреднамеренных расхождений при выписке из стационара, также было проведение сверки лекарственных назначений клиническим фармакологом ($OR = 0,048$; 95%-й ДИ: 0,02–0,099; $p < 0,001$).

Обсуждение результатов исследования

В данном исследовании оценивалось влияние сверки лекарственных назначений, проводимой клиническим фармакологом, на количество непреднамеренных расхождений фармакотерапии при госпитализации и выписке из стационара, а также влияние этих расхождений на развитие НЛС и количество обращений за медицинской помощью.

По результатам ранее проведенных метаанализов сверка лекарственных назначений, проводимая клиническими фармакологами при поступлении и выписке из стационара, снижала количество расхождений соответственно на 42% [13] и 66% [12].

В данной работе проведение сверки лекарственных назначений способствовало снижению частоты непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях как при поступлении в стационар, так и при выписке из него. Частота непреднамеренных расхождений при поступлении снизилась с 32,68 до 16,86%, доля пациентов с расхождениями — на 20% (с 64,9 до 44,9%), при этом более чем в 2 раза снизилось среднее количество расхождений на одного пациента — с 1,5 до 0,66. Наиболее заметен эффект сверки на количество непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях при выписке из стационара: частота расхождений снизилась с 82,90 до 43,29%, доля пациентов с расхождениями — более чем на 40% (с 95,61 до 52,68%), при этом среднее количество расхождений на одного пациента снизилось более чем в 1,5 раза — с 2,79 до 1,67. Полученный результат согласуется с данными литературы: в исследовании Е.М. Murphy et al. при выписке из хирургического стационара сверка лекарственных назначений способствовала снижению непреднамеренных расхождений с 90 до 47% [18].

В данной работе сверка лекарственных назначений не оказала значимого влияния на структуру непреднамеренных расхождений. В обеих группах — как при поступлении в стационар, так и при выписке — подавляющая доля расхождений пришлась на неназначение постоянно принимаемых ЛП, среди которых лидировали сердечно-сосудистые средства.

Проведение сверки лекарственных назначений клиническим фармакологом статистически значимо способствовало снижению частоты неплановых обращений за медицинской помощью после выписки из стационара почти в 2,5 раза — с 7,32 до 2,93%. По данным метаанализа E. Cheema et al. сверка лекарственных назначений, проводимая клиническим фармакологом, способствовала сокращению обращаемости за медицинской помощью на 22% ($RR = 0,78$; 95%-й ДИ: 0,61–1,00; $p = 0,05$) [13]. В этой работе статистическая значимость не была достигнута ввиду разнородности результатов отдельных исследований. Работы, включенные в метаанализ, показали, как снижение повторных обращений за медицинской помощью, так и отсутствие значимого эффекта на использование ресурсов [19].

В нашем исследовании по данным многофакторной логистической регрессии статистически значимыми факторами риска возникновения расхождений в лекарственных назначениях при поступлении в стационар были назначения сердечно-сосудистых, эндокринологических препаратов и препаратов, влияющих на ЦНС. Наибольшее повышение риска расхождений наблюдалось при назначении препаратов, влияющих на ЦНС (в 3 раза), хотя по частоте назначений они занимали последнее место среди проанализированных групп ЛП. Этот риск реализовался в единственное зарегистрированное в данном исследовании НЛС, приведшее к продлению госпитализации пациента. Сердечно-сосудистые препараты были самыми часто назначаемыми ЛП, лекарственные ошибки при их назначении тоже встречались чаще, однако риск возникновения расхождений при назначении этих препаратов был выше в 1,5 раза.

При выписке из стационара только возраст пациента статистически значимо повышал риск расхождений, однако данный фактор повышал риск расхождений всего на 4%. При поступлении и выписке из стационара сверка лекарственных назначений, проводимая клиническим фармакологом, способствовала снижению риска возникновения расхождений примерно на 63 и 95% соответственно.

Ограничения исследования

Одним из ограничений нашего исследования было его проведение во время снижения доступности плановой медицинской помощи в связи с эпидемиологической ситуацией, связанной с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Отсутствие системы активного выявления НЛС после выписки из стационара на амбулаторном этапе могло повлиять на выявляемость НЛС, связанных с непреднамеренными расхождениями в лекарственных назначениях.

Заключение

Данная работа продемонстрировала, что проводимая клиническими фармакологами сверка лекарственных назначений при поступлении пациентов хирургического профиля в стационар и при выписке из него способствует снижению частоты непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях на 16 и 40% соответственно. Значимыми факторами риска возникновения расхождений при поступлении в стационар было назначение препаратов, влияющих на ЦНС, сердечно-сосудистые и эндокринологические средства. Эти факторы целесообразно учитывать при определении групп пациентов, на которых следует в первую очередь обращать внимание клинического фармаколога при обеспечении безопасности лекарственной терапии. Внедрение электронной формы сверки в повседневную клиническую практику способствует снижению обращаемости за медицинской помощью после выписки из стационара.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90014.

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

Участие авторов. М.Д. Нигматулова — разработка дизайна исследования, сбор, анализ, статистическая обработка и интерпретация данных, поисково-аналитическая работа, написание текста рукописи; Е.Б. Клейменова — разработка концепции исследования, внесение методологических правок, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение на представление рукописи; Л.П. Яшина — поисково-аналитическая работа, статистическая обработка, проверка критически важного интеллектуального содержания; Д.А. Сычев — внесение методологических правок, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение на представление рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, et al. Hospital-based medication reconciliation practices: A systematic review. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1057–1069. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.22462>
- Kwan JL, Lo L, Sampson M, et al. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;158(5Pt2):397–409. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303051-00006>
- Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: A systematic review. *CMAJ.* 2005;173(5):510–515. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.045311>
- Climente-Martí M, García-Mañón ER, Artero-Mora A, et al. Potential risk of medication discrepancies and reconciliation errors at admission and discharge from an inpatient-medical service. *Ann Pharmacother.* 2010;44(11):1747–1754. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1P1846>
- Cornu P, Steurbaut S, Leysen T, et al. Effect of medication reconciliation at hospital admission on medication discrepancies during hospitalization and at discharge. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):484–494. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1Q594>
- Mazhar F, Akram S, Al-Osaimi YA, et al. Medication reconciliation errors in a tertiary care hospital in Saudi Arabia: Admission dis-

- crepancies and risk factors. *Pharm Pract (Granada)*. 2017;15(1):864. doi: <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2017.01.864>
7. de Vries EN, Prins HA, Crolla RMPH, et al. Effect of a comprehensive surgical safety system on patient outcomes. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1928–1937. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMsa0911535>
 8. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Using medication reconciliation to prevent errors. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2006;32(4):230–232. doi: [https://doi.org/10.1016/s1553-7250\(06\)32030-2](https://doi.org/10.1016/s1553-7250(06)32030-2)
 9. Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare. Medication reconciliation. Available from: <http://www.safetyandquality.gov.au/our-work/medication-safety/medication-reconciliation>
 10. Canadian Council on Health Services Accreditation. Required Organizational Practices (ROP) Handbook 2020. Available from: https://store.accreditation.ca/products/required-organizational-practices-handbook-2017-version-2?_pos=1&_sid=a14190c97&_ss=r
 11. WHO Collaborating Centre for Patient Safety. The High 5s Project — Standard Operating Protocol for Medication Reconciliation. Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care. WHO, 2014. 36 p. Available from: <https://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/h5s-sop.pdf>
 12. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien J-A. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(2):128–144. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12364>
 13. Cheema E, Alhomoud FK, Kinsara ASA, et al. The impact of pharmacists-led medicines reconciliation on healthcare outcomes in secondary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193510. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193510>
 14. Mekonnen AB, Abebe TB, McLachlan AJ, et al. Impact of electronic medication reconciliation interventions on medication discrepancies at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16(1):112. doi: <https://doi.org/10.1186/s12911-016-0353-9>
 15. Schnipper JL, Hamann C, Ndumele CD, et al. Effect of an electronic medication reconciliation application and process redesign on potential adverse drug events: A cluster-randomized trial. *Arch Intern Med*. 2009;169(8):771–780. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.51>
 16. Pippins JR, Gandhi TK, Hamann C, et al. Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1414–1422. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0687-9>
 17. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. 1996, Revised: February 20, 2001. Available from: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf> (accessed: 02.08.2021).
 18. Murphy EM, Oxencis CJ, Klauck JA, et al. Medication reconciliation at an academic medical center: implementation of a comprehensive program from admission to discharge. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(23):2126–2131. doi: <https://doi.org/10.2146/ajhp080552>
 19. Al-Hashar A, Al-Zakwani I, Eriksson T, et al. Impact of medication reconciliation and review and counselling, on adverse drug events and healthcare resource use. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1154–1164. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0650-8>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нигматкулова Мария Дмитриевна [Maria D. Nigmatkulova]; адрес: 117593, Москва, Севастопольский пр-кт, д. 66 [address: 66 Sevastopol'skij prosp., 117593, Moscow, Russia]; e-mail: mnigmatkulova@gmail.com, SPIN-код: 2263-3980, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8840-4904>

Клейменова Елена Борисовна, д.м.н. [Elena B. Kleymenova, MD, PhD]; e-mail: e.kleymenova@gmail.com, SPIN-код: 2037-7164, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8745-6195>

Яшина Любовь Петровна, к.б.н. [Liubov P. Yashina, PhD in Biology]; e-mail: lyashinal@yandex.ru, SPIN-код: 1910-0484, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1357-0056>

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Dmitry A. Sychev, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: dmitrysychevmapo@gmail.com, SPIN-код: 4525-7556, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Е.С. Арькова¹, А.И. Загребнева^{2, 3},
М.Э. Холонья-Волоскова^{1, 4}, А.Г. Толкушин¹

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

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы,
Москва, Российская Федерация

⁴Департамент экспериментальной и клинической фармакологии,
Варшавский медицинский университет, Варшава, Польша

Особенности лекарственной терапии пациентов с анкилозирующим спондилитом в г. Москве

Обоснование. Систематическая работа по оценке потребления лекарственных средств позволяет своевременно выявлять эффективные стороны и проблемные моменты существующей системы льготного лекарственного обеспечения, позволяя регулировать оптимальность ее функционирования. **Цель исследования** — выявить региональные эпидемиологические особенности и ключевые аспекты лекарственного обеспечения пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) в г. Москве в динамике за период 2017–2020 гг. Выявить тренд изменений и их специфику с целью оптимизации дальнейшего льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) пациентов с АС в Москве. **Материалы и методы.** Источниками исследования выступили данные ЛЛО пациентов с АС в рамках амбулаторного звена, зарегистрированных в Москве в 2017–2020 гг. Проведен анализ численности пациентов с АС, имеющих право на бесплатное ЛЛО, получивших лекарственные препараты в рамках амбулаторного звена в 2017–2020 гг. Определены возрастная структура льготников с АС и их соотношение по гендерному признаку. Выявлена тенденция в распределении пациентов по основным схемам лекарственной терапии согласно полученным ими в течение отчетного периода препаратам. Выявлена структура ЛЛО пациентов с АС по международным непатентованным наименованиям (МНН) препаратов, их лекарственной форме, количеству, стоимости за вычетом оплаты пациентами. **Результаты.** Ретроспективный анализ данных реального мира показал, что с 2017 по 2020 г. численность популяции с АС в Москве и стоимость затрат на ЛЛО данных пациентов без учета оплаты пациентами выросли в 1,5 и 1,6 раза соответственно. Средний возраст пациентов в 2017 г. составил 50 ± 14 лет, а в 2018, 2019 и 2020 гг. вырос до 51 ± 11 лет. Соотношение пациентов по полам во все изученные периоды составило 2:1 — мужской и женский пол соответственно. Максимальная доля пациентов приходилась на возрастную группу 40–59 лет, составлявшую около 50% всей популяции пациентов с АС за весь период исследования. Второе место занимала возрастная группа 60–79 лет, на которую в 2017 г. приходилось 28,10% всех пациентов с АС, к 2020 г. она уменьшилась на 3,38%, составив 24,72% пациентов. Третье место по количеству пациентов принадлежит возрастной группе 30–39 лет, на которую за весь период исследования приходилось около 17–18% всей популяции с АС. Анализ показателя полипрагмазии свидетельствует о низкой лекарственной нагрузке большинства пациентов, так как у незначительной доли пациентов — от 1,54% (20 человек) до 2,71% (49 человек) — назначений по МНН составляло более 10 наименований в год. Лидирующую позицию занимала терапевтическая схема монотерапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в 2017 г., с 2018 г. первое место принадлежало схеме терапии одним ингибитором фактора некроза опухоли альфа (α ФНО). **Заключение.** Увеличение затрат на купирование нежелательных реакций и лечение сопутствующих заболеваний свидетельствует о сдвиге в подходе к терапии болезней костно-мышечной системы, как патологий, сопровождающихся большим разнообразием коморбидных и полиморбидных состояний. Несмотря на имеющиеся положительные изменения в региональной системе ЛЛО г.Москвы, возможно улучшение показателей обеспеченности пациентов с АС при проведении оценки ее эффективности с учетом клинических показателей и по результатам оценки качества жизни, сообщаемых пациентами.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, эпидемиология, амбулаторное льготное лекарственное обеспечение

Для цитирования: Арькова Е.С., Загребнева А.И., Холонья-Волоскова М.Э., Толкушин А.Г. Особенности лекарственной терапии пациентов с анкилозирующим спондилитом в г. Москве. *Вестник РАМН.* 2022;77(1):62–69. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1626>

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) как иммуноопосредованное воспалительное заболевание входит в обширную группу спондилоартритов. В результате прогрессирования АС у пациентов поражаются крестцово-подвздошные суставы и/или позвоночник с образованием анкилозов, проявляется он болью в спине воспалительного характера продолжительностью более 3 месяцев, а также полной или частичной утратой функциональной активности позвоночника. Отсроченное или неадекватное лечение АС может снизить качество жизни и привести к негативным долгосрочным результатам [1].

По оценкам специалистов и статистическим данным, а также результатам анкетирования 76 162 взрослых жителей России распространенность АС находится в пределах от 0,1%, а стандартизованный показатель составил 110 человек на 100 тыс. населения, до 2% в зависимости от принадлежности к определенной этнической группе и места проживания [2, 3].

В то же время распространенность данного заболевания среди населения США, по литературным данным, составляет 0,9–1,4%. Манифестация заболевания характерна для молодого возраста (до 45 лет), что грозит пациентам финансовыми потерями по листкам нетрудоспособности, связанным с болевым синдромом или сопутствующими

периферическими внескелетными проявлениями: увеитом (ирититом и иридоциклитом), дактилитом, энтезитом, воспалительными заболеваниями кишечника [1].

По данным отечественного регионального исследования, среди пациентов, проживающих на территории промышленного города, чаще выявлялись: периферический артрит — 11 (34,38%) пациентов; энтезит — 20 (62,5%); дактилит в анамнезе — 11 (34,38%); передний увеит — 8 (25%); псориаз — 3 (9,38%) пациента [4].

Результаты медикаментозного своевременного лечения в сочетании с лечебной физкультурой, физиотерапевтическими методами лечения и реабилитации, а также йогой и дыхательной гимнастикой оптимистичны и позволяют добиваться у пациентов длительной ремиссии. Согласно опубликованному в 2015 г. Американским колледжем ревматологии (ACR) совместно с Американской ассоциацией спондилита (SAA) и Сетью исследований и лечения спондилоартрита (SPARTAN) рекомендациям по лечению взрослых с АС, определены актуальные принципы фармакологического лечения, реабилитации, хирургического вмешательства, ведения сопутствующих заболеваний, мониторинга заболеваний, обучения пациентов и профилактической помощи.

Препаратами первого выбора при активном АС выступают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), затем идут лекарственные средства из группы базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) —

сульфасалазин, реже метотрексат и лефлуномид, которые более эффективны в отношении периферических спондилоартритов. Следующим этапом в выборе терапии при неэффективности или непереносимости предыдущих препаратов рекомендованы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические — ингибиторы JAK-киназ (иJAK-киназ). Из группы ГИБП рекомендованы в качестве эффективных при АС ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (иФНО α), а также моноклональные антитела (ингибиторы интерлейкина-17 (анти-ИЛ-17)) [4].

Пилотное исследование 30-дневного применения приложения на смартфоне для медитации пациентами с ревматическим заболеванием показало, что это эффективный и доступный нефармакологический метод для достижения целевого уровня качества жизни ревматологических пациентов. Завершившие курс медитации пациенты отмечали значительные улучшения по уровням беспокойства, нарушения сна, утомляемости с тенденциями к улучшению воспринимаемого стресса, функциональности и снижению болевого синдрома [5].

Несмотря на довольно высокую распространенность АС, в США ревматологами диагностируется примерно 37% пациентов с АС; оставшиеся 63% — в службах первичной медико-санитарной помощи (26%), физиотерапии (7%), ортопедической хирургии (4%), клиниках боли (4%), неотложной помощи (3%) и других условиях (19%).

E.S. Arkova¹, A.I. Zagrebneva^{2,3}, M.E. Holownia-Voloskova^{1,4}, A.G. Tolkushin¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

³City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

⁴Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland

Features of Drug Therapy for Patients with Ankylosing Spondylitis in Moscow

Background. Systematic research work on the assessment of medicines consumption allows timely identification of effective and problematic aspects of the existing system of preferential medicines provision, allowing to regulate the optimality of its functioning. **Aims** — to identify regional epidemiological features and key aspects of drug provision for patients with ankylosing spondylitis (AS) in Moscow in dynamics for the period 2017–2020. To identify the trend of changes and their specifics in order to optimize further preferential drug provision (DLO) for patients with AS in Moscow. **Materials and methods.** The sources of the study were the data of LLO of patients with AS within the outpatient care, registered in Moscow in 2017–2020. The researchers analyzed the number of patients with AS who are entitled to free and preferential drug provision, who received drugs as an outpatient link in the period 2017–2020. The age structure of beneficiaries with AS and their ratio by gender has been determined. A tendency was revealed in the distribution of patients according to the main drug therapy regimens, according to the drugs they received during the reporting period. The structure of LLO of patients with AS was revealed by international non-proprietary names of drugs, their dosage form, quantities, cost minus payment by patients.

Results. A retrospective analysis of real-world data showed that the population with AS in Moscow increased by 1.5 times from 2017 to 2020, as well as the cost of expenses for LLO of these patients, excluding patient payments, also increased by 1.5 times. The average age of patients was 50 ± 14 years in 2017, and in 2018, 2019, and 2020. This indicator increased to 51 ± 11 years. The ratio of patients by sex was 2:1 male and female, respectively, in all periods studied. The maximum proportion of patients fell on the age group — 40–59 years, which was about 50% of the entire population of patients with AS during the entire study period. The second place was occupied by the age group 60–79 years, which accounted for 28.10% of all patients with AS in 2017 and by 2020 decreased by 3.38%, already amounting to 24.72% of patients, the third place in the number of patients belongs to the age group 30–39 years, which accounted for about 17–18% of the entire population with AS during the entire study period. The analysis of the polypharmacy indicator indicates a low drug load of most patients since a small proportion of patients — from 1.54% (20 people) to 2.71% (49 people) — had more than 10 items for international nonproprietary names per year. The leading position was occupied by the therapeutic scheme of monotherapy “NSAIDs” in 2017, since 2018 the first place belongs to the scheme of therapy with one “iTNF- α ”. **Conclusions.** The increase in costs for the relief of adverse reactions and the treatment of concomitant diseases indicates a shift in the approach to the treatment of diseases of the musculoskeletal system, as pathologies accompanied by a wide variety of comorbid and polymorbid conditions. Despite the positive changes in the regional system of LLO of Moscow, it is possible to improve the indicators of the provision of patients with AS when evaluating its effectiveness, taking into account clinical indicators and the results of the assessment of the quality of life reported by patients.

Keywords: ankylosing spondylitis, epidemiology, preferential outpatient drug provision

For citation: Arkova ES, Zagrebneva AI, Holownia-Voloskova ME, Tolkushin AG. Features of Drug Therapy for Patients with Ankylosing Spondylitis in Moscow. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(1):62–69. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1626>

Медицинским работникам, не являющимся ревматологами, для ранней постановки диагноза рекомендуется направлять пациентов с болью в спине и ≥ 1 из 3 признаков (положительный HLA-B27, текущая воспалительная боль в спине или признаки сакроилеита на рентгенограмме/МРТ) к врачу-ревматологу [6].

Тривиальный взгляд на АС как заболевание с ярко выраженными признаками функциональных нарушений позвоночника и симптомами хронического воспаления в нижней части спины, которое наиболее распространено среди мужского населения и возникает только у HLA-B27-антиген-положительных людей с повышенными воспалительными маркерами, затрудняет его раннюю диагностику. Пациенты, в отсутствие установленного диагноза АС не получающие адекватного лечения, подвержены риску худших клинических исходов [7]. Данные реального мира призваны ускорить наступление момента постановки диагноза и, соответственно, скорейшего назначения эффективного лечения, способного минимизировать риски нежелательных последствий АС.

Материалы и методы

Структура льготного лекарственного обеспечения пациентов с АС определялась по деперсонифицированным данным из отчетов по формам Д-30 «Медикаменты, отпущенные по указанным диагнозам» за периоды с 1 января по 31 декабря 2017, 2018, 2019 и 2020 гг., а также Д-32 «Отпуск по пациентам» за аналогичные периоды в связи с диагнозом «Анкилозирующий спондилит» по коду МКБ-10 — М45, предоставленным Государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Центр лекарственного обеспечения» Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ «ЦЛО ДЗМ»).

При проведении анализа учитывалась следующая информация:

- количество пациентов, состоящих на диспансерном учете;
- возраст пациентов и их возрастные группы;
- лекарственные препараты по международным и торговым наименованиям с указанием лекарственной формы и дозировки;
- даты выписки рецепта и отпуска лекарственных препаратов по ним каждому пациенту;
- средневзвешенная стоимость упаковки отпущенных лекарственных средств каждому пациенту с указанием их количества и общей стоимости без учета оплаты пациентом.

Следующими шагами были определение динамики численности пациентов с АС и бюджетных затрат на их ЛЛО, построение точечной гистограммы с прогнозным линейным трендом в MS Excel 2016, расчет на основе определенного программой уравнения закономерности изменений численности и затрат, вычисление прогностических параметров численности пациентов с АС в 2021 и 2022 гг. и роста бюджетных затрат на заданный период.

Среднее количество наименований лекарственных препаратов в расчете на одного пациента было определено по формуле

$$KH_{cp} = \frac{KH_{общ}}{K_{паци}}, \quad (1)$$

где KH_{cp} — среднее количество выписанных торговых наименований, шт.; $KH_{общ}$ — общее количество торговых наименований, шт.; $K_{паци}$ — количество пациентов, человек.

В дальнейшем в ходе анализа оценивали уровень лекарственной нагрузки — количество лекарственных препаратов на одного пациента, который определяли путем группировки пациентов по количеству всех ЛП, выписанных им по МНН в год, в группы: 1, 2, 3, 4, от 5 до 10 и более 10 наименований. В расчеты для оценки полипрагмазии включались выписанные и отпущенные по рецептам лекарственные препараты для лечения не только основного заболевания — АС, но и сопутствующих, а также изделия медицинского назначения.

Количество упаковок зачастую выражается нецелым числом, что связано с делением упаковок препаратов, т.е. при выписке рецепта пациентам было отпущено дробное количество упаковок лекарственных препаратов, соответствующее курсу или имеющееся в наличии.

Затем, согласно клиническим рекомендациям, принятым в Российской Федерации по нозологии «Анкилозирующий спондилит», выделялись основные схемы патогенетической терапии, получаемой пациентами на протяжении года, в зависимости от количества и классификационной группы включенных в них препаратов НПВП, стандартных БПВП (стБПВП, СУЛЬФ) или групп ГИБП: иФНОα, анти-ИЛ-17, иЯК-киназ (1, 2, 3 или 4) на следующие подгруппы: монотерапия; два препарата; три препарата; четыре препарата.

Были выделены схемы терапии по конкретным лекарственным препаратам из групп НПВП, стБПВП, ГИБП и/или стБПВП с распределением пациентов по полученным схемам и определением доли пациентов от всех пациентов с АС, получавших ЛЛО в рассматриваемом году.

Определено количество пациентов, получавших симптоматическую терапию препаратами из групп глюкокортикоидов и анальгетических средств, их удельный вес в популяции.

Следующий этап — определение затрат бюджетных средств на лекарственные препараты из групп НПВП, стБПВП (СУЛЬФ), ГИБП и ингибиторов ЯК-киназ в относительных долях от всех затрат на фармакотерапию пациентов с АС.

В ходе исследования получены количественные показатели потребления лекарственных препаратов на одного пациента с АС в год, средние показатели расходования денежных средств федерального бюджета на одного пациента с учетом отнесения к группе пациентов с наличием НПВП, СУЛЬФ, ГИБП или ингибиторов ЯК-киназ.

Среди ограничений данного исследования следует отметить отсутствие данных по клиническим показателям активности заболевания и результатов оценки эффективности выбранной терапии. Поэтому в ходе анализа оценка клинической эффективности не проводилась.

Результаты

Анализ численности льготников с АС в Москве показал, что количество пациентов с 2017 по 2020 г. выросло в 1,5 раза (с 1299 до 1962 человек), сопоставление данных по финансовым затратам на ЛЛО пациентов с АС выявило также рост в 1,6 раза (с 318,61 млн до 506,33 млн руб.). Полученные результаты позволили спрогнозировать изменение численности пациентов с АС, а также бюджетных затрат на их ЛЛО на основе линейного тренда с помощью программного продукта MS Excel 2016. Результаты проведенного анализа динамики численности данной группы пациентов и стоимости ЛП, отпущенных им в 2017–2020 гг., без учета оплаты пациентами и прогнозные значения

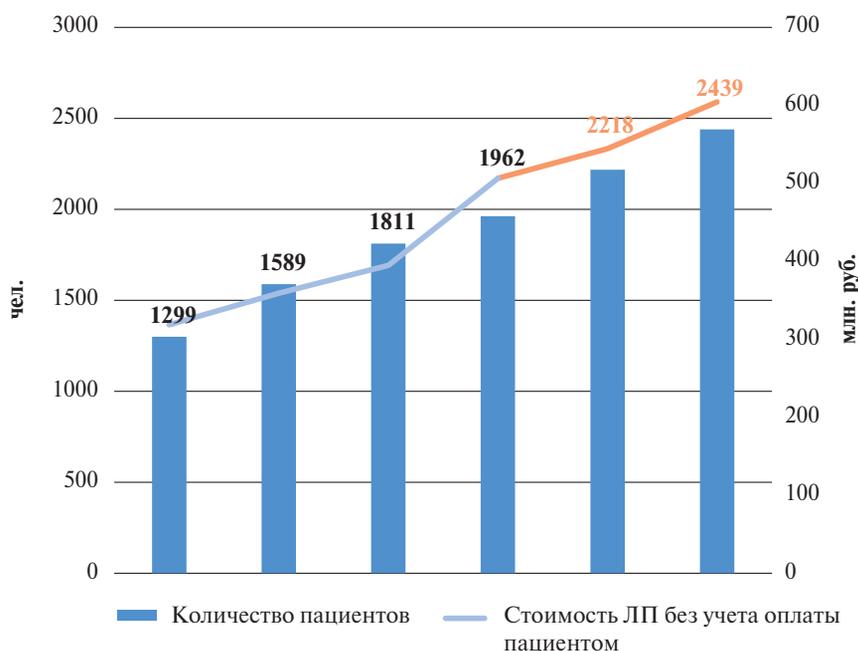


Рис. 1. Динамика роста численности популяции пациентов с анкилозирующим спондилитом, состоящих на диспансерном учете в Москве в 2017–2020 гг., и затрат бюджета на их льготное лекарственное обеспечение с прогнозом на 2021–2022 гг. на основе линейного тренда. ЛП — лекарственные препараты

указанных показателей на 2021 и 2022 гг. представлены на рис. 1.

При стратификации пациентов с учетом гендерных и возрастных признаков получены следующие результаты. Средний возраст пациентов с АС в 2017 г. составил 50 ± 14 лет, а в 2018, 2019 и 2020 гг. увеличился до 51 ± 11 лет. Соотношение пациентов по полам во все изученные периоды составило 2:1 — мужской и женский пол соответственно. Максимальная доля пациентов приходилась на возрастную группу 40–59 лет, составлявшую около 50% всей популяции пациентов с АС весь период исследования; второе место занимала возрастная группа 60–79 лет — в 2017 г., на нее приходилось 28,10% всех пациентов с АС, уменьшившись к 2020 г. на 3,38% и составив 24,72% пациентов; третье место по количеству пациентов принадлежит возрастной группе 30–39 лет, на которую за весь период исследования приходилось около 17–18% всей популяции с АС (табл. 1).

В терапии возрастной группы 40–59 лет наиболее широко представлен спектр средств патогенетической терапии АС. Группа пациентов 60–79 лет, уступающая опи-

санной выше по числу пациентов, отличалась меньшим разнообразием выписанных препаратов для лечения АС.

Оценка числа препаратов была проведена по торговым и МНН из расчета на одного пациента в год. В целом на всех пациентов в 2017 г. было выписано 4381 торговое наименование, что составляет в среднем 3,4 торгового наименования на пациента; в 2018 г. — 4,1; в 2019 г. — 4,2; в 2020 г. выписано и отпущено всего 7397 торговых наименований — в среднем 3,8 на одного пациента в год. Данный показатель может быть рассмотрен как адекватный подбор лекарственной терапии и оптимальность ЛЛО изучаемой популяции в связи с редкими случаями перехода с одного на другое торговое наименование.

Структура назначений по МНН в расчете на одного пациента была следующей:

- назначено по 1 наименованию в год — в 2017 г. — 554 (42,65%) пациента, к 2020 г. показатель снизился на 5,27% и составил 677 (37,38%) пациентов;
- по 2 наименования в год — в 2017 г. — 271 (20,86%) пациент, в 2020 г. также отмечено снижение на 1,15% — 357 (19,71%) пациентов;

Таблица 1. Динамика распределения количества пациентов (*n*) с анкилозирующим спондилитом по возрастному признаку, Москва, 2017–2020 гг.

Возрастная группа, лет	2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
	<i>n</i>	Доля, %						
18–19	9	0,69	10	0,63	8	0,44	5	0,25
20–29	11	0,85	80	5,03	107	5,91	103	5,25
30–39	222	17,09	289	18,19	308	17,01	341	17,38
40–59	653	50,27	793	49,91	916	50,58	994	50,66
60–79	365	28,10	384	24,17	439	24,24	485	24,72
80–99	34	2,62	32	2,01	32	1,77	32	1,63
Н/д	5	0,38	1	0,06	1	0,06	2	0,10
Итого	1299	100,00	1589	100,00	1811	100,00	1962	100,00

Примечание. Заливкой отмечены возрастные группы с максимальным количеством пациентов с анкилозирующим спондилитом. Н/д — нет данных.

- по 3 наименования в год — в 2017 г. — 296 (13,09%) пациентов, в 2020 г. снижение на 1,0% до 219 (12,09%) пациентов;
- по 4 наименования в год — в 2017 г. — 124 (9,55%) пациента, к 2020 г. снижение на 0,72% до 160 (8,83%) пациентов;
- от 5 до 10 наименований в год — в 2017 г. — 160 (12,32%) пациентов, к 2020 г. показатель вырос на 6,95% и составил 349 (19,27%) пациента;
- более 10 наименований в год в 2017 г. встречалось в рецептах у 20 (1,54%) пациентов, к 2020 г. отмечен рост показателя на 1,17%, что составило 49 (2,71%) пациентов с АС.

Анализ назначенных пациентам с АС всех лекарственных препаратов свидетельствует о низкой лекарственной нагрузке большинства пациентов — назначение по МНН составляло более 10 наименований в год (табл. 2). Небольшая доля пациентов (от 1,54% — 20 человек до 2,71% — 49 человек) с высокой лекарственной нагрузкой остается, что может быть связано с наличием у них сопутствующих заболеваний или развивающимися побочными эффектами в результате терапии основного заболевания.

Анализ схем фармакотерапии пациентов с АС проводили по классификационной группе и количеству входящих в них препаратов патогенетической терапии. В целом в результате анализа выявлено, что доля пациентов, получающих патогенетическую терапию, выросла на 14,75% — с 1036 (79,75%) пациентов в 2017 г. до 1854 (94,5%) пациентов в 2020 г., что свидетельствует о положительной динамике в подходах к лечению пациентов с АС.

В структуре схем патогенетической терапии первые три места по количеству пациентов занимают схемы терапии одним препаратом: в 2017 г. первое место занимала терапевтическая схема одним НПВП, применяемая в лечении примерно трети пациентов — 409 человек (31,49% от всех пациентов с АС), в последующий период данная схема заняла вторую позицию: в 2018 г. — 364 (22,91%) пациента, в 2019 г. — 411 (22,69%), а в 2020 г. — 349 (17,79%) пациентов. Таким образом, удельный вес монотерапии НПВП за 4 года снизился на 13,7%. Удельный вес монотерапии иФНОα, наоборот, с 2017 по 2020 г. вырос на 6,52%, и с 2018 г. она лидировала среди всех остальных схем. Так, в 2017 г. данную схему терапии получали 386 (29,72%) пациентов, в 2018 г. — 424 (26,68%), в 2019 г. — 440 (24,30%), а в 2020 г. — 711 (36,24%) пациентов.

Третье место в 2017 г. занимала схема терапии 2 препаратами — НПВП + иФНОα, лечение по данной схеме получали 139 человек, т.е. 10,70% от общего числа пациентов с АС. В последующем эта схема уступила третью позицию — в 2018 г. третье место заняла схема 2 пре-

паратами НПВП + СУЛЬФ, назначенная 252 (15,86%), а в 2019 г. — 293 (16,18%) пациентам. В 2020 г. третью позицию заняла схема монотерапии СУЛЬФ, назначенная 276 (14,07%) пациентам с АС. Четвертое место среди схем терапии в 2017 г. занимала монотерапия СУЛЬФ — 52 (4,00%) пациентов, в 2018 г. это место заняла схема НПВП + иФНОα, назначенная 166 (10,45%), в 2019 г. — 193 (10,66%) пациентам. В 2020 г. на четвертое место переместилась схема НПВП + СУЛЬФ, назначенная 197 (10,04%) пациентам.

Пятое место занимала схема терапии 3 препаратами — НПВП + СУЛЬФ+иФНОα, назначенная 31 (2,39%), а в 2018 г. — 64 (4,03%) пациентам, уступив занимаемую позицию схеме СУЛЬФ, назначенной в 2018 г. 121 (7,61%), в 2019 г. — 125 (6,90%) пациентам. Схема НПВП + СУЛЬФ+иФНОα заняла шестое место — в 2019 г. 89 (4,91%) пациентов, а в 2020 г. — 25 (1,27%) пациентов. Можно отметить также значительный рост (на 4,91%) удельного веса схемы монотерапии анти-ИЛ-17, назначенной в 2017 г. 1 пациенту (0,08%), в 2018 г. — 6 (0,38%), в 2019 г. — 23 (1,27%), а в 2020 г. — 98 (4,99%) пациентам. Все остальные выделенные схемы терапии имели менее значимый удельный вес (табл. 3).

При более детальном анализе назначений пациентам с АС препаратов патогенетической терапии из групп ГИБП и тсБПВП была выявлена следующая структура по количеству пациентов, получавших данные препараты в Москве в 2017–2020 гг. (рис. 2). Первое место в назначениях занимал иФНОα этанерцепт, выписанный в рецептах 269 пациентам (20,71% от всех пациентов с АС) в 2017 г., 322 (20,26%) — в 2018 г., 603 (33,30%) — в 2019 г. и 389 (19,83%) пациентам — в 2020 г. Второе место принадлежало также иФНОα адалимумабу, назначенному 208 пациентам (16,01%) в 2017 г., 227 (14,29%) — в 2018 г., 407 (22,47%) — в 2019 г., 275 пациентам (14,02%) — в 2020 г. На третьем месте находился иФНОα инфликсимаб, который был назначен 118 пациентам с АС (9,08%) в 2017 г., 114 (7,17%) — в 2018 г., 213 (11,76%) — в 2019 г., 110 (5,61%) пациентам — в 2020 г., немного уступив позиции анти-ИЛ-17 секукинумабу и переместившись на четвертое место. Четвертое место в разрезе групп ГИБП и тсБПВП принадлежало иФНОα голимумабу, назначенному 25 пациентам с АС (1,92%) в 2017 г., 54 (3,40%) — в 2018 г., уступив две позиции в 2019 г. цертолизумабу пэголу и секукинумабу, был назначен 65 (3,59%), в 2020 г. — 76 (3,87%) пациентам. Среди иФНОα цертолизумаба пэгол занял замыкающую позицию, будучи назначенным в 2017 г. — 25 (1,69%) пациентам, в 2018 г. — 30 (1,89%), в 2019 г. — 70 (3,87%) и в 2020 г. — 76 (3,87%) пациентам.

Таблица 2. Распределение пациентов с анкилозирующим спондилитом (*n*) по количеству назначенных и отпущенных им лекарственных препаратов по международным непатентованным наименованиям, Москва, 2017–2020 гг.

Количество выписанных препаратов за год	2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
	<i>n</i>	Доля, %	<i>n</i>	Доля, %	<i>n</i>	Доля, %	<i>n</i>	Доля, %
1	554	42,65	605,00	38,07	677,00	37,38	677	37,38
2	271	20,86	296,00	18,63	357,00	19,71	357	19,71
3	170	13,09	201,00	12,65	219,00	12,09	219	12,09
4	124	9,55	147,00	9,25	160,00	8,83	160	8,83
От 5 до 10	160	12,32	303,00	19,07	349,00	19,27	349	19,27
От 10 до 15	20	1,54	37,00	2,33	49,00	2,71	49	2,71
Итого	1299	100,00	1589,00	100,00	1811,00	100,00	1811	100,00

Таблица 3. Изменение удельного веса схем терапии пациентов с анкилозирующим спондилитом, Москва, 2017–2020 гг., %

Схема терапии	Доля пациентов от всех пациентов, получавших ЛЛЮ в соответствующем году			
	2017	2018	2019	2020
иФНОα	29,72	26,68	24,30	36,24
НПВП	31,49	22,91	22,69	17,79
СУЛЬФ	4,00	7,61	6,90	14,07
НПВП+СУЛЬФ	—	15,86	16,18	10,04
анти-ИЛ-17	0,08	0,38	1,27	4,99
НПВП+иФНОα	10,70	10,45	10,66	3,57
СУЛЬФ+иФНОα	1,15	1,64	1,93	2,14
НПВП+анти-ИЛ-17	—	0,06	0,50	1,27
НПВП+СУЛЬФ+иФНОα	2,39	4,03	4,91	1,27
НПВП+СУЛЬФ+анти-ИЛ-17	—	—	—	0,92
СУЛЬФ+анти-ИЛ-17	—	—	0,06	0,76
иФНОα+анти-ИЛ-17	0,08	0,06	0,55	0,56
НПВП+иФНОα+анти-ИЛ-17	—	—	0,44	0,25
НПВП+СУЛЬФ+иФНОα+анти-ИЛ-17	—	0,06	0,39	0,20
НПВП+иJAK-киназ	—	—	—	0,15
иJAK-киназ	0,15	0,13	0,17	0,10
анти-ИЛ-17+иJAK-киназ	—	—	—	0,05
НПВП+анти-ИЛ-17+иJAK-киназ	—	—	—	0,05
НПВП+иФНОα+иJAK-киназ	—	0,06	0,06	0,05
СУЛЬФ+иФНОα+анти-ИЛ-17	—	—	0,06	—
Итого	79,75	89,93	91,05	94,50

Группа анти-ИЛ-17, уверенно набирающая позиции, пополнилась в 2020 г. нетакимабом, назначенным 76 (3,87%) пациентам. Доля пациентов, получающих анти-ИЛ-17 секукинумаб, значительно (на 5,66%) выросла: в 2017 г. — 2 (0,15%) пациента, в 2018 г. — 9 (0,57%), в 2019 г. — 66 (3,64%), в 2020 г. — 114 (5,81%) пациентов.

Последнее место по количеству пациентов среди назначенных ЛП из групп ГИБП и тсБПВП занял постепенно наращивающий долю своего присутствия иJAK-

киназ тофацитиниб: в 2017 г. он был назначен 2 (0,15%) пациентам, в 2018 г. — 3 (0,19%), в 2019 г. — 4 (0,22%), в 2020 г. — 8 (0,41%) пациентам.

Таким образом, на группу пациентов, которые получают препараты ГИБП и тсБПВП, насчитывающую в 2017 г. 646 пациентов (49,73% от всех пациентов с АС), приходилось 313 733 819,59 руб. (98,47%) бюджетных затрат; в 2018 г. на 759 (47,77%) пациентов — 350 581 941,71 руб. (97,66% от всех затрат); в 2019 г.

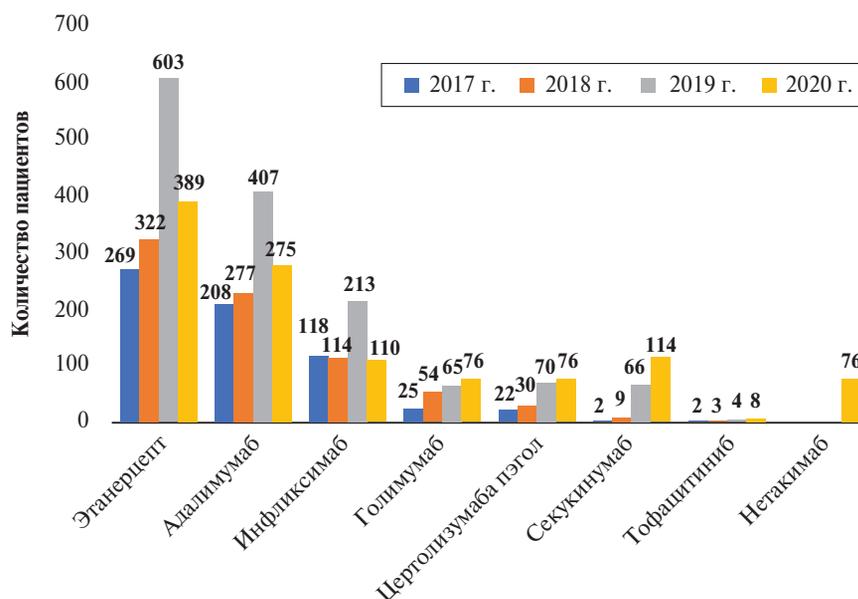


Рис. 2. Изменение структуры обеспечения пациентов с анкилозирующим спондилитом препаратами ГИБП (иФНОα, анти-ИЛ-17) и тсБПВП (иJAK-киназ), Москва, 2017–2020 гг.

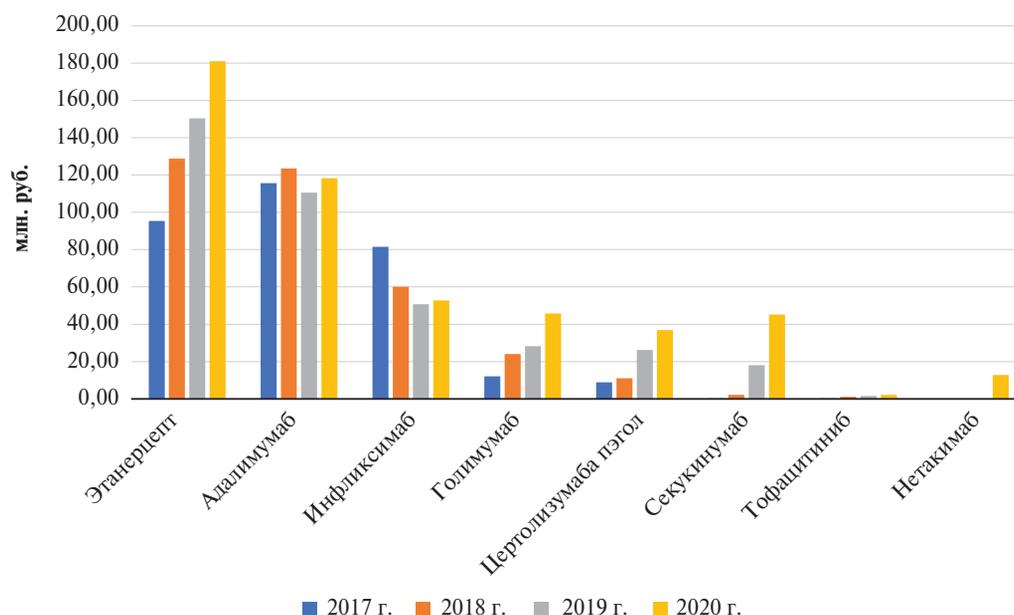


Рис. 3. Динамика изменений бюджетных затрат на ЛЛО пациентов с анкилозирующим спондилитом препаратами из групп ГИБП и тсБПВП, Москва, 2017–2020 гг.

68 на 1428 (78,85%) пациентов — 385 864 609,17 руб. (97,77%); в 2020 г. на 1124 (57,29%) пациента — 494 892 190,46 руб. (97,74% затрат) (рис. 3).

Касательно симптоматического лечения пациентов с АС: анальгетические средства и/или несистемные глюкокортикоиды получали в 2017 г. 95 пациентов (7,31% от всех пациентов), в 2018 г. — 182 (11,45%), в 2019 г. — 199 (10,99%), в 2020 г. — 146 (7,44%) пациентов.

С учетом возрастного критерия пациенты с АС были распределены по назначенным препаратам патогенетической терапии в возрастных группах 18–19, 20–29, 30–39, 40–59, 60–79 и 80–99 лет. Адалimumаб и этанерцепт лидировали по количеству назначений в большинстве возрастных групп, особенно в группах 40–59 и 60–79 лет. Наиболее широкий диапазон назначений препаратов ГИБП и тсБПВП приходился на возрастные группы 40–59 и 60–79 лет: по 6 МНН — в 2017 г., по 7 МНН — в 2018 г., по 7 МНН — в 2019 г. и по 8 МНН — в 2020 г. Полученные результаты, возможно, связаны с наибольшим количеством пациентов в данных возрастных группах и развитием у них наиболее ярко выраженной клинической картины заболевания, требующей высокоэффективного комплексного лечения.

Следует отметить, что в рамках проведенного исследования было выявлено также присутствие в рецептах, выписанных пациентам с АС, препаратов для терапии сопутствующих заболеваний из соответствующих фармакотерапевтических групп, таких как антигипертензивные, гипогликемические, гиполипидемические средства, ингибиторы протонного насоса, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, диуретические препараты, витамины, регуляторы фосфорно-кальциевого обмена, противоаллергические, противомикробные и противогрибковые препараты, гепатопротекторы, антидепрессанты, антиагрегантные средства, антикоагулянты, антиаритмические, зубиотики и др. Удельный вес затрат на перечисленные группы препаратов для лечения сопутствующих патологий и предотвращения возникновения нежелательных реакций вырос от 0,4% от всех бюджетных затрат на лечение пациентов с АС в 2017 г. до 0,9% в 2020 г., т.е. примерно в 2,3 раза.

В ходе ретроспективного анализа выписанных и отпущенных рецептов амбулаторного ЛЛО пациентов с АС, состоящих на диспансерном учете в Москве в 2017–2020 гг., были получены результаты, которые позволяют сделать выводы об их сопоставимости со статистическими данными мировой и российской практики по распространенности заболевания в популяции, по гендерному и возрастному признакам. Наиболее перспективные и признанные оптимальными на момент исследования схемы фармакотерапии АС, описанные в международных и национальных клинических рекомендациях по лечению, находят применение в назначениях данной популяции пациентов. Согласно полученным результатам низкого показателя лекарственной нагрузки, можно сделать вывод об оптимальности подходов к выбору методов терапии АС и пристальном внимании врачебного сообщества к данной проблеме.

Закключение

Проведенное исследование определило соответствие назначений врачей амбулаторного звена современным стандартам терапии АС. Оценка бюджетных затрат на ЛЛО пациентов с АС отражает закономерный рост затрат в 1,6 раз в том числе в связи с увеличением численности пациентов в 1,5 раза, получающих ЛЛО и расширением группы пациентов на терапии ГИБП и иJAK-киназ. Ограничениями данной работы были отсутствие сообщений о клинической эффективности назначенных терапевтических схем и о нежелательных явлениях в ходе их применения, затрудняющие проведение фармакоэпидемиологического исследования. Увеличение затрат на купирование нежелательных реакций и лечение сопутствующих заболеваний свидетельствует о сдвиге в подходе к терапии болезней костно-мышечной системы, как патологий, сопровождающихся большим разнообразием коморбидных и полиморбидных состояний. Несмотря на имеющиеся положительные изменения в региональной системе ЛЛО г.Москвы, возможно улучшение показателей обеспеченности па-

циентов с АС при проведении комплексной оценки ее эффективности с учетом клинических показателей и по результатам оценки качества жизни, сообщаемых пациентами.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

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

Участие авторов. Е.С. Арькова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи; М.Э. Холownia-Волоскова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; А.Г. Толкушин — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование; А.И. Загребнева — редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: Diagnostic challenges and missed opportunities. *Clin Rheumatol*. 2019;38(3):625–634. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4397-3>
2. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46. — № 1. — С. 32–39. [Galushko EA, Nasonov EL. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32–39. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>
3. Эрдес Ш., Гусева И.А., Беневоленская Л.И. Взаимосвязь анкилозирующего спондилоартрита и HLA-B27 в некоторых этнических группах России // *Терапевтический архив*. — 2001. — № 1. — С. 27–30. [Erdes Sh, Guseva IA, Benevolenskaya LI. The relationship between ankylosing spondylitis and HLA-B27 in some ethnic groups of Russia. *Therapeutic Archive*. 2001;1:27–30. (In Russ.)]
4. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America / Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599–1613. doi: <https://doi.org/10.1002/art.41042>
5. DiRenzo D, Hunt C, Sibinga E, et al. A Mobile Mindfulness Meditation Program May Improve Health-Related Quality of Life for Patients with Rheumatic Disease, a Pilot Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(suppl10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/a-mobile-mindfulness-meditation-program-may-improve-health-related-quality-of-life-for-patients-with-rheumatic-disease-a-pilot-study/> (accessed: 11.05.2021).
6. Якубова У.А., Бугрова О.В., Сетко Н.П., и др. Региональные особенности течения анкилозирующего спондилита // *Медицина и высокие технологии*. — 2018. — № 4. — С. 17–18. [Yakubova UA, Bugrova OV, Setko NP, et al. Regional features of the course of ankylosing spondylitis. *Medicine and High Technologies*. 2018;4:17–18. (In Russ.)]
7. Barnett R, Ingram T, Sengupta R, et al. Axial spondyloarthritis 10 years on: Still looking for the lost tribe. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl14):iv25–iv37. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa472>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Арькова Елена Сергеевна, [Elena S. Arkova]; 121165, Москва, ул. Киевская, д. 20 [20 Kievskaya str., 115088, Moscow, Russia]; e-mail: earcova2020@rambler, SPIN-код: 5058-9320, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0798-5493>

Загребнева Алена Игоревна, к.м.н., доцент [Alena I. Zagrebneva, MD, PhD, Assistant Professor]; e-mail: alrheumo@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>

Холownia-Волоскова Мальвина Эва, [Malwina E. Holownia-Voloskova]; e-mail: malwina.holownia@gmail.com, SPIN-код: 6435-2624, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2437-298X>

Толкушин Александр Геннадьевич, к.фарм.н., [Alexander G. Tolkushin, PhD of Pharmacological Sciences]; e-mail: alrheumo@mail.ru, SPIN-код: 7706-3809, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6803-4763>

К 80-летию академика РАН Валерия Васильевича Береговых

27 февраля 2022 г. исполнилось 80 лет со дня рождения академика РАН, профессора, доктора технических наук, лауреата Премии Правительства Российской Федерации, заместителя академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН Валерия Васильевича Береговых.

Ключевые слова: В.В. Береговых, юбилей

To the 80th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Valery Vasilievich Beregovykh

February 27, 2022 marks the 80th anniversary of the birth of Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Technical Sciences, Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation, Deputy Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences Valery Vasilyevich Beregovykh.

Key words: V.V. Beregovykh, anniversary



Береговых Валерий Васильевич

В.В. Береговых родился в Казахской ССР и, окончив в 1959 г. среднюю школу, поступил в Омский химико-механический техникум, который с отличием окончил в 1962 г., и пошел работать мастером на Омский завод синтетического каучука.

После окончания с отличием в 1968 г. Московского института тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова и защиты кандидатской диссертации в 1971 г. Валерий Васильевич связал свою практическую жизнь с фармацевтической и медицинской промышленностью. С 1977 по 1987 г. он работал в руководстве НПО «Витамины», в состав которого входили институт и 12 заводов по выпуску витаминной продукции для здравоохранения, сельского хозяйства и пищевой промышленности. Работа в этой подотрасли позволила В.В. Береговых в 1986 г. защитить докторскую диссертацию на тему «Анализ и синтез технологических схем в многостадийных производствах тонкого органического синтеза». За время работы в витаминной отрасли им были разработаны технологии

и налажено производство полупродуктов для синтеза витаминов А, Е, С, РР, В₁ и В₂.

С 1987 г. Валерий Васильевич — директор Всесоюзного научного исследовательского института синтеза белковых веществ. В этот период были созданы технологии производства белка из газа, нефтепродуктов, этанола, метанола и продуктов переработки широкого спектра свойств, в том числе Р-450. С 1989 г. он возглавляет Главное управление науки Минмедбиопрома СССР, являясь членом коллегии названного министерства.

С 1991 г. начинается работа В.В. Береговых вначале в Администрации Президента России, а затем — в Аппарате Правительства Российской Федерации. За время работы в административных органах он разрабатывал нормативно-правовые акты, регулирующие обеспечение отечественного здравоохранения лекарствами и медицинскими изделиями. Им заложены основы концепции надлежащих фармацевтических практик (GXP) в правовых документах Российской Федерации.

Выйдя на пенсию с государственной службы в 2002 г., Валерий Васильевич создает в Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова кафедру, которая сейчас называется «Промышленная фармация». За период работы на кафедре им издано 27 монографий, учебников и учебных пособий, под его руководством защищено 8 докторских и 12 кандидатских диссертаций, опубликовано около 500 научных статей. Однако не только была создана кафедра, но и утверждены магистерская специальность «Промышленная фармация» и новая специальность по кандидатским и докторским специальностям, прируждаемым ВАК России, — «Промышленная фармация и технология получения лекарств».

В.В. Береговых — член двух диссертационных советов, член бюро Отделения медицинских наук РАН и редколлегий ряда научных журналов.

Бюро Отделения медицинских наук РАН, коллектив отдела медицинских наук РАН, медицинская общественность и благодарные ученики искренне поздравляют Валерия Васильевича Береговых с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и научного вдохновения для работы на благо подрастающего поколения нашей страны!

К 75-летию академика РАН Александра Григорьевича Румянцева

12 февраля 2022 г. исполнилось 75 лет со дня рождения академика РАН, члена Президиума РАН, депутата Государственной Думы Российской Федерации VIII созыва, основателя, генерального директора, президента и с 2021 г. научного руководителя ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, лауреата Премии Правительства Российской Федерации Александра Григорьевича Румянцева.

Ключевые слова: А.Г. Румянцев, юбилей, педиатрия, онкология, гематология

To the 75th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Alexander Grigorievich Rumyantsev

February 12, 2022 marks the 75th anniversary of the birth of Academician of the Russian Academy of Sciences, member of the Presidium of the Russian Academy of Sciences, deputy of the State Duma of the Russian Federation of the VIII convocation, founder, CEO, president and since 2021 scientific director of the National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and immunology them. Dmitry Rogachev» of the Ministry of Health of Russia, laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation Alexander Grigorievich Rumyantsev.

Keywords: A.G. Rumyantsev, anniversary, pediatrics, oncology, hematology



Александр Григорьевич Румянцев

А.Г. Румянцев — крупнейший специалист в области гематологии, онкологии и иммунологии детского возраста, общественный и политический деятель.

Как исследователь, А.Г. Румянцев известен своими работами в области детской гематологии и иммунологии, медицинской экологии, интенсивной и амбулаторной педиатрии, подростковой медицины и организации здравоохранения, клинической иммунологии, физиологии и патофизиологии крови, регуляции кроветворения и иммунного ответа, патогенеза и лечения наследственных и приобретенных заболеваний крови у детей, интенсивной полихимиотерапии и иммунотерапии лейкозов, трансфизиологии и биологии развития

ребенка. К наиболее значимым исследованиям могут быть отнесены: разработка методов диагностики и лечения болезней крови у детей, функциональных методов оценки клеток крови и костного мозга в норме и патологии, разработка и внедрение в практику адьювантных методов иммунотерапии лейкемии и рака мочевого пузыря, исследования по механизмам адьювантной иммунотерапии и регуляции противоопухолевого иммунитета идиотипическими антителами, иммунотерапии эндотоксического шока, исследования по программной полихимиотерапии и сопроводительному лечению миелодисплазий, аплазий кроветворения, лейкозиев, злокачественных лимфом, гистиоцитозов и опухолей головного мозга у детей, разработка патогенетических методов лечения гнойно-воспалительных заболеваний, краш-синдрома, цитостатической болезни и аплазий кроветворения у детей, клиническо-гематологические и молекулярно-генетические исследования экологических катастроф в Киришах (Россия), Чернозцах (Украина) и последствий аварии на Чернобыльской АЭС (Брянская, Гомельская, Могилевская, Житомирская и Киевская области СССР). Под его руководством выполнены фундаментальные исследования механизма действия инкорпорированных радионуклидов на организм ребенка в результате аварии на Чернобыльской АЭС, представленные от имени Российской Федерации в МАГАТЭ.

А.Г. Румянцев является автором (соавтором) оригинальных научных концепций механизма адьювантного ответа при химиоиммунотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей, биохимического ограничения (толерантности) иммунного ответа при адьювантной иммунотерапии больных онкологическими заболеваниями. Им проведены фундаментальные и прикладные исследования в области патогенеза, диагностики и лечения анемий и болезней перегрузки железом, депрессий кроветворения и гемобластозов, организована служба детской гематологии/онкологии в России, впервые в нашей стране созданы кооперированные группы перспективных центровых исследований по изучению эффективности лечения острых лейкозов, злокачественных лимфом и опухолей мозга у детей, результатом многолетней работы которых явилось создание оригинальных протоколов лечения детей

с острым лимфобластным лейкозом, получивших международное признание.

Впервые в России созданы молекулярные чипы для диагностики лейкозов, банки пуповинных клеток-предшественников в г. Москве и г. Самаре для неродственных трансплантаций в педиатрии. А.Г. Румянцев — автор руководств по клинической детской трансфузиологии и трансплантации гемопоэтических клеток у детей, им и его сотрудниками налажены диагностика и мониторинг онкологических заболеваний с помощью молекулярных зондов циркулирующих нуклеиновых кислот и их продуктов в сыворотке крови. Под руководством А.Г. Румянцева впервые в России выполнены трансплантации стволовых пуповинных клеток детям с первичными иммунодефицитами, гематологическими и онкологическими заболеваниями и организованы системные исследования генетики первичных иммунодефицитов, материнского и детского микрохимизма.

В течение последних лет А.Г. Румянцев и его сотрудники активно разрабатывают новые методы трансплантации гемопоэтических клеток — предшественников костного мозга, периферической и пуповинной крови при иммунодефицитах, генетических, гематологических

и онкологических заболеваниях у детей и подростков, клеточных продуктов для иммунотерапии рака, междисциплинарной реабилитации детей, выздоровевших от рака. Создана медико-социальная служба и реализована программа школьного образования для детей, больных онкологическими заболеваниями, налажена международная деятельность в области детской онкологии в рамках ВОЗ и ЮНИСЕФ.

В 2021 г. Правительством России Александр Григорьевич назначен председателем экспертного Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями «Круг добра».

А.Г. Румянцев — автор более 1000 научных работ, в том числе 75 монографий и руководств.

Многолетняя плодотворная научная, педагогическая и общественная деятельность принесла ему заслуженное признание.

Бюро Отделения медицинских наук РАН, коллектив отдела медицинских наук РАН, медицинская общественность и благодарные ученики искренне поздравляют Александра Григорьевича Румянцева с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, дальнейших творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения!

К 80-летию академика РАН Виктора Александровича Тутельяна

8 февраля 2022 г. исполнилось 80 лет со дня рождения научного руководителя Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи Виктора Александровича Тутельяна — крупнейшего российского ученого, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ, лауреата премии Правительства РФ в области науки и техники.

Ключевые слова: В.А. Тутельян, юбилей, проблемы питания

To the 80th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Viktor Alexandrovich Tutelyan

February 8, 2022 marks the 80th anniversary of the birth of the scientific director of the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety Viktor Alexandrovich Tutelyan — the largest Russian scientist, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology.

Keywords: V.A. Tutelyan, anniversary, nutrition problems



Виктор Александрович Тутельян

Жизненный и творческий путь В.А. Тутельяна неразрывно связан с Институтом питания РАМН (в настоящее время — ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»), где он начал свою работу еще студентом II курса I Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. И.М.Сеченова.

В.А. Тутельян является крупнейшим авторитетным ученым с мировым именем в области нутрициологии, биохимии, физиологии, гигиены питания и диетологии. По инициативе В.А. Тутельяна и впервые в отечествен-

ной системе санитарно-гигиенического нормирования был разработан основополагающий документ — «Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов» (1989 г.), где установлены показатели безопасности и качества для всех групп пищевых продуктов. Впоследствии на его основе разработан ряд нормативных документов, которые в дальнейшем получили развитие в Технических регламентах, действующих на территории всего Евразийского экономического союза.

Под руководством В.А. Тутельяна впервые в Российской Федерации разработана комплексная система оценки безопасности пищевой продукции, полученной с использованием современных био- и нанотехнологий. Разработаны и приняты такие важные документы, как Федеральный закон «О качестве и безопасности пищевых продуктов» и распоряжения Правительства РФ «Основы государственной политики в области здорового питания населения», «Стратегия повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года».

На основе проведенных под его руководством фундаментальных исследований впервые сформулированы понятия о нутриоме человека как совокупности алиментарных факторов для поддержания динамического равновесия между человеком и окружающей средой, адаптационного потенциала, сохранения здоровья будущих поколений. На базе полученных им научных данных разработаны «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации».

В 2020–2021 гг. по инициативе В.А. Тутельяна с использованием современных диетологических технологий разработана система реабилитации постковидных больных, определены требования к специализированным рационам питания в условиях самоизоляции и карантина, предложены рекомендации по нутритивной поддержке пациентов с COVID-19.

Нельзя не отметить педагогический талант В.А. Тутельяна. Им создана и успешно функционирует кафедра гигиены питания и токсикологии ИПО Сеченовского Университета, подготовлена целая плеяда учеников, под его руководством защищено 49 кандидатских и 19 докторских диссертаций.

В.А. Тутельян является членом Президиума РАН, заместителем академика-секретаря и руководителем секции профилактической медицины ОМедН РАН, членом Президиума ВАК при Минобрнауки России, главным внештатным диетологом Минздрава России, членом бюро Ученого совета Роспотребнадзора, экспертом ВОЗ, членом Объединенного комитета экспертов ФАО/ВОЗ, членом редколлегий многих научных журналов и главным редактором таких периодических изданий, как «Вопросы питания», «Пищевая промышленность», «Отраслевое питание». Он автор более 750 научных трудов, в том числе 44 патентов.

В.А. Тутельян, научный авторитет которого признан как в нашей стране, так и за рубежом, неоднократно представлял Россию на крупных международных форумах, в том числе являлся экспертом от России по подготовке Римской декларации по питанию, принятой 2-й Международной

конференцией ФАО/ВОЗ по питанию в 2014 г., активно участвует в работе Комиссии «Кодекс Алиментариус» ФАО/ВОЗ. В.А. Тутельян является иностранным членом Национальной академии наук Республики Армения.

За выдающийся вклад в науку и развитие российского здравоохранения он награжден множеством государственных наград: орденом Александра Невского, орденом Почета, медалями «В память 850-летия Москвы», «В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», «За доблестный труд», знаками «Отличник здравоохранения», «Почетный работник Роспотребнадзора» и многими другими.

Отделение медицинских наук РАН, коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», медицинская общественность и ученики сердечно поздравляют Виктора Александровича Тутельяна с юбилеем и желают ему крепкого здоровья и научного долголетия!